

Technische Universität München
Fakultät für Medizin

Prognostischer Einfluss der linksatrialen Funktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach MitraClip Implantation

Katharina Leidgschwendner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christian Kupatt-Jeremias

2. apl. Prof. Dr. Markus Krane

Die Dissertation wurde am 13.04.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Die linksatriale Funktion	5
1.1.1 Physiologie.....	5
1.1.2 Pathophysiologische Auswirkungen einer Mitralklappeninsuffizienz auf den linken Vorhof	5
1.1.3 Die linksatriale Funktion als Prädiktor für das klinische Outcome	7
1.2 Das MitraClip-Verfahren	8
1.3 Ziel der Arbeit	11
2. Methodik	13
2.1 Studiendesign und Studienpopulation	13
2.2 Datenerhebung.....	13
2.2.1 Baseline	13
2.2.1.1 Anamnestische Informationen	13
2.2.1.2 Echokardiographie	13
2.2.1.3 Elektrokardiogramm	17
2.2.1.4 Laborchemische Daten.....	17
2.2.1.5 Das MitraClip-System.....	17
2.2.1.6 Ablauf der MitraClip-Implantation	18
2.2.2 Follow-up	19
2.2.2.1 Echokardiographie	20
2.3 Statistik.....	20
3. Ergebnisse	22
3.1 Baseline Charakteristika	22
3.2 Linksatriales Remodeling	24
3.3 Faktoren, die das linksatriale Remodeling beeinflussen.....	27
3.4 Klinisches Outcome	30

4. Diskussion.....	34
4.1 Hauptkenntnisse und Einordnung in den aktuellen Forschungsstand	34
4.2 Prognostischer Zusammenhang der linksatrialen Funktion und der residualen Mitralklappeninsuffizienz	37
4.3 Prognostischer Zusammenhang der linksatrialen Funktion und des transmitralen Druckgradienten	43
4.4 Prognostischer Zusammenhang der linksatrialen Funktion mit der linksventrikulären Funktion.....	46
4.5 Klinische Schlussfolgerungen.....	49
4.6 Limitationen	49
5. Zusammenfassung.....	52
6. Danksagung.....	53
7. Literaturverzeichnis	54

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated Clotting Time
CW-Doppler	Continuous-Wave-Doppler
EROA	effektive Regurgitationsfläche
FAC	fractional area change
FDA	Food and Drug Administration
LAEDV	linksatriales enddiastolisches Volumen
LAEF	linksatriale Ejektionsfraktion
LAESV	linksatriales endsystolisches Volumen
LV	linksventrikulär
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MI	Mitralinsuffizienz
MS	Mitralstenose
NYHA	New York Heart Association
RV	rechtsventrikulär
RVEDA	rechtsventrikuläre enddiastolische Fläche
RVESA	rechtsventrikuläre endsystolische Fläche
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
VC	Vena Contracta

1. Einleitung

1.1 Die linksatriale Funktion

1.1.1 Physiologie

Der linke Vorhof erfüllt während des kardialen Erregungszyklus drei komplexe physiologische Aufgaben, welche Auswirkungen auf die linksventrikuläre Füllung und somit über den Frank-Starling Mechanismus auch auf die linksventrikuläre Auswurfleistung haben. Dabei handelt es sich um die Reservoir-, die Conduit- und die Pumpfunktion. Während der linksventrikulären Systole fungiert der linke Vorhof als Reservoir, wobei er das Blut, das aus den Lungenvenen in das linke Atrium gelangt, sammelt. Während der frühen Diastole übt der linke Vorhof seine Conduitfunktion aus. Dabei strömt das Blut passiv aus den Lungenvenen über den linken Vorhof entlang eines Druckgradienten über die geöffnete Mitralklappe in den linken Ventrikel. Spätdiastolisch erfolgt eine aktive Vorhofkontraktion, wodurch das linksventrikuläre enddiastolische Volumen nochmals um 15-30% gesteigert wird. Die linksatriale Pumpleistung wird dabei maßgeblich von der linksventrikulären Compliance, vom linksventrikulären enddiastolischen Druck und von der intrinsischen linksatrialen Kontraktilität beeinflusst (Abhayaratna et al., 2006; Lang et al., 2015; Rosca, Lancellotti, Popescu, & Pierard, 2011). Der linke Vorhof und der linke Ventrikel determinieren somit gegenseitig durch ihr komplexes physiologisches Zusammenspiel ihre jeweilige Füllungs- und Auswurfleistung.

1.1.2 Pathophysiologische Auswirkungen einer Mitralklappeninsuffizienz auf den linken Vorhof

Eine Mitralklappeninsuffizienz (MI) bewirkt einen pathologischen Rückfluss von Blut aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof während der Systole. Das Blutvolumen, das vom Ventrikel über die insuffiziente Mitralklappe zurück in den Vorhof fließt, bezeichnet man als Regurgitations- oder Pendelvolumen.

Dabei kann man hinsichtlich der Entstehung eine primäre von einer sekundären MI unterscheiden. Bei der primären MI handelt es sich um eine Erkrankung bzw. Schädigung der Mitralklappensegel selbst. Die sekundäre MI hingegen ist durch pathologische Veränderungen der Ventrikelgeometrie mit konsekutiver Maladaptation

der Klappensegel bedingt (Enriquez-Sarano, Akins, & Vahanian, 2009; Nickenig et al., 2013). Bei der primären MI kommen ätiologisch insbesondere degenerative Klappenveränderungen bei Mitralklappenprolaps sowie andere degenerative, infektiöse oder entzündliche Affektionen der Mitralklappe in Frage. Die sekundäre MI wird durch linksatriale und/oder linksventrikuläre Umbauprozesse im Rahmen von ischämischen bzw. nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder durch eine Erweiterung des Mitralanulus bei anhaltendem Vorhofflimmern verursacht (Zoghbi et al., 2017).

Unabhängig von der Ätiologie der MI bewirkt diese eine chronische atriale Volumenbelastung, welche eine Vorhofdilatation induziert. Anfangs trägt die Vorhofvergrößerung, welche über den Frank-Starling-Mechanismus auch eine Erhöhung der linksatrialen Auswurffraktion bedingt, dazu bei über eine Verbesserung der Vorlast das ventrikuläre Schlagvolumen aufrechtzuerhalten (Enriquez-Sarano et al., 2009; Nickenig et al., 2013). Die chronische Volumenbelastung und die daraus resultierende zunehmende atriale Druckbelastung induzieren schlussendlich aber pathophysiologische Umbauprozesse (= kardiales Remodeling) mit konsekutiver Verschlechterung der linksatrialen Funktion, insbesondere der Pumpfunktion. Das histopathologische Korrelat dieses atrialen Remodelings stellt die chronische Inflammation mit Myozytolyse sowie die Fibrosierung und Apoptose dar (Gasparovic et al., 2014). Das durch das Pendelvolumen zusätzlich verstärkte linksventrikuläre Remodeling mit Abnahme der linksventrikulären Compliance und Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks wirkt sich zusätzlich weiter negativ auf die Funktion des linken Vorhofs aus.

Eine MI geht außerdem durch die Vergrößerung des linken Vorhofs mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung eines Vorhofflimmerns einher (T. S. Tsang et al., 2001; Vaziri, Larson, Benjamin, & Levy, 1994). Der damit einhergehende Verlust der aktiven Vorhofkontraktion führt durch die Abnahme der Füllung zu einer Verminderung der linksventrikulären Auswurffraktion, was sich wiederum negativ auf das linksatriale Remodeling auswirkt (Messika-Zeitoun et al., 2007). Die Kombination von chronischer Volumenbelastung und Vorhofflimmern beeinflussen sich dabei in Bezug auf das Remodeling sogar gegenseitig (Qian et al., 2010).

Längerfristig führt eine MI bei Überschreitung der linkskardialen Kompensationsmechanismen zu einer Rückstauung des Blutes in den

Lungenkreislauf und induziert dort pulmonal-vaskuläre Umbauprozesse, die zu einer pulmonalen Hypertonie führen (Patel, Desai, Tuzcu, Griffin, & Kapadia, 2014). Diese wiederum bedingen eine rechtsventrikuläre Druckbelastung mit folgender Hypertrophie und Dilatation, was im Verlauf zu einer globalen Herzinsuffizienz führen kann (Grose, Strain, & Yipintoso, 1983; Le Tourneau, Deswarte, et al., 2013).

1.1.3 Die linksatriale Funktion als Prädiktor für das klinische Outcome

Echokardiographisch bestimmte linksatriale Diameter, Volumina und Funktion haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung als Prädiktoren für das Outcome in der klinischen kardiovaskulären Forschung gewonnen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Vergrößerung und die damit im Laufe der Zeit zwangsläufig einhergehende Funktionsverschlechterung des linken Vorhofs mit einem schlechteren Outcome bei verschiedensten kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist.

Beispielsweise stellte sich eine Vergrößerung des linken Vorhofs sowohl in der Allgemeinpopulation (Kizer et al., 2006; T. S. Tsang et al., 2003) als auch bei Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie (Gerds et al., 2007) als signifikanter Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse, wie zum Beispiel Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod heraus. Des Weiteren ist eine linksatriale Vergrößerung mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert (Benjamin, D'Agostino, Belanger, Wolf, & Levy, 1995; Bouzas-Mosquera et al., 2011). Bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt konnte ein vergrößertes linksatriales Volumen als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität identifiziert werden (Beinart et al., 2004; Moller et al., 2003). Ebenso zeigte sich die linksatriale Größe bei Herzinsuffizienz in Folge einer dilatativen Kardiomyopathie und hypertrophen Kardiomyopathie als aussagekräftiger prognostischer Faktor (Nistri et al., 2006; Rossi et al., 2009).

Bei Patienten mit MI konnte das linksatriale Volumen als unabhängiger Prädiktor für das Überleben identifiziert werden. Patienten mit starker Vergrößerung des linken Vorhofes infolge einer unbehandelten MI hatten, im Vergleich zu Patienten ohne oder mit nur leichter Vergrößerung, ein signifikant erhöhtes Risiko für den Endpunkt Tod oder ein kardiovaskuläres Ereignis, wie zum Beispiel eine dekompensierte Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern (Essayagh et al., 2019; Le Tourneau et al., 2010). Gleichzeitig konnte aber auch gezeigt werden, dass eine Verminderung der MI

durch ein chirurgisches oder interventionelles Vorgehen zu einer Verminderung dieser linksatrialen Volumina und somit zu einem atrialen „reverse Remodeling“ führen kann (Avenatti, Little, Barker, & Nagueh, 2018; P. A. Grayburn et al., 2013; Toprak et al., 2016).

Aufgrund des vielfältigen prognostischen Nutzens der linksatrialen Größe und Funktion wird die Bestimmung linksatrialer Parameter nicht umsonst auch als das „HbA1c linksführender Herzerkrankungen“ bezeichnet (Levine & Nattel, 2010).

1.2 Das MitraClip-Verfahren

Das MitraClip-Verfahren ist ein perkutanes und somit minimalinvasives, katheterbasiertes interventionelles Verfahren, welches die „Edge-to-Edge“-Rekonstruktion der Mitralklappe ermöglicht. Es bietet Patienten mit hochgradiger MI, bei denen eine operative Therapie aufgrund des fortgeschrittenen Alters oder Komorbiditäten und dem daraus resultierenden sehr hohem OP-Risiko keine reale Therapiemöglichkeit darstellt, eine Behandlungsalternative.

Die Entwicklung des Verfahrens erfolgte in Anlehnung an die operative Alfieri-Nahttechnik aus den 1990er Jahren, bei welcher anteriores und posteriores Segel der Mitralklappe mittels kontinuierlicher Naht im Bereich der Insuffizienzstelle adaptiert wurden (Maisano, La Canna, Colombo, & Alfieri, 2011). In einer ersten amerikanischen Machbarkeitsstudie, der EVEREST I (endovascular valve edge-to-edge repair study) Studie, erfolgte die erste Prüfung auf Sicherheit und Durchführbarkeit des Verfahrens (Feldman et al., 2009). In einer weiteren prospektiven randomisierten Studie, EVEREST II, wurde dieses interventionelle Verfahren mit der operativen Mitralklappenversorgung verglichen (Feldman et al., 2011). Die Analyse dieser Studie zeigte zwar eine Unterlegenheit des MitraClip-Verfahrens im Vergleich zum operativen Vorgehen in Bezug auf den Schweregrad der verbleibenden MI. Trotzdem konnte im Langzeit-Follow-Up (nach 5 Jahren) kein signifikanter Unterschied zwischen Mortalität und klinischer Symptomatik festgestellt werden (Feldman et al., 2015). Des Weiteren zeigte sich in einer Subgruppenanalyse die Nicht-Unterlegenheit des Verfahrens gegenüber dem chirurgischen Vorgehen bei Patienten höheren Alters mit sekundärer MI und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (Feldman et al., 2011). Basierend auf dem Ergebnis dieser Subgruppenanalyse vermutete man die Stärke der

Technik demnach vor allem bei Patienten mit sekundärer MI. Die ACCESS-EU Studie, eine europäische multizentrische Registerstudie, und auch das deutsche Mitralklappenregister (TRAMI) konnten die hohe Sicherheit und den klinischen Nutzen des MitraClip-Verfahrens im Sinne einer Verminderung der residualen MI und der dadurch verursachten Symptomatik, bei Patienten höheren Alters mit vor allem sekundärer MI und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion reproduzieren (Baldus et al., 2012; Maisano et al., 2013).

Zwar stellt die operative Therapie in den meisten Fällen den Goldstandard zur Versorgung einer hochgradigen primären MI dar, jedoch etabliert sich zunehmend das MitraClip-Verfahren bei Hochrisikopatienten, bzw. bei nicht-operablen Patienten, insbesondere mit sekundärer MI (Ailawadi et al., 2019; Baumgartner et al., 2017). Die aktuellen Guidelines zur Behandlung von Klappenerkrankungen, gemeinsam erstellt von der europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der europäischen Vereinigung für Herz-Thoraxchirurgie geben folgende Empfehlungen zur Anwendung des MitraClip-Verfahrens (Baumgartner et al., 2017):

- bei primärer Mitralklappeninsuffizienz:
 - das perkutane Edge-to-Edge-Verfahren kann bei Patienten mit primärer hochgradiger MI, welche die echokardiographischen Eignungskriterien (siehe 2.2.1.2. Echokardiographie) erfüllen und inoperabel sind bzw. einem hohen Operationsrisiko unterstehen, in Erwägung gezogen werden (Empfehlungsklasse IIb, Evidenzlevel C)

- bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz:
 - bei fehlender Indikation für eine gleichzeitig offenchirurgische Revaskularisation und nicht niedrigem Operationsrisiko, kann bei Patienten mit hochgradiger sekundärer MI und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion >30%, welche trotz optimaler Herzinsuffizienztherapie inklusive kardialer Resynchronisationstherapie symptomatisch bleiben, bei echokardiographischer Eignung das perkutane Edge-to-Edge Verfahren erwogen werden. (Empfehlungsklasse IIb, Evidenzlevel C)

- bei Patienten mit hochgradiger sekundärer MI und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $<30\%$, welche trotz optimaler Herzinsuffizienztherapie inklusive kardialer Resynchronisationstherapie symptomatisch bleiben und bei denen keine Indikation zur Revaskularisation besteht, kann das interdisziplinäre Herzteam nach ausführlicher patientenindividueller Evaluation für ein ventrikuläres „Herzunterstützungssystem“ oder Herztransplantation, ein chirurgisches Verfahren oder ein perkutanes Edge-zu-Edge-Verfahren in Erwägung ziehen (Empfehlungsklasse IIb, Evidenzlevel C)

Im Jahr 2018 erfolgte die Veröffentlichung der ersten prospektiven randomisierten klinischen Studien, die das MitraClip-Verfahren mit der leitliniengerechten medikamentösen Therapie bei Patienten mit hochgradiger sekundärer MI hinsichtlich definierter klinischer Endpunkte verglichen. Die zuerst präsentierte MITRA-FR-Studie (Multicenter Study of Percutaneous Mitral Valve Repair with MitraClip Device in Patients with Severe Secondary Mitral Regurgitation) konnte zum Überraschen der Fachwelt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Patientengruppe mit MitraClip-Verfahren und der Gruppe mit lediglich optimaler medikamentöser Therapie hinsichtlich der primären Endpunkte Tod und ungeplanter Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz innerhalb 12 Monate zeigen (Obadia et al., 2018). Die kurz daraufhin veröffentlichte amerikanische COAPT-Studie (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation) hingegen konnte den klinischen Nutzen des MitraClip-Verfahrens bei sekundärer MI herausarbeiten. Bei dieser Studie handelte es sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte, Parallelgruppen-Studie, die das MitraClip-Verfahren bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und hochgradiger sekundärer MI untersucht, indem eine Interventionsgruppe, die neben einer leitliniengerechten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie dem MitraClip-Verfahren unterzogen wurde, mit einer Kontrollgruppe, die lediglich eine leitlinienkonforme medikamentöse Therapie erhielt, verglichen wird. Dabei konnte die MitraClip-Kohorte im Vergleich zur Kohorte mit alleiniger medikamentöser Therapie im Follow-up nach 24 Monaten nicht nur eine signifikant niedrigere kardiale Hospitalisierungsrate aufweisen, sondern auch eine eindeutig und signifikant reduzierte Gesamtmortalität (Stone et al., 2018). Die Studie konnte somit zum ersten

Mal eine signifikante Prognoseverbesserung bei Patienten mit sekundärer MI und Herzinsuffizienz durch die MitraClip-Implantation beweisen.

Die Ergebnisse der COAPT-Studie ebneten den Weg des MitraClip-Verfahrens bei Patienten mit sekundärer MI nicht nur in den USA, sondern auch weltweit. Basierend auf den Resultaten der COAPT-Studie erfolgte 2019 die Zulassung des MitraClip-Systems seitens der Food and Drug Administration (=FDA) speziell für Patienten mit hochgradiger sekundärer MI mit einer LVEF von 20-50% und persistierender Herzinsuffizienzsymptomatik trotz optimaler medikamentöser Therapie. Ebenso wurde kurz nach Veröffentlichung dieser Studie im Jahr 2020 die amerikanische Leitlinie zur Therapie einer MI aktualisiert. Stellte in der vorherigen Ausgabe der Leitlinie der nicht-operable symptomatische Patient mit hochgradiger primärer MI noch die einzige Indikation zur interventionellen Mitralklappentherapie dar, so wird in der aktualisierten Version das MitraClip-Verfahren zusätzlich bei sorgfältig selektierten Patienten mit sekundärer MI, die trotz optimaler medikamentöser Therapie symptomatisch bleiben, empfohlen (Bonow et al., 2020).

Abschließend sei zu betonen, dass die Indikationsstellung grundsätzlich von einem interdisziplinären Team (Kardiologen, interventionell erfahrener Kardiologe, Herzchirurgen) und unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren, wie Komorbiditäten und Lebenserwartung zu erfolgen hat (Baldus et al., 2018; Bonow et al., 2020). Die häufigste Indikation für die MitraClip-Implantation in der aktuellen klinischen Praxis stellt die hochgradige sekundäre MI bei reduzierter linksventrikulärer Funktion dar (Baldus et al., 2018).

1.3 Ziel der Arbeit

Es gibt Hinweise, dass die operative Korrektur einer MI und die damit erzielte Reduktion der linksatrialen Volumenbelastung das Potential hat, ein „reverse Remodeling“ des linken Vorhofs zu induzieren und somit die linksatriale Funktion zu verbessern (Le Bihan et al., 2015; Marsan et al., 2011). Diese Induktion eines „reverse Remodelings“ und die damit einhergehenden Verbesserung der linksatrialen Funktion konnte auch bei Patienten, die sich dem MitraClip-Verfahren unterzogen haben, nachgewiesen werden (P. A. Grayburn et al., 2013; Toprak et al., 2016).

Obwohl Veränderungen der linksatrialen Funktion relevante Auswirkungen auf die prognostisch wichtigen Faktoren wie die residuale MI (Buzzatti et al., 2016; Cheng et al., 2017), den mittleren transmitralen Druckgradienten (Cheng et al., 2017; Neuss et al., 2017) und das linksventrikuläre Remodeling (T. S. Tsang et al., 2002) haben könnten, existieren bis dato keine Studiendaten, welche den prognostischen Einfluss der linksatrialen Funktionsverbesserung nach Einsatz des MitraClip-Verfahrens auf das klinische Outcome dieser Patienten untersuchen.

Diese Arbeit soll anhand echokardiographischer Parameter das linksatriale „reverse Remodeling“ sowie die Faktoren, welche dieses beeinflussen, evaluieren. Darüber hinaus wird der prognostische Einfluss der linksatrialen Funktion auf das klinische Outcome bei Patienten nach MitraClip-Implantation untersucht.

2. Methodik

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, entblindete (=open-label) Beobachtungsstudie. Patienten mit hochgradiger MI, welche sich nach interdisziplinär evaluierter Indikationsstellung dem perkutanen minimalinvasiven MitraClip-Verfahren am Universitätsklinikum rechts der Isar unterzogen, wurden in die Studie eingeschlossen. Es wurden Baseline-, periprozedurale und Follow-up-Daten erhoben und in eine interne Datenbank eingegeben. Der Studieneinschluss erfolgte nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung sowie Einwilligung mittels Unterschrift. Die Studie wurde von einem lokalen Ethikkomitee bewilligt und gemäß der „Declaration of Helsinki“ durchgeführt.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Baseline

2.2.1.1 Anamnestische Informationen

Bei Studieneinschluss erfolgte eine ausführliche Anamnese. Insbesondere relevante Informationen wie die aktuelle Symptomatik, das New York Heart Association (NYHA) Stadium, vorhandene kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten, die aktuelle Medikation sowie bereits erfolgte interventionelle und operative Eingriffe wurden für die interne Datenbank erfasst. Anhand der erhobenen Parameter wurde auch das operative Risiko mittels logistischem EuroSCORE I berechnet.

2.2.1.2 Echokardiographie

Bei allen Patienten erfolgte präprozedural eine transthorakale (TTE) und transösophageale (TEE) Echokardiographie. Diese beiden Untersuchungen sind nötig, um den Schweregrad der MI, sowie deren Mechanismus und Ätiologie zu erfassen. Des Weiteren wird damit die linksventrikuläre (LV), rechtsventrikuläre (RV) sowie linksatriale Größe und Funktion bestimmt. Von entscheidender Bedeutung, um die Morphologie des Mitralklappenapparates zu beurteilen und somit die praktische Tauglichkeit für das MitraClip-Verfahren zu prüfen, sind folgende anatomische Kriterien (Boekstegers et al., 2013; Feldman et al., 2009):

- Zentrale Lokalisation des Insuffizienzjets im Bereich A2 und P2
- Mitralklappenöffnungsfläche $\geq 4\text{cm}^2$, um eine postprozedurale funktionelle Mitralstenose zu verhindern
- Fehlende Segelverkalkung, normale Segelstärke und Mobilität
- Koaptationstiefe der Mitralklappensegel $< 11\text{mm}$
- Mobile Länge des posterioren Segels $\geq 10\text{mm}$
- bei sekundärer MI: Koaptationslänge der Mitralklappensegel $\geq 2\text{mm}$
- bei primärer MI mit Prolaps: „flail-gap“ $< 10\text{mm}$ (=maximale Distanz zwischen Segeln bei vorhandenem Prolaps), „flail-Breite“ $< 15\text{mm}$ (=maximale Breite des Prolapses im Segel)

Dabei sei zu beachten, dass diese Kriterien nicht starr anzuwenden sind, da sich gezeigt hat, dass erfahrene, interventionell tätige Kardiologen bei häufiger Durchführung des Verfahrens eine steil ansteigende Lernkurve haben und somit die MitraClip-Implantation auch bei Patienten, die diese Kriterien nicht vollständig erfüllen, möglich ist (Franzen et al., 2010).

Zur Beurteilung des Schweregrades der MI existieren verschiedene Möglichkeiten. In der vorliegenden Studie wurden dazu die wissenschaftlich favorisierten Methoden der zwei- und dreidimensionalen Echokardiographie genutzt. Dabei handelt es sich um die Ausmessung der Vena contracta (VC)-Weite, ein semiquantitativer Parameter, welcher am besten im parasternalen Längsschnitt unter Zoom und Zuhilfenahme des Farbdopplersignals bestimmt wird. Dabei ist die VC als schmalste Stelle des Insuffizienzjets definiert und repräsentiert somit die Regurgitationsöffnung. Außerdem wurde zusätzlich die PISA-Methode (proximal isovelocity surface area), welche die Bestimmung der quantitativen Parameter „effektive Regurgitationsfläche“ (EROA) und „Regurgitationsvolumen“ ermöglicht, genutzt (Prisker & Dusleag, 2014; Zoghbi et al., 2017).

Anhand der beschriebenen Messungen wurde die MI je nach Schweregrad, entsprechend der aktuellen Empfehlungen, in eine dreistufige Skala – leichtgradig (= Grad I), mittelgradig (=Grad II) und hochgradig (= Grad III) – klassifiziert (Zoghbi et al., 2003).

Zudem erfolgte die ausführliche Evaluation der lateralen (A1,P1), zentralen (A2,P2) und medialen (A3,P3) Anteile des anterioren (A) und posterioren (P)

Mitralklappensegels, sowie des Mitralklappenannulus, der Sehnenfäden und der Papillarmuskeln, um oben genannte Eignungskriterien zu prüfen. Dies ermöglichte außerdem eine Differenzierung hinsichtlich des Mechanismus der MI, also die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer MI. Diese Differenzierung stellt insbesondere einen entscheidenden Faktor bei der Indikationsstellung dar, da, wie eingangs beschrieben, das MitraClip-Verfahren insbesondere bei sekundärer MI geeignet ist.

Im Rahmen der echokardiographischen Untersuchungen wurden des Weiteren die linksventrikuläre Größe sowie Funktion bestimmt. Die Größe wurde anhand linearer Messung der linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Diameter in der parasternalen Längsachse erfasst. Die Quantifizierung der globalen linksventrikulären systolischen Funktion erfolgte biplan mittels Messungen der linksventrikulären enddiastolischen (LVEDV) und endsystolischen (LVESV) Volumina im apikalen Zwei- bzw. Vierkammerblick anhand der Scheibchenmethoden modifiziert nach Simpson und daraus folgender Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), wobei $LVEF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV$.

Außerdem erfolgte die Bestimmung rechtsventrikulärer Parameter. Die Größe des rechten Ventrikels wurde anhand der rechtsventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Fläche im RV-fokussierten apikalen Vierkammerblick gemessen. Die Flächenmessung erfolgte durch manuelle Nachzeichnung des rechtsventrikulären Endokards von der Grenze des lateralen Trikuspidalanulus entlang der freien Wand zur Spitze und entlang des Septumendokards zurück zum medialen Trikuspidalanulus jeweils am Ende der Systole sowie der Diastole. Muskeltrabekel, Papillarmuskeln und Moderatorenband waren dabei innerhalb des Messbereiches lokalisiert. Anhand der rechtsventrikulären enddiastolischen (RVEDA) und endsystolischen (RVESA) Fläche, wurde der sogenannte „fractional area change“ (FAC), wobei $FAC = (RVEDA - RVESA) / RVEDA$, berechnet. Dieser beschreibt die longitudinale und radiale RV-Funktion. Zusätzlich wurde die rechtsventrikuläre Funktion durch Messung der „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE), welche insbesondere die longitudinale RV-Funktion beschreibt, erfasst. Die Bestimmung der TAPSE erfolgte in M-Mode-Darstellung im apikalen Vierkammerblick durch Messung der systolischen Aufwärtsbewegung des Trikuspidalanulus in Richtung Apex. Der systolische RV/RA-

Druckgradient wurde mittels Messung der maximalen Flussgeschwindigkeit des Trikuspidalinsuffizienzjets erfasst.

Zur Beurteilung der linksatrialen Größe und der globalen linksatrialen Funktion wurden die enddiastolischen und endsystolischen linksatrialen Volumina unter Anwendung der Flächen-Längen-Methode ermittelt. Dabei wurde die linksatriale Fläche mittels manueller Nachzeichnung der endokardialen Grenzen des linken Vorhofes sowohl im apikalen Zwei- (=A1) als auch im Vierkammerblick (=A2) erfasst, wobei auf Höhe der Mitralklappe die beiden gegenüberliegenden Punkte des Mitralanulus verbunden wurden und das Vorhofrohr sowie die Lungenvenen exkludiert wurden. Die linksatriale Länge (=L) wurde als kürzeste Distanz zwischen dem linksatrialen Dach und der Ebene des Mitralklappenanulus definiert. Diese Messungen erfolgten jeweils zu zwei spezifischen Zeitpunkten des kardialen Erregungszyklus, nämlich einmal am Ende der atrialen Systole vor Schluss der Mitralklappe, was der kleinsten linksatrialen Fläche entspricht, sowie ein weiteres Mal am Ende der Vorhofdiastole vor Öffnung der Mitralklappe, wenn die linksatriale Fläche ihr Maximum erreicht. Im Falle eines vorliegenden Vorhofflimmerns erfolgten 5 Messungen und eine anschließende Ermittlung des Mittelwerts. Aus der erfassten enddiastolischen bzw. endsystolischen Fläche und Länge wurde mittels der Flächen-Längen-Annäherung, entsprechend der Formel $\frac{8}{3\pi} \frac{(A1 \cdot A2)}{L}$, das linksatriale enddiastolische (LAEDV) sowie endsystolische (LAESV) Volumen errechnet. Dies ermöglichte wiederum eine Berechnung der linksatrialen Ejektionsfraktion (LAEF), wobei $LAEF = (LAEDV - LAESV) / LAEDV$. Die LAEF spiegelt dabei die globale linksatriale Funktion wider. Des Weiteren wurden die erhobenen linksatrialen Volumina, entsprechend aktueller Empfehlungen, ins Verhältnis zur Körperoberfläche (m²) indexiert, wodurch ein sogenannter linksatrialer enddiastolischer bzw. endsystolischer Volumenindex entstand.

Zur Beurteilung einer gegebenenfalls vorliegenden Mitralstenose vor bzw. nach MitraClip-Implantation wurde der mittlere transmitrale Druckgradient mittels Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler) gemessen. Eine Mitralstenose (=MS) wurde, entsprechend aktueller Guidelines in drei Schweregrade, leichtgradig (<5mmHg), mittelgradig (5-10mmHg), hochgradig (>10mmHg), unterteilt. Gegebenenfalls begleitend vorliegende Insuffizienzen bzw. Stenosen an den weiteren Herzklappen, insbesondere an der Aorten- und der Trikuspidalklappe, wurden ebenso ermittelt und dokumentiert.

Zur Sicherstellung der Durchführbarkeit einer für das MitraClip-Verfahren notwendigen transseptalen Punktion erfolgte zudem die genaue echokardiographische Inspektion des Vorhofseptums.

Alle beschriebenen echokardiographischen Untersuchungen und Messungen erfolgten entsprechend der aktuellen Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft der Echokardiographie (Lang et al., 2015; Zoghbi et al., 2017).

2.2.1.3 Elektrokardiogramm

Präprozedural wurde bei allen Patienten ein 12-Kanal-EKG geschrieben, um ein bei MI häufig vorkommendes Vorhofflimmern zu detektieren. Des Weiteren konnten somit auch gegebenenfalls vorliegende Blockierungen im Reizleitungssystem und kardiale Ischämiezeichen erfasst werden.

2.2.1.4 Laborchemische Daten

Ebenso erfolgte bei Studieneinschluss bei allen Patienten eine laborchemische Untersuchung.

2.2.1.5 Das MitraClip-System

Das MitraClip®-System besteht aus einem Clip (A), einem Führungskatheter (D) und einer Steuereinheit (F).

Der Clip setzt sich aus zwei Armen (B), wobei jeder 4mm breit und 8mm lang ist, und zwei Greifeinheiten (C), welche den Armen gegenüberliegen, zusammen. Die maximale Spannweite der Arme beträgt 2cm. Das Clipmaterial besteht aus MRT-kompatiblen Cobalt und Chrom sowie einer Polyesterbeschichtung, welche das Einwachsen ins Gewebe des Endokards fördert. Der Clip kann mit Hilfe eines Hebels an der Steuereinheit geöffnet und geschlossen werden.

Der steuerbare Führungskatheter besitzt einen Durchmesser von 24 French, wobei sich dieser am distalen Ende auf 22 French verengt. Ein Einstellrad (E) am proximalen Ende des Führungskatheters ermöglicht die Beugung und Lateralbewegung der Katheterspitze.

Die Steuereinheit hat am distalen Ende den Clip geladen. Am proximalen Ende ist die Steuereinheit zusätzlich zum Hebel für die Öffnung und Schließung des Clips außerdem mit zwei Steuerrädern (G) ausgestattet. Diese ermöglichen eine anterior-posteriore und eine medial-laterale Beweglichkeit.

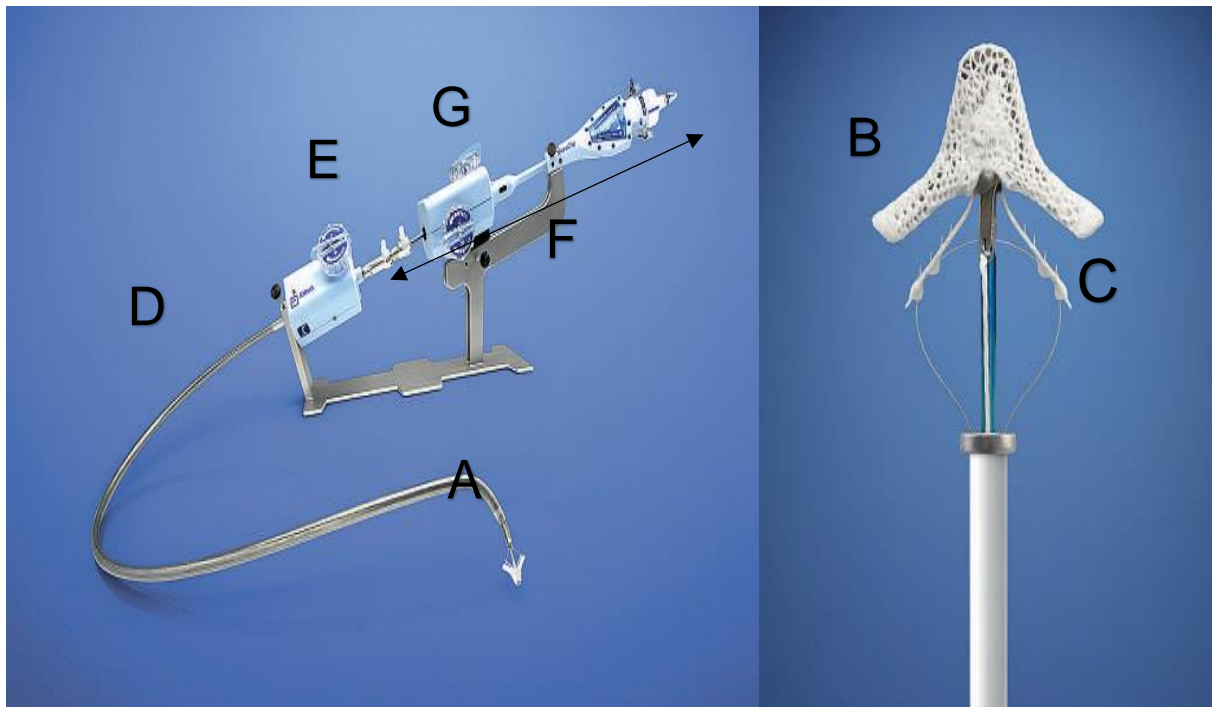


Abbildung 1, Quelle:(O. Gaemperli & Corti, 2012)

2.2.1.6 Ablauf der MitraClip-Implantation

Das Team während der MitraClip-Implantationen besteht immer aus mindestens einem erfahrenen interventionell tätigen Kardiologen, einem Kardiologen mit Erfahrung in transösophagealer Echokardiographie und einem kardiologisch erfahrenen Anästhesisten. Die Prozedur wird in Intubationsnarkose und unter fluoroskopischer sowie transösophagealer echokardiographischer Kontrolle durchgeführt. Der Standardzugang erfolgt über Punktion der Vena femoralis. Nach Punktion dieser wird hier ein Schleusensystem eingeführt, über welches die benötigten Arbeitsmaterialien ein- und ausgebracht werden können. Daraufhin wird ein transseptales Punktionssystem über die Vena cava superior in den rechten Vorhof vorgeschoben. Unter akkurater echokardiographischer Kontrolle wird das Vorhofseptum standardmäßig im Bereich der Fossa ovalis möglichst exakt 4cm oberhalb des Mitralanulus punktiert. Postpunktionell erfolgt die rasche Heparinabgabe bis zum Erreichen einer activated clotting time (ACT) von mindestens 250s. Diese ACT wird während des gesamten Eingriffes angestrebt. Nach Dilatation der septalen Punktionsstelle wird der entlüftete und gespülte Führungskatheter durch das Septum in den linken Vorhof eingeführt. Über diesen wiederum wird die Steuereinheit mit dem am distalen Ende geladenen MitraClip in den linken Vorhof eingebracht und in

Richtung Mitralklappenebene bewegt. Unter dreidimensionaler echokardiographischer und fluoroskopischer Kontrolle wird der MitraClip in geöffneter Stellung im 90-Grad-Winkel zur Längsachse der Koaptationslinie der Mitralklappe positioniert und in den linken Ventrikel abgesenkt. Durch eine Rückwärtsbewegung können die Segel mit den Armen von der ventrikulären Seite und gleichzeitig mit den Greifeinheiten von der atrialen Seite erfasst werden. So wird je ein Segel zwischen einem Arm des Clips und einer Greifeinheit gesichert. Es muss darauf geachtet werden, dass der Clip möglichst exakt dort, wo im Farbdoppler der Insuffizienzjet nachweisbar ist, lokalisiert wird. Ist dies der Fall, werden die Arme partiell geschlossen und es erfolgt eine echokardiographische und fluoroskopische Evaluation der residualen MI. Bei zufriedenstellender Reduktion der MI erfolgt der vollständige Verschluss und die Verriegelung beider Arme mit endgültiger Koaptation der Segel durch den Clip und der Lösung des Clips vom Trägersystem. Durch die Verbindung der beiden Mitralklappensegel durch den MitraClip entsteht eine Gewebebrücke sowie zwei Öffnungsflächen, eine medial und eine lateral des Clips. Dieses Phänomen wird auch als „double orifice“ bezeichnet. Bei fehlender oder nur geringer Verminderung der Insuffizienz erfolgt die Öffnung und Reposition des Clips, bis die erwünschte Reduktion der MI erreicht wird. Ist nach Implantation eines ersten Clips das Ergebnis unbefriedigend, wird noch ein zweiter oder ggf. auch ein dritter Clip eingebracht. Eine höhergradige iatrogene Mitralklappenstenose wird intraprozedural mittels Messung des transmitralen Druckgradienten im Doppler ausgeschlossen (Boekstegers et al., 2013; Feldman et al., 2005).

Die Prozedur wird als erfolgreich gewertet, wenn mindestens ein MitraClip implantiert wurde, die residuale MI \leq Grad II war und keine Konversion zu einer offenen Herzoperation notwendig war. Postprozedural erfolgt eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100mg/d lebenslang und zusätzlich Clopidogrel 75mg/d für die ersten 3 – 6 Monate.

2.2.2 Follow-up

Das klinische Follow-up erfolgte routinemäßig 1, 3, 6 und 12 Monate nach MitraClip-Implantation sowie anschließend einmal jährlich. Wenn ein Patient nicht für das klinische Follow-up vor Ort zur Verfügung stand, erfolgte eine telefonische Erhebung der benötigten Informationen. Im Rahmen des Follow-Up fand eine ausführliche

Anamnese und körperliche Untersuchung statt. Bei der Anamnese wurden insbesondere Hospitalisierungen (kardial/nicht-kardial bedingt), das aktuelle NYHA-Stadium sowie Komplikationen, wie zum Beispiel kardiale Dekompensation, Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA (=transitorische ischämische Attacke) und weitere Eingriffe, wie beispielsweise eine nötige Schrittmacher- oder ICD-Implantation (implantierbarer Cardioverter-Defibrillator) abgefragt. Im Rahmen des Follow-up wurde auch eine echokardiographische Kontrolle durchgeführt.

2.2.2.1 Echokardiographie

Für die in der vorliegenden Studie angestrebte Reevaluation der linksatrialen Parameter wurden die echokardiographischen Ergebnisse der Untersuchung herangezogen, welche drei bis sechs Monate nach erfolgreicher Implantation des MitraClip-Systems durchgeführt wurde. Dieser gewählte Follow-up-Zeitraum erlaubt ausreichend Zeit für den linksatrialen Remodelingprozess. Dabei wurden alle bereits präprozedural erhobenen, oben bereits beschriebenen Daten, nochmals erfasst. Anhand der Veränderung der linksatrialen Funktion im Vergleich zur präprozeduralen Echokardiographie wurde die Studienpopulation für die folgende Auswertung in zwei Gruppen unterteilt: Verbesserung der linksatrialen Funktion (=Zunahme der LAEF) versus Verschlechterung der linksatrialen Funktion (=Abnahme der LAEF).

2.3 Statistik

Während kategoriale Variablen als absolute Zahlen und Prozentangaben angegeben wurden, erfolgte die Darstellung kontinuierlicher Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median mit Quartilen. Zum Vergleich der beiden Gruppen innerhalb der Studienpopulation, also Patienten mit Verbesserung der LAEF vs. Patienten mit Verschlechterung der LAEF, wurde für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fischer angewandt, für kontinuierliche Variablen der t-Test oder entsprechend der Mann-Whitney-U Test. Veränderungen von Baseline zum Follow-Up innerhalb einer Gruppe wurden mittels gepaarten T-Test oder Wilcoxon-Test erfasst. Für die Korrelationsanalyse wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet.

Zur Untersuchung des klinischen Outcomes erfolgte die Überlebenszeitanalyse mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren

hinsichtlich der Gesamtmortalität wurde ein Cox Regressionsmodell angewendet. In die Cox Regression gingen alle Variablen ein, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied zeigten.

Alle p-Werte wurden als zweiseitige Tests berechnet. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert <0.05 angenommen. Die Statistik wurde mit SPSS Version 22 (SPSS, Chicago, IL, USA) berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Baseline Charakteristika

Insgesamt wurden im Zeitraum von August 2015 bis März 2018 103 Patienten mit hochgradiger MI mit dem MitraClip-Verfahren am Klinikum rechts der Isar behandelt. All diese Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

Von den primär 103 in die Studie eingeschlossenen Patienten musste bei zwei Patienten die MitraClip-Implantation als nicht erfolgreich gewertet werden. Sechs Patienten verstarben vor der Durchführung der Follow-up-Echokardiographie, fünf Patienten erschienen nicht für die Echokardiographie im Rahmen des Follow-up und zwei weitere Patienten gingen während des Follow-up-Zeitraums verloren. Somit standen insgesamt 88 Patienten für die endgültige Studienanalyse zur Verfügung. Dabei sei zu betonen, dass keine relevanten Unterschiede bezüglich der Baseline Charakteristika bei Patienten, die zum echokardiographischen Follow-up zur Verfügung standen und Patienten, bei denen kein Follow-up stattfand, vorlagen. Somit konnte ein Selektionsbias weitestgehend ausgeschlossen werden.

Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 78 ± 9 Jahre und der ermittelte mittlere logistische EuroScore I lag bei $25\pm 15\%$. Der Großteil der Patienten (93%) litt unter einer sekundären MI.

Wie bereits beschrieben, wurde die Studienpopulation zur Analyse in zwei Gruppen unterteilt. Die Gruppe mit Verbesserung der LAEF in der Follow-up-Echokardiographie, bestehend aus 51 Patienten, wurde mit der Gruppe mit Verschlechterung der LAEF im echokardiographischen Follow-up, bestehend aus 37 Patienten, verglichen. Bis auf ein häufigeres Auftreten einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) bei Patienten mit verschlechterter LAEF konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Baseline Charakteristika zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. **(Tabelle 1)**

Tabelle 1: Baseline Charakteristika

	Verschlechterung LAEF (N=37)	Verbesserung LAEF (N=51)	p-Wert
Alter (Jahren)	78 (71 – 83)	79 (72 – 83)	0.55
weiblich	46% (17)	57% (29)	0.31
BMI (kg/m ²)	24 (22 – 28)	25 (23 – 26)	0.73
sekundäre MI	95% (35)	92% (47)	0.65
KHK	73% (27)	63% (32)	0.31
Z.n. Myokardinfarkt	35% (13)	24% (12)	0.23
Vorhofflimmern	76% (28)	75% (38)	0.90
Paroxysmal	27% (10)	31% (16)	0.66
Persistent/permanent	49% (18)	43% (22)	0.61
Diabetes mellitus	24% (9)	20% (10)	0.60
pAVK ^l	24% (9)	8% (4)	0.031
COPD	14% (5)	26% (13)	0.17
chronische Niereninsuffizienz	70% (26)	77% (39)	0.62
ICD	5% (2)	4% (2)	0.74
CRT	11% (4)	8% (4)	0.72
NYHA III	62% (23)	55% (28)	0.50
NYHA IV	22% (8)	26% (13)	0.67
EuroSCORE I	20 (11 – 29)	18 (15 – 29)	0.65
≥ 2 implantierte Clips	67% (25)	33 (66%)	0.95

Werte dargestellt als Prozentangabe (Anzahl) oder als Median (Interquartilsabstand); BMI: Bodymaßindex, KHK: koronare Herzkrankheit, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD: chronisch obstruktive Lungenkrankheit; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie, ICD: implantierbarer Cardioverter-Defibrillator; NYHA-: New York Heart Association, wobei Stadium III= Herzinsuffizienzsymptomatik bei leichter körperlicher Belastung; Stadium IV: Herzinsuffizienzsymptomatik in Ruhe

3.2 Linksatriales Remodeling

Die echokardiographische Follow-up-Untersuchung wurde im Durchschnitt $4,9 \pm 2,8$ Monate nach der Implantation des MitraClips durchgeführt. Die LAEF verbesserte sich in der gesamten Studienpopulation von präprozedural 23% (10-32%) auf postprozedural 30% (18-39%). Des Weiteren konnte eine deutliche Verminderung der linksatrialen enddiastolischen (LAEDV) und endsystolischen (LAESV) Volumina beobachtet werden. Bei 51 Patienten (58%) kam es im echokardiographischen Follow-up nach MitraClip-Implantation zu einer Verbesserung der LAEF und somit zu einer Steigerung der globalen Vorhoffunktion. Bei 37 Patienten (42%) kam es zu einer Verminderung der LAEF, entsprechend einer Verschlechterung der globalen linksatrialen Funktion. Diese Patienten zeigten, im Vergleich zu den Patienten mit Verbesserung der LAEF, auch einen deutlichen Anstieg der linksatrialen Volumina. **(Abbildung 2)**

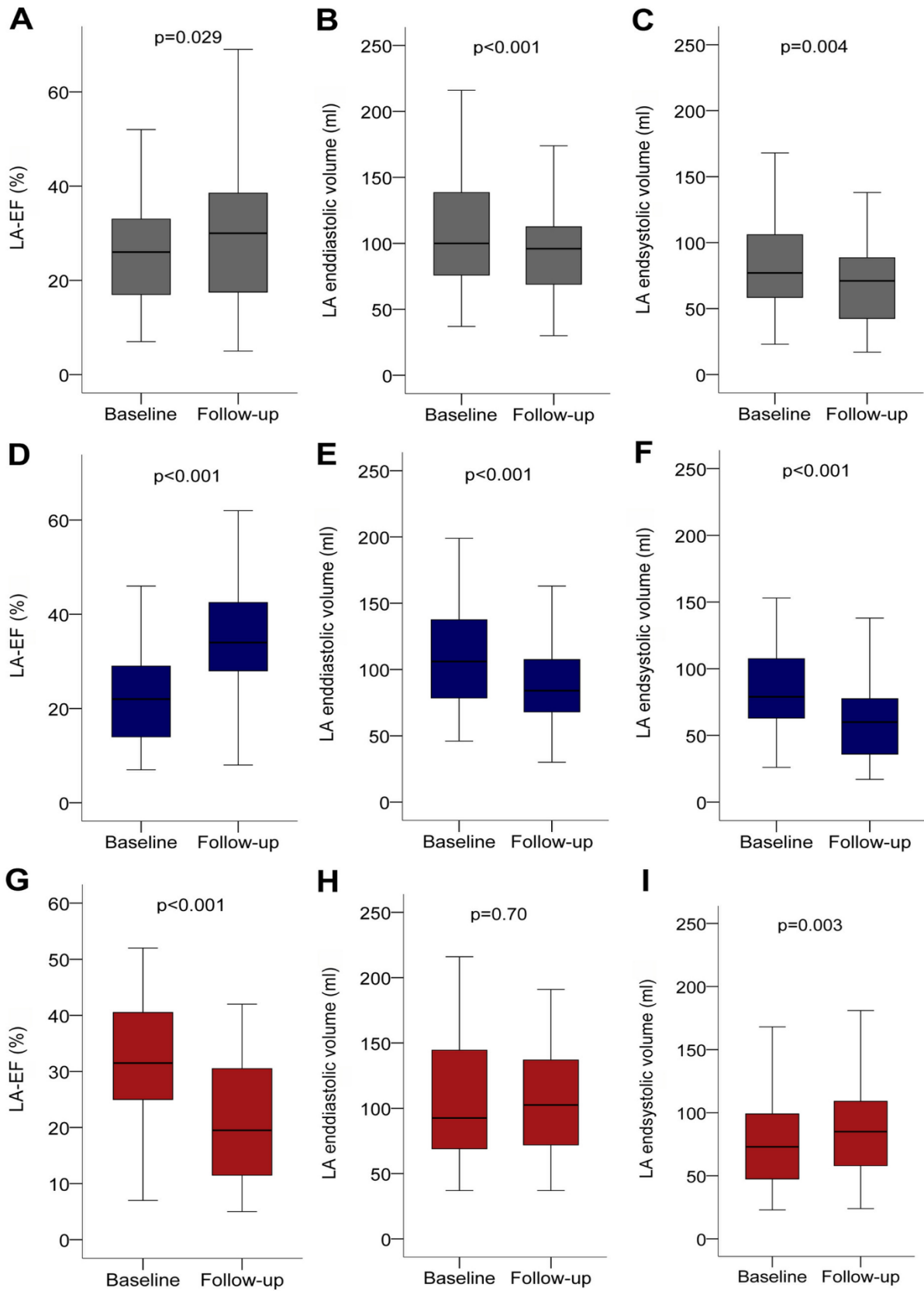


Abbildung 2: Veränderungen der linksatrialen Funktion; linksatriales enddiastolische und endsystolischen Volumen in der gesamten Studienpopulation (A-C), bei Patienten mit Verbesserung der LAEF (D-F), bei Patienten mit Verschlechterung der LAEF (G-I)

Vergleicht man die präprozeduralen echokardiographischen Parameter in den beiden Gruppen, fällt auf, dass in der Gruppe mit Verschlechterung der LAEF die bei Baseline erhobene präprozedurale LAEF sowie die Prävalenz einer Trikuspidalinsuffizienz \geq Grad II signifikant höher war. **(Tabelle 2)**

Tabelle 2: präprozedurale echokardiographische Parameter

	Verschlechterung LAEF (N=37)	Verbesserung LAEF (N=51)	p-Wert
Linksventrikuläre Parameter			
LV-EF (%)	42 (31 – 54)	42 (34 – 52)	0.90
LVEDD (mm)	56 (50 – 61)	54 (48 – 59)	0.79
LVESD (mm)	43 (33 – 51)	40 (35 – 51)	0.82
Linksatriale Parameter			
LA-EF (%)	29 (20 – 39)	21 (12 – 30)	0.001
LAEDV (ml)	98 (71 – 149)	103 (77 – 132)	0.61
LAEDV-Index (ml/m ²)	50 (39 – 83)	60 (45 – 76)	0.46
LAESV (ml)	73 (59 – 116)	79 (63 – 103)	0.19
LAESV-Index (ml/m ²)	39 (26 – 55)	45 (36 – 57)	0.13
Rechtsventrikuläre Parameter			
TAPSE (mm)	17 (14 – 20)	17 (15 – 21)	0.93
FAC (%)	27 (21 – 39)	31 (25 – 36)	0.34
RV EDA (cm ²)	26 (21 – 31)	23 (21 – 26)	0.68
RV EDA (cm ²)	17 (14 – 21)	16 (14 – 19)	0.53
RV-RA -Gradient (mmHg)	43 (35 – 55)	43 (38 – 56)	0.91
Begleitende Klappenfehler			
Aortenstenose \geq II	6% (2)	4% (2)	1.00
Trikuspidalinsuffizienz \geq II	61% (22)	36% (18)	0.021

Werte dargestellt als Prozentangabe (Anzahl) oder als Median (Interquartilsabstand), LA-EF: linksatriale Ejektionsfraktion, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; LAEDV: linksatrialer enddiastolisches Volumen; LAESV: linksatriales endsystolisches Volumen; RV: rechter Ventrikel; RA: rechter Vorhof; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion, FAC: fractional area change; RV-EDA: rechtsventrikuläre enddiastolische Fläche, RV-ESA: rechtsventrikuläre endsystolische Fläche

3.3 Faktoren, die das linksatriale Remodeling beeinflussen

Auch wenn der residuale mittlere transmitrale Druckgradient, welcher den Schweregrad einer residualen Mitralstenose beschreibt, keine statistisch signifikante lineare Korrelation mit einer Veränderung der LAEF zeigen konnte ($r=-0,1$; $p=0,79$), stach in der Korrelationsanalyse der LAEF in Abhängigkeit vom mittleren transmitralen Druckgradienten dennoch ein bestimmtes Verteilungsmuster hervor. Es zeigte sich jeweils eine auffällige Häufung im linken oberen Quadranten (Verbesserung der LAEF und transmitraler Druckgradient $<5\text{mmHg}$) und im rechten unteren Quadranten (Verschlechterung der LAEF und transmitraler Druckgradient $\geq 5\text{mmHg}$). (**Abbildung 3**)

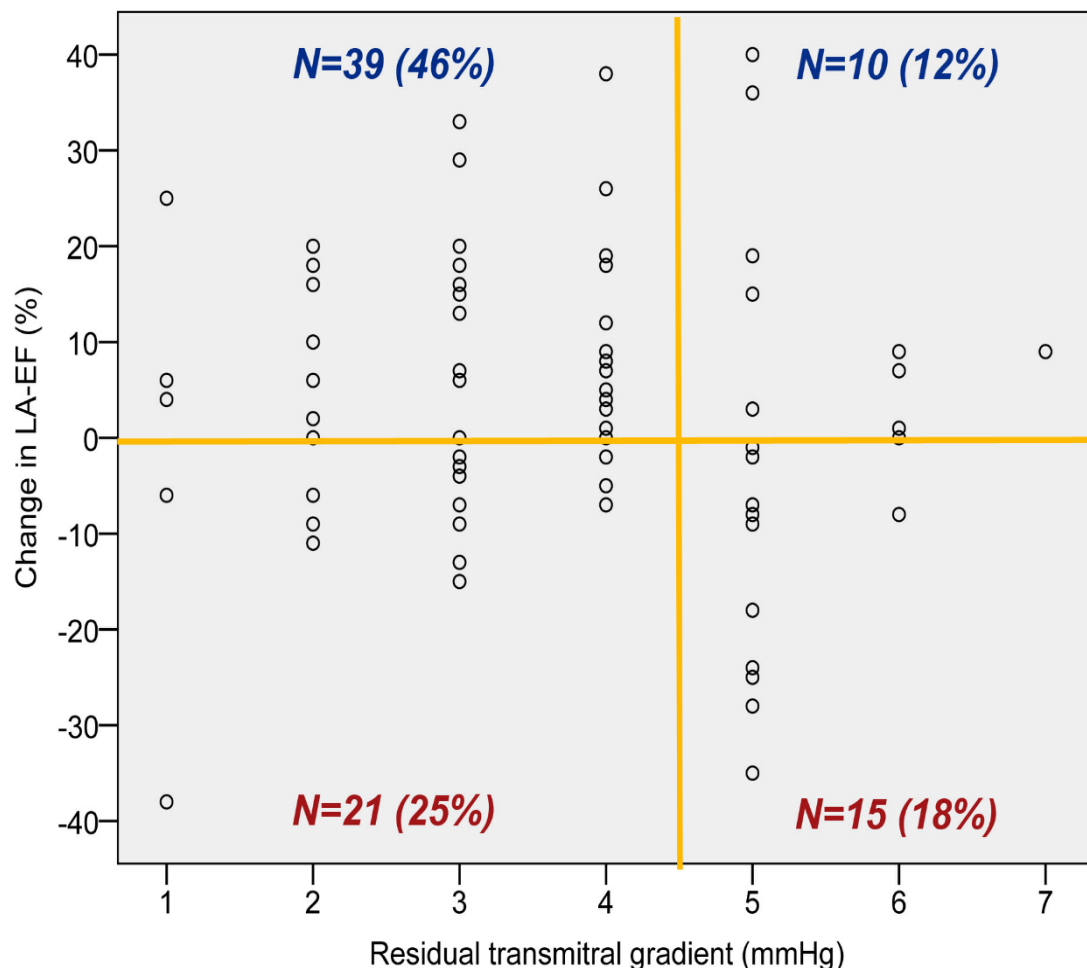


Abb. 3: Veränderungen der LAEF in Abhängigkeit des mittleren transmitralen Gradienten
Patienten mit Verbesserung der LAEF zeigen häufiger einen niedrigen mittleren transmitralen Druckgradienten ($<5\text{mmHg}$) nach MitraClip-Implantation, wohingegen Patienten mit Verschlechterung der LAEF eher einen erhöhten mittleren transmitralen Druckgradienten aufweisen.

Ebenso konnte eine Zunahme der LAEF signifikant häufiger bei Patienten mit einem mittleren transmitralen Druckgradient $<5\text{mmHg}$ beobachtet werden (**Abbildung 4A**). Des Weiteren zeigte sich insbesondere bei Patienten, deren residualer MI-Schweregrad postprozedural \leq Grad II war, eine signifikante Verbesserung der LAEF. (**Abbildung 4B**).

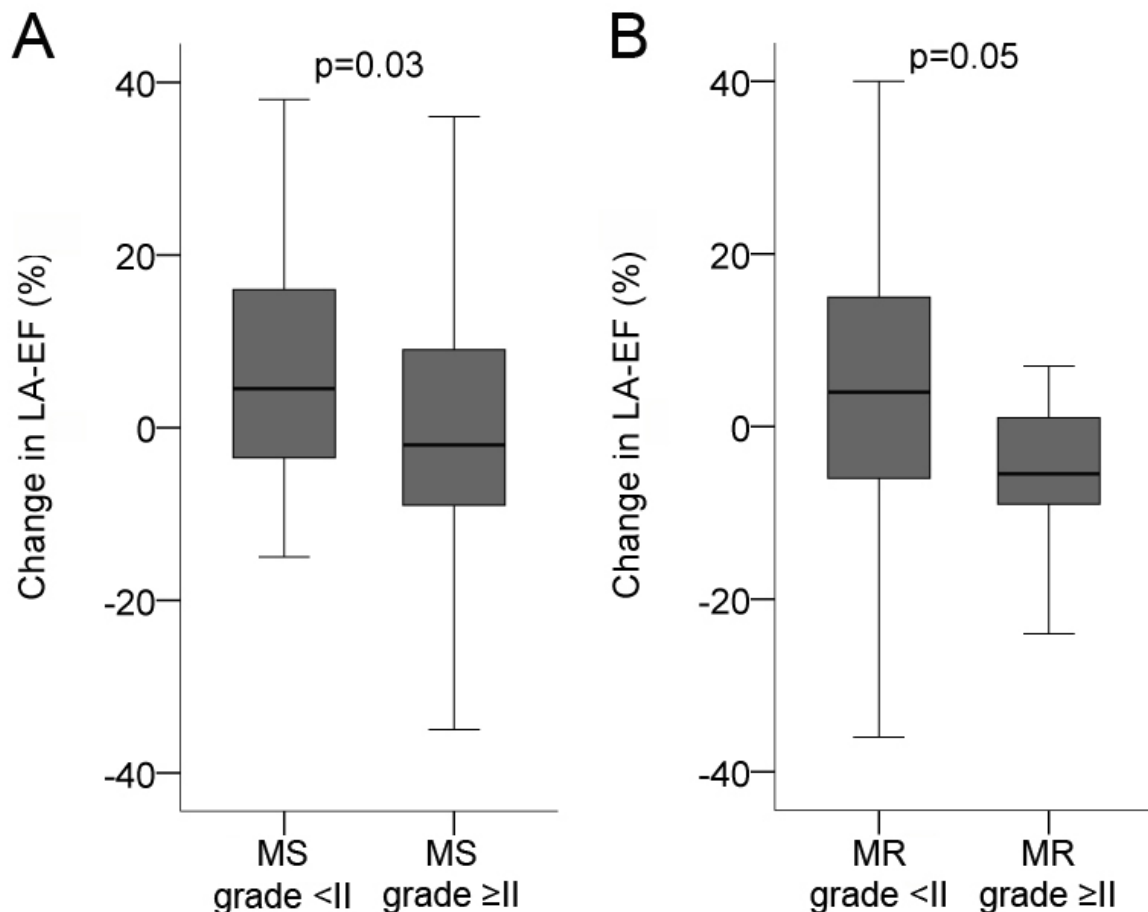


Abbildung 4: Veränderung der linksatrialen Ejektionsfraktion in Abhängigkeit des Grads der residualen Mitralstenose (MS) und Mitralinsuffizienz (MR), wobei MS $< \text{II}$ einem transmitralen Druckgradienten $<5\text{mmHg}$ und eine MS $\geq \text{II}$ einem transmitralen Druckgradienten $\geq 5\text{mmHg}$ entspricht

Zudem korrelierte die Veränderung der LAEF signifikant mit der Veränderung der LVEF (**Abbildung 5**). Patienten mit Verbesserung der LAEF zeigten dementsprechend eine signifikant höhere Zunahme der LVEF (**Tabelle 4**). In Hinblick auf die rechtsventrikulären echokardiographischen Parameter, war eine Verschlechterung der linksatrialen Ejektionsfraktion mit einer Verminderung der TAPSE assoziiert (**Tabelle 4**).

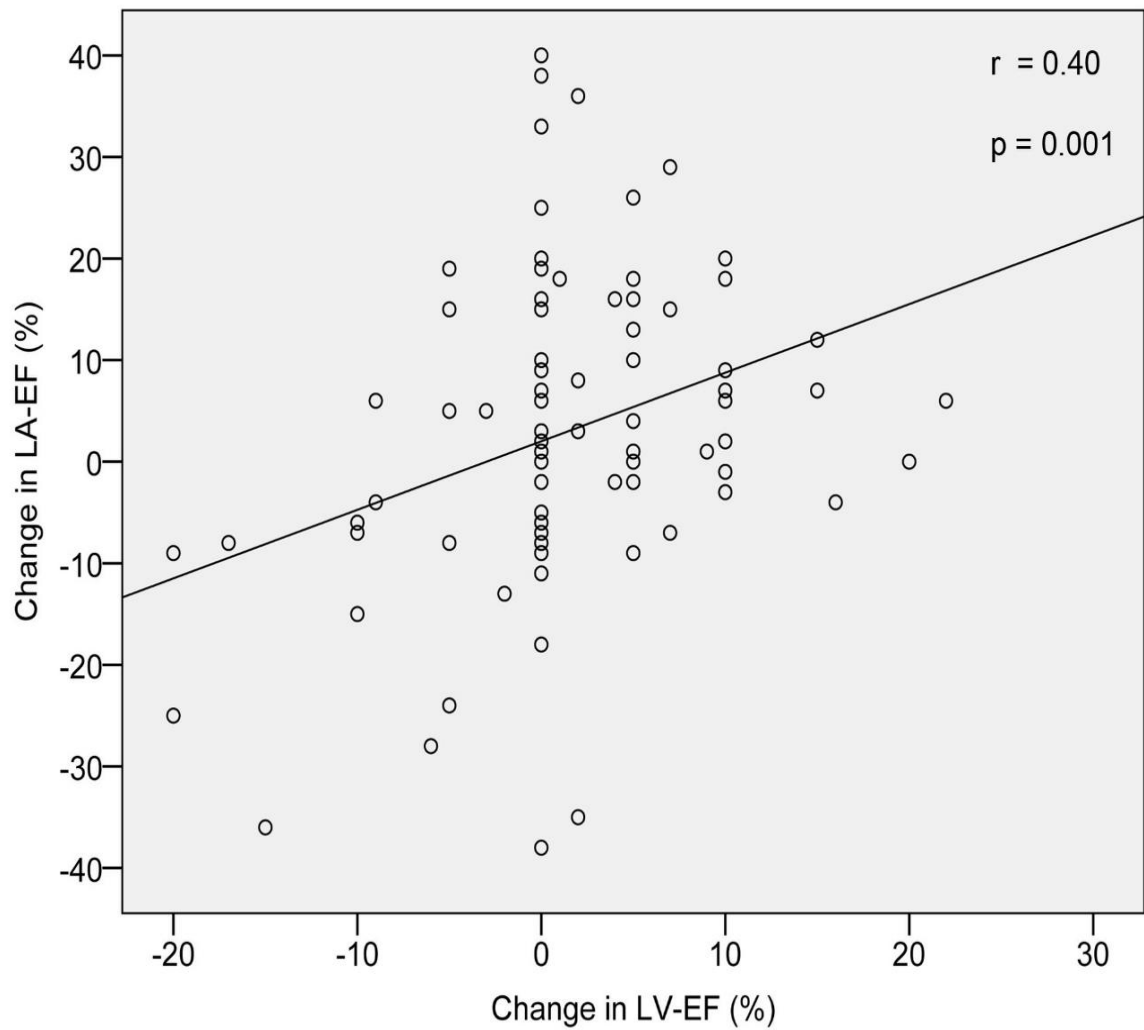


Abbildung 5: Korrelation von Veränderungen der linksatrialen Ejektionsfraktion (LAEF) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF).

Zusammenfassend wurden die Veränderungen der linksatrialen Funktion somit von der residualen Mitralklappenstenose, der residualen Mitralklappeninsuffizienz und Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach MitraClip-Implantation beeinflusst.

Tabelle 4: Veränderungen echokardiographischer Parameter

	Verschlechterung LAEF (N=37)	Verbesserung LAEF (N=51)	p-Wert
Linksventrikuläre Parameter			
Δ LV-EF (%)	-1 (-5 – 2)	3 (0 – 6)	0.004
Δ LVEDD (mm)	0 (-4 – 4)	-1 (-4 – 2)	0.50
Δ LVESD (mm)	0 (-4 – 3)	-1 (-5 – 2)	0.34
Rechtsventrikuläre Parameter			
Δ TAPSE (mm)	0 (-5 – 2)	2 (1 – 4)	0.001
Δ FAC (%)	0 (-0.1 – 0.1)	0.1 (-0.1 – 0.1)	0.18
Δ RV EDA (cm ²)	0 (-3 – 1)	-2 (-4 – 1)	0.12
Δ RV EDA (cm ²)	0 (-3 – 2)	-2 (-4 – 0)	0.08
Δ RV-RA Gradient (mmHg)	-7 (-16 – -1)	-9 (-14 – -1)	0.76
Begleitenden Klappenfehler			
Reduktion Trikuspidalinsuffizienz ≥ 1 Grad	42% (15)	39% (19)	0.79

Werte dargestellt als Prozentangabe (Anzahl) oder als Median (Interquartilsabstand), LA-EF: linksatriale Ejektionsfraktion, LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; RV: rechter Ventrikel; RA: rechter Vorhof; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion, FAC: fractional area change; RV-EDA: rechtsventrikuläre enddiastolische Fläche, RV-ESA: rechtsventrikuläre endsystolische Fläche

3.4 Klinisches Outcome

Die durchschnittliche Follow-up Zeit betrug 10±7 Monate mit einer maximalen Follow-up Zeit von 29 Monaten. Patienten mit einer Verschlechterung der LAEF im echokardiographischen Follow-up zeigten eine signifikant höhere Gesamtmortalität im Vergleich zu Patienten mit Verbesserung der LAEF (**Abbildung 6**).

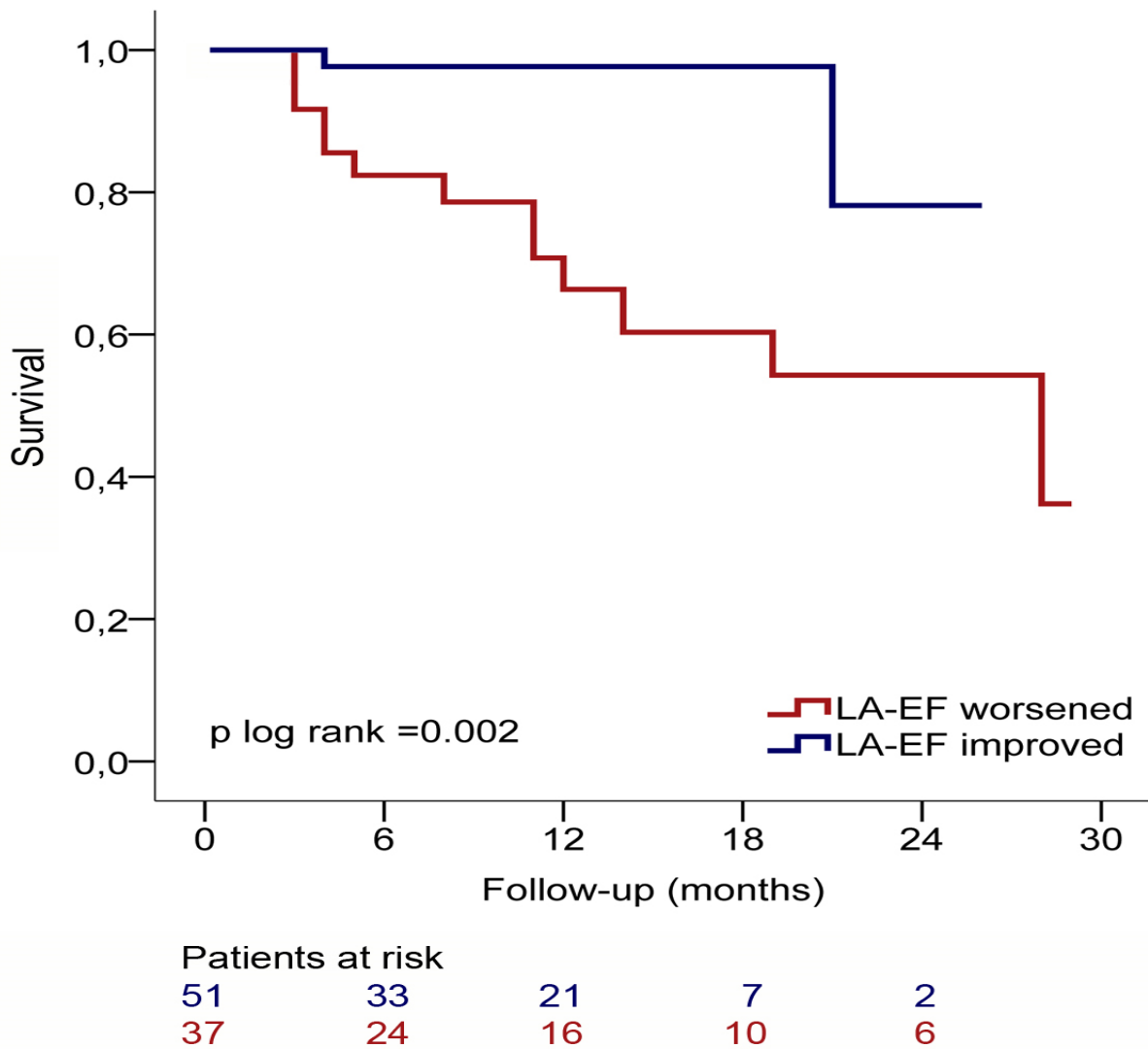


Abbildung 6: Kaplan-Meier Schätzer für das Überleben in Bezug auf Veränderung der LAEF. Patienten mit Verbesserung der LAEF zeigten ein signifikant höheres Überleben im Vergleich zu Patienten mit Verschlechterung der LAEF.

Die postprozedural vorhandenen Symptome einer Herzinsuffizienz, welche mittels NYHA-Klassifikation erfasst wurden, waren bei Patienten mit Verschlechterung der LAEF deutlich schwerwiegender als bei Patienten mit Verbesserung der LAEF (**Abbildung 7**).

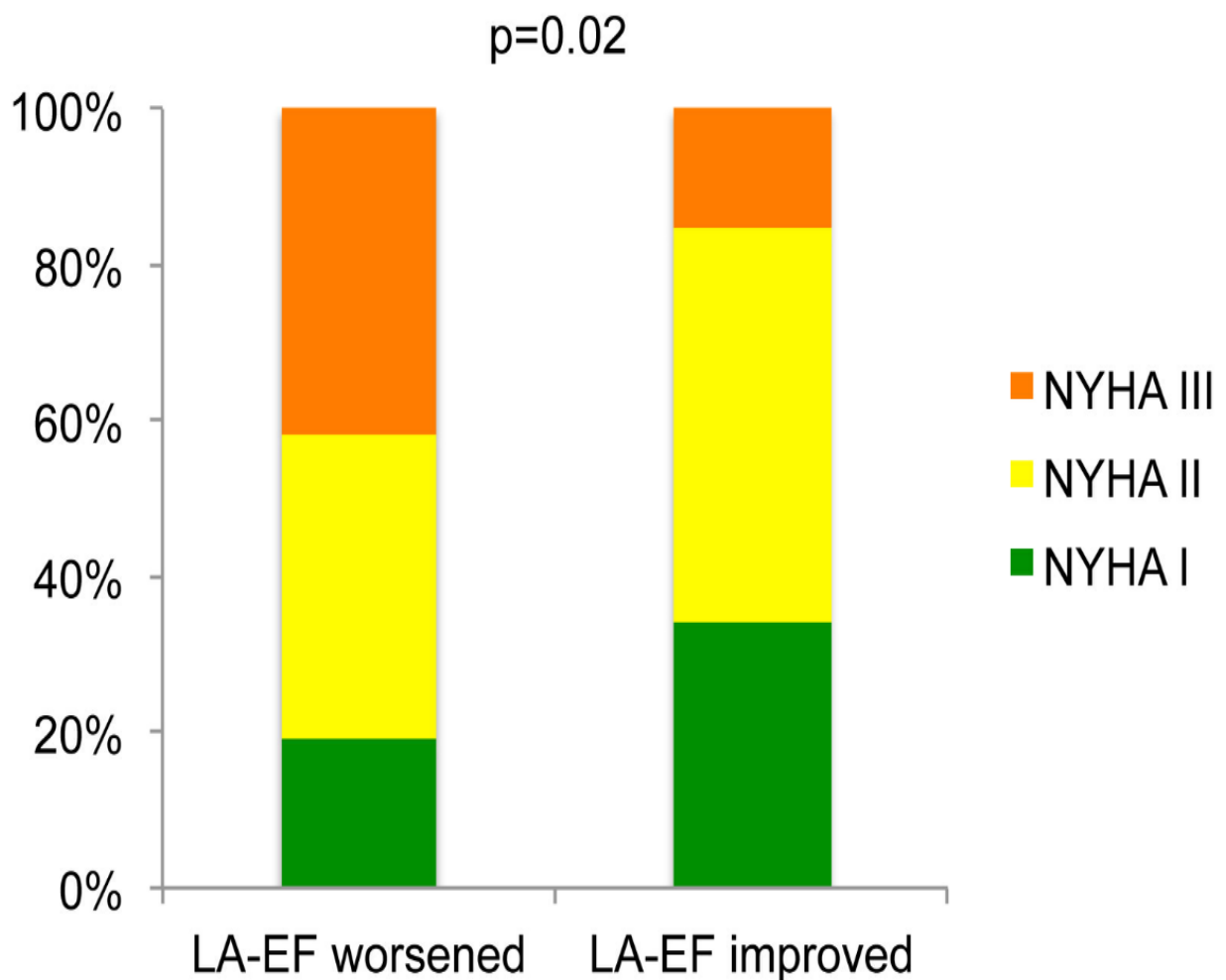


Abbildung 7: NYHA-Klasse während Follow-Up bezogen auf Veränderung der LAEF

Mittels Cox Regressionsanalyse wurde die postprozedurale Veränderung der LAEF als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität identifiziert. Ebenso traf dies für weibliches Geschlecht und die glomeruläre Filtrationsrate zu (**Tabelle 5**). Der mittlere transmitrale Druckgradient, die residuale MI und Veränderungen der LVEF waren nicht unabhängig mit der Mortalität assoziiert.

Die LAEF war zwar bei Baseline in der univariaten Analyse mit der Gesamtmortalität assoziiert (Hazard Ratio 0,96; 95%-KI, 0,93-0,99), allerdings konnte- nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, EuroSCORE I, Nierenfunktion und Veränderung der LAEF- keine statistische Signifikanz mehr beobachtet werden (Hazard Ratio, 0,09; 95%-KI 0,91-1,05).

Tabelle 4: Cox Regression bezüglich der Gesamtmortalität

	HR (95% KI)	p-Wert
Alter (Anstieg um 1 Jahr)	0.96 (0.89 – 1.04)	0.32
Weibliches Geschlecht	0.09 (0.02 – 0.46)	0.003
EuroSCORE I (Anstieg um 1%)	1.01 (0.95 – 1.06)	0.84
GFR (Anstieg um 1ml/min)	0.95 (0.91 – 0.98)	0.005
Veränderung LAEF (Anstieg um 1%)	0.92 (0.86 – 0.98)	0.009
Transmitraler Gradient ≥ 5 mmHg	0.67 (0.16 – 2.81)	0.59
Residuale Mitralinsuffizienz \geq II	0.19 (0.03 – 1.14)	0.07
Veränderung LVEF (Anstieg um 1%)	0.96 (0.88 – 1.06)	0.44

HR: Hazard Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; GFR: glomeruläre Filtrationrate; LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion;

4. Diskussion

4.1 Haupteckkenntnisse und Einordnung in den aktuellen Forschungsstand

Zusammenfassend handelt es sich bei den wichtigsten Erkenntnissen dieser Studie um Folgende:

Bei insgesamt 58% der Patienten konnte 3 bis 6 Monate nach der MitraClip-Implantation eine echokardiographische Verbesserung der linksatrialen Ejektionsfraktion erreicht werden.

Patienten mit Verschlechterung der linksatrialen Ejektionsfraktion zeigten eine erhöhte Gesamtmortalität und eine schwerwiegendere Herzinsuffizienzsymptomatik im Follow-up.

Die Veränderungen der linksatrialen Ejektionsfraktion konnten als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität identifiziert werden.

Das Ziel dieser Studie war die Identifizierung eines echokardiographischen Markers, der, bereits bekannte Risikofaktoren, wie den residualen Schweregrad der MI, den mittleren transmitralen Druckgradienten und die LVEF, wenn möglich in einem Parameter vereint und ausdrückt. Mit Hilfe dieses Parameters kann die Risikovorhersage erleichtert und verbessert werden. Dabei kann die Studie zum ersten Mal eine tiefgründigere Analyse des linksatrialen „reverse Remodelings“ in Form einer Veränderung der globalen linksatrialen Funktion, welche anhand der LAEF ermittelt wurde, zeigen. Die LAEF bestätigte sich als prognostisch wichtiger echokardiographischer Parameter, da sie als unabhängiger Prädiktor für das Überleben nach MitraClip-Implantation identifiziert werden konnte. Die Veränderungen der LAEF und somit der globalen linksatrialen Funktion waren von der residualen MI, der postprozeduralen iatrogenen Mitralstenose sowie der linksventrikulären Funktion beeinflusst, hatten aber einen stärkeren prognostischen Nutzen als jede einzelne dieser Variablen für sich alleine stehend.

Auch wenn bereits gezeigt werden konnte, dass sowohl die chirurgische als auch die interventionelle Reduktion einer MI zu einer Verminderung linksatrialer Volumina führt (Avenatti et al., 2018; P. A. Grayburn et al., 2013; Toprak et al., 2016), wurde die globale LAEF bisher nur bei Patienten, die sich einer chirurgischen

Mitralklappenversorgung unterzogen haben, untersucht. Dabei zeigten sich allerdings widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich des Potentials der Reversibilität der linksatrialen Funktionseinschränkung nach chirurgischer Reduktion des Schweregrades der MI. Während die Studie von Le Bihan et al. keine signifikante Verbesserung hinsichtlich der globalen linksatrialen Funktion ausmachen konnte (Le Bihan et al., 2015), kam die Studie von Marsan et al. zu dem Ergebnis einer linksatrialen Funktionsverbesserung nach operativer Korrektur der MI (Marsan et al., 2011). Zwar nutzten beide zur exakten Bestimmung der globalen linksatrialen Funktion die dreidimensionale Echokardiographie, allerdings gab es erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Wahl des Follow-up-Zeitraums. Während die Studie um Le Bihan et al. eine Follow-up-Zeit von nur 30 Tagen wählte, erfolgte in der Studie um Marsan et al. das Follow-up erst 6 Monate nach dem Eingriff. Dies erklärt möglicherweise die kontroversen Ergebnisse der beiden Studien. Aller Voraussicht ist, ähnlich wie in dieser Studie, das linksatriale reverse Remodeling ein Prozess, der eine gewisse Zeit - womöglich mehrere Monate - in Anspruch nimmt und somit erst im Verlauf nach Reduktion der MI zu einer signifikanten Verbesserung der globalen linksatrialen Funktion führt. Dieser zeitliche Prozess des kardialen Remodelings nach operativer Korrektur einer MI konnte in den Arbeiten von Chipeta et al., die explizit das linksatriale Remodeling im Sinne einer Reduktion linksatrialer Volumina untersuchten (Chipeta et al., 2016), und Le Tourneau et al., die sich in ihrer Arbeit auf das linksventrikuläre Remodeling konzentrierten, bestätigt werden (Le Tourneau, Topilsky, et al., 2013). In der Studienpopulation von Chipeta et al. konnte zwar durch die operative Mitralklappentherapie bereits innerhalb der ersten postoperativen Woche eine signifikante Volumenreduktion, vermutlich direkt bedingt durch den geringeren postoperativen Schweregrad der MI und folgender Abnahme der Volumenbelastung, gezeigt werden. Im echokardiographischen Follow-up nach 6 Monaten konnten die Autoren aber nochmal eine zusätzliche signifikante Volumenreduktion des linken Vorhofes beobachten. Dementsprechend zeigte sich das volle Ausmaß des linksatrialen reverse Remodelings erst nach Monaten (Chipeta et al., 2016). Dass das myokardiale Remodeling Monate und nicht nur wenige Tage benötigt, zeigen auch Le Tourneau et al. in ihrer Analyse des linksventrikulären Remodelings nach operativer Mitralklappenkorrektur. War in der ersten postoperativen Woche das enddiastolische ventrikuläre Volumen zwar reduziert, präsentierten sich das endsystolische ventrikuläre Volumen und die LVEF hingegen unverändert. Im echokardiographischen

Follow-up nach ein bis zwei Jahren hingegen, konnte eine signifikante Abnahme aller Indizes für linksventrikuläre Volumina, sowie eine Zunahme der LVEF detektiert werden (Le Tourneau, Topilsky, et al., 2013).

Bei Patienten nach interventioneller MitraClip-Implantation wurde die linksatriale Funktion innerhalb von Studien bisher nur mittels echokardiographischer Strainanalyse und nicht mittels konventioneller zweidimensionaler Echokardiographie oder anderen Methoden zur Erfassung der globalen linksatrialen Funktion evaluiert. Die Strainanalyse ermöglicht die Evaluation regionaler Kontraktionsmuster der Herzmuskelwand. Dies erlaubt insbesondere eine Analyse lokalisierter sowie achsengleicher Abschnitte des Myokards und somit Aussagen zur lokalen Vorhofkontraktilität. Aber auch diese Studien konnten keine einheitlichen Veränderungen hinsichtlich der linksatrialen Kontraktilität und Funktion nach Anwendung des MitraClip-Verfahrens zeigen (Avenatti et al., 2018; Gucuk Ipek et al., 2018; Toprak et al., 2016). Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass der Fokus dieser Studien jeweils auf der linksatrialen Kontraktilitätsanalyse lag, welche nur die intrinsische linksatriale Pumpfunktion, anstatt der gesamten linksatrialen Füllungsfunktion, bestehend aus Conduitfunktion plus Pumpfunktion, widerspiegelt. Nichtsdestotrotz hat die linksatriale Strainanalyse das Potential, frühzeitig lokale Störungen zu detektieren (Gan, Ferkh, Boyd, & Thomas, 2018). Morris et al. konnten in ihrer Arbeit, neben der Bestätigung von Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit der linksatrialen Strainanalyse, Referenzwerte für die Strainanalyse mittels Untersuchung einer großen gesunden Kohorte etablieren (Morris et al., 2014). Des Weiteren konnte bei Patienten mit linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion, bei welchen noch normwertige linksatriale Volumenparameter vorlagen, bereits lokale linksatriale Kontraktilitätseinschränkungen in der Strainanalyse detektiert werden (Morris et al., 2014). Diese frühzeitige Beeinträchtigung der linksatrialen Funktion in der Strainanalyse konnte auch bei Hypertonikern bereits vor einer Zunahme linksatrialer Volumina erfasst werden (Mondillo et al., 2011). Cameli et al. konnten mittels Strainanalyse ermittelte linksatriale Funktionseinschränkungen sogar als unabhängigen Prädiktor für das Auftreten eines ersten kardiovaskulären Events, wie Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, TIA, Myokardinfarkt oder kardiovaskulären Tod bei asymptomatischen Patienten identifizieren. Dabei präsentierte sich eine Veränderung des globalen longitudinalen linksatrialen Strains als stärkerer unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Events als die LAEF oder linksatriale Volumina (Cameli et al.,

2012). In einer weiteren Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem globalen linksatrialen Strain und der linksatrialen Fibrose, also des linksatrialen Remodelings bei Patienten mit operativ versorgter Mitralklappeninsuffizienz gezeigt werden. Dabei waren Einschränkungen des globalen linksatrialen Strains mit einer signifikant weiter fortgeschrittenen histopathologischen Fibrose assoziiert (Cameli et al., 2013). Die Untersuchung des linken Vorhofes mittels Strainanalyse könnte durch ihre hohe Sensitivität zur frühzeitigen Detektion linksatrialer Funktionsstörungen von großen Nutzen im klinischen Alltag bei der Evaluation einer MI sein. Für den Einzug der Strainanalyse als Routineuntersuchung sowie für eine aussagekräftige Prognosevorhersage mittels Strainanalyseparameter bei Patienten mit MI bzw. bei Patienten nach MitraClip-Implantation sind allerdings weitere Studien nötig.

Insgesamt kann diese Arbeit somit zum ersten Mal eine ausführliche Analyse der globalen linksatrialen Funktion anhand Veränderungen der LAEF nach perkutaner MitraClip-Implantation vorweisen und diese Veränderungen der LAEF als unabhängigen Prädiktor für das Überleben nach MitraClip-Implantation etablieren. Die Verbesserung der LAEF konnte außerdem mit einer geringeren klinischen Herzinsuffizienzsymptomatik in Verbindung gebracht werden.

4.2 Prognostischer Zusammenhang der linksatrialen Funktion und der residualen Mitralklappeninsuffizienz

Unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes ist der Schweregrad der residualen MI nach MitraClip-Implantation bisher der aussagekräftigste Parameter zur Vorhersage des klinischen Outcomes. Sogar eine mittelgradige MI nach MitraClip-Prozedur ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Buzzatti et al., 2016; Cheng et al., 2017). Besonders sind davon bestimmte Untergruppen, wie Patienten mit beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion, betroffen (Cheng et al., 2017). Die residuale MI wird neben anderen als einer der wesentlichen Faktoren für das schlechtere Outcome von Patienten nach MitraClip-Implantation in der MITRA-FR-Studie (Multicenter Study of Percutaneous Mitral Valve Repair with MitraClip Device in Patients with Severe Secondary Mitral Regurgitation), im Vergleich zur COAPT-Studie gesehen (Obadia et al., 2018; Stone et al., 2018). Dabei zeigte sich in der französischen MITRA-FR-Studie bei 50% der Patienten eine postprozedurale

residuale MI \geq Grad II, in der amerikanischen COAPT-Studie hingegen nur bei 31% der Patienten. Bei der MITRA-FR-Studie handelt es sich, wie bei der COAPT-Studie, um eine multizentrische, prospektive, randomisierte Studie, die bei Patienten mit hochgradiger sekundärer MI die MitraClip-Implantation mit einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie vergleicht. Die beiden Studien präsentierten sehr kontroverse Ergebnisse, die in der Fachwelt für Diskussionen sorgten. Während die MITRA-FR-Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der primären Endpunkte Tod und ungeplante Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz innerhalb 12 Monate ausmachen konnte, beobachtete man in der COAPT-Studie eine signifikant niedrigere Hospitalisierungsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz und eine niedrigere Gesamtmortalität in der Gruppe mit MitraClip-Implantation nach einem Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten. In verschiedenen Post-hoc Analysen erklärte man die widersprüchlichen Ergebnisse der beiden Studien, neben dem bereits oben erwähnten unterschiedlichen postprozeduralen Ergebnissen hinsichtlich des Schweregrades der residualen MI auch durch das Vorliegen einer initial höheren Prävalenz einer schwereren MI in der Studienpopulation der COAPT-Studie (Friedrichs & Rudolph, 2019; Mauricio & Kumbhani, 2019). Das liegt zu einem Teil daran, dass sich die amerikanischen und europäischen Leitlinien hinsichtlich des Grenzwertes für die effektive Regurgitationsfläche (Maß für den Schweregrad der MI) unterschieden. Während bei den Patienten der MITRA-FR-Studie eine mittlere effektive Regurgitationsfläche von 31mm² vorlag, lag diese in der Studienpopulation der COAPT-Studie bei 40mm². Bei der COAPT-Studie war also insgesamt der Schweregrad der MI wesentlich ausgeprägter. Erschwerend kam hinzu, dass die Studienpopulation der MITRA-FR-Studie, trotz des geringen Schweregrades der MI, deutlich höhere linksventrikuläre Volumina aufwies, was für ein bereits fortgeschrittenes linksventrikuläres Remodeling spricht. Die Patienten der COAPT-Studie wiesen somit bei einem durchschnittlich höheren Schweregrad der MI ein im Vergleich weniger weit fortgeschrittenes ventrikuläres Remodeling auf (Luc et al., 2019). Da die effektive Regurgitationsfläche maßgeblich vom linksventrikulären enddiastolischen Volumen abhängig ist, liegt bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und dadurch erhöhten linksventrikulären Volumina eine zum Schweregrad der sekundären MI proportionale linksventrikuläre Dilatation vor (Paul A. Grayburn, Sannino, & Packer, 2019). Dies war beim Großteil der MITRA-FR Studienpopulation der Fall. Diese Patienten sprechen scheinbar gut auf eine optimale

medikamentöse Therapie an, welche die linksventrikulären Volumina und damit im Wesentlichen auch die MI reduzieren. Im Gegensatz dazu ist bei Patienten mit höherer effektiver Regurgitationsfläche bei gleichzeitig niedrigeren linksventrikulären Volumina der Schweregrad der MI überproportional höher als es bei diesen Volumina zu erwarten wäre. Man spricht hierbei von einer disproportionalen MI. Genau diese Patientengruppe, die der Studienpopulation der COAPT-Studie entspricht, scheint bevorzugt von einer Intervention an der Mitralklappe zu profitieren. Dies wird auch dadurch unterstrichen, dass in der COAPT-Studie die Subgruppe mit einer effektiven Regurgitationsfläche $<30\text{mm}^2$ bei gleichzeitig deutlich dilatiertem Ventrikel die einzige Subgruppe war, die nicht von der MitraClip-Implantation profitierte. Diese Beobachtung legt nahe, dass die Charakterisierung einer sekundären MI als proportional oder disproportional zum linksventrikulären enddiastolischen Volumen ein bedeutsamer Faktor zur optimalen Patientenselektion für das MitraClip-Verfahren sein könnte.

Des Weiteren scheinen die kontroversen Ergebnisse auch durch eine unterschiedlich konsequent durchgeführte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie weiter beeinflusst worden zu sein. Während bei der MITRA-FR Studie lediglich die symptomatische Herzinsuffizienz trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie unabhängig von der Dosierung ein Einschlusskriterium darstellte, war bei der COAPT-Studie die leitliniengerechte medikamentöse Therapie in bereits maximal tolerierter Dosis Voraussetzung für den Studieneinschluss. Die MITRA-FR Studie hatte somit einen deutlich größeren Spielraum zur Optimierung der medikamentösen Therapie. Diese Möglichkeit zur überproportionalen Verbesserung der medikamentösen Therapie und die dadurch verursachte Veränderung auf die MI und die Hämodynamik, schmälerten möglicherweise den positiven Effekt der MitraClip-Intervention (Luc et al., 2019; Pibarot, Delgado, & Bax, 2019).

Vergleicht man die Studienpopulation dieser Arbeit mit den Patientenpopulationen der COAPT- und MITRA-FR-Studie, so entspricht die Patientengruppe dieser Studie eher der Population der COAPT-Studie. Dies zeigt sich durch ähnliche linksatriale und linksventrikuläre Volumina bei Baseline. Dementsprechend kann daraus geschlussfolgert werden, dass in dieser Arbeit, wie bei COAPT, bei einem Großteil der Patienten ein günstiges Verhältnis zwischen dem bestehenden Schweregrad der MI und dem linksventrikulären Volumen bestanden hat. Dies erklärt möglicherweise, dass der Hauptteil der Patienten in der vorliegenden Arbeit von der MitraClip-Implantation,

im Sinne eines günstigen myokardialen Remodelings, profitiert hat. Dieser Profit lässt sich eindeutig anhand der Verbesserung der linksatrialen Funktion und Abnahme der linksatrialen Volumina feststellen. Wie bei COAPT, wiesen unsere Patienten mit MitraClip-Implantation im Follow-up eine nachhaltigere und effektivere Reduktion des Schweregrades der MI im Vergleich zur MITRA-FR Studie auf (Asch et al., 2019).

In der MITRA-FR-Studie wurden im Rahmen der echokardiographischen Datenerhebung bedauerlicherweise nur linksventrikuläre Parameter, aber keine linksatrialen Volumina ermittelt. Allerdings wurden NT-proBNP und BNP-Werte (Brain Natriuretic Peptide) erhoben, welche ein indirekter Marker für die Vorhofdehnung sind (Yancy et al., 2013). Anhand dieses Parameters sind somit auch indirekt Rückschlüsse auf die linksatriale Größe und Funktion sowie auf das linksatriale Remodeling möglich. NT-proBNP und BNP-Werte unterschieden sich bei der MITRA-FR-Studie zwischen Device- und Kontrollgruppe während des Follow-up nicht signifikant, was darauf hindeutet, dass keine signifikante Verbesserung der linksatrialen Funktion nach MitraClip-Implantation erreicht werden konnte (Obadia et al., 2018). Neben dem klinischen Outcome lässt sich somit auch die linksatriale Funktion in der MITRA-FR Studie durch eine nur suboptimale Reduktion der MI und Behandlung von Patienten mit proportionaler anstatt disproportionaler MI nicht entscheidend verbessern. In der COAPT-Studie hingegen zeigte sich in der Device-Gruppe im Vergleich zur medikamentösen Therapie eine deutlichere Abnahme der linksatrialen Volumina. Eine ausreichende Reduktion der MI und die richtige Patientenselektion führen demnach zu einem positiven linksatrialen reverse Remodeling.

In einer Subanalyse der EVEREST-Studie von Grayburn et al. konnten ebenso eine starke Korrelation zwischen dem Ausmaß der Reduktion linksatrialer Volumina und dem Schweregrad der residualen MI gezeigt werden. Je geringer der Schweregrad der MI nach MitraClip-Implantation war, desto kleiner waren die linksatrialen Volumina im Follow-up (P. A. Grayburn et al., 2013). Auch dieses Ergebnis unterstreicht den bedeutsamen Einfluss des Schweregrades der residualen MI auf das linksatriale Remodeling.

Die Resultate dieser Arbeit und die Beobachtungen der anderen genannten Studien bestätigen, dass der Schweregrad der residualen MI mit einem linksatrialen reverse Remodeling im Sinne einer postinterventionellen Abnahme der linksatrialen Volumina und Zunahme der linksatrialen Funktion assoziiert ist.

Aus pathophysiologischer Sicht lässt sich die fehlende Verbesserung der linksatrialen Funktion bei einem höheren Schweregrad der residualen MI am wahrscheinlichsten durch die stärkere persistierende linksatriale Volumenbelastung sowie den fortbestehenden erhöhten enddiastolischen linksventrikulären Druck erklären. Es ist bekannt, dass eine MI mit einer Volumenbelastung des linken Vorhofes und Ventrikels einhergeht. Je höher der Schweregrad der MI, desto größer die Volumenbelastung (Flachskampf & Daniel, 2006). Die linksatriale Funktion ist dabei maßgeblich von der linksventrikulären Compliance, welche durch die persistierende Volumenbelastung abnimmt, sowie vom ventrikulären enddiastolischen Druck, der im Rahmen einer Volumenbelastung erhöht ist, beeinflusst (Rosca et al., 2011). Dass eine Erhöhung des enddiastolischen linksventrikulären Druckes eine negative Auswirkung auf den linken Vorhof hat, ist nicht nur in klinischen Studien, sondern auch in tierexperimentellen Studien bestätigt worden. Sowohl bei Mäusen als auch bei Schweinen resultierte eine linksventrikuläre Druckerhöhung, welche durch eine Verengung der thorakalen Aorta induziert wurde, im Verlauf weniger Monate in einem linksatrialen Remodeling mit linksatrialer Hypertrophie und Dilatation (De Jong et al., 2013; Wang, Li, & Gerdes, 1999). Dabei korrelierte in der Arbeit von De Jong et al. der Schweregrad des linksatrialen Remodelings in den Mäuseherzen signifikant mit dem Ausmaß der linksventrikulären enddiastolischen Druckerhöhung (De Jong et al., 2013). Eine Verschlechterung der linksatrialen Funktion bei Patienten mit postprozedural höherem Schweregrad der MI stellt somit eine logische pathophysiologische Konsequenz dar. Des Weiteren konnte in Tierstudien und in zellkulturbasierten Experimenten gezeigt werden, dass eine höhergradige MI mit begleitendem linksatrialen Remodeling mit einer verminderten Expression verschiedener gegenüber oxidativem Stress protektiver Proteine einhergeht. Eine zentrale Rolle scheint dabei das Protein SIRT1 zu spielen, welches über die Regulation verschiedener Transkriptionsfaktoren eine Verbesserung des Zellmetabolismus und eine erhöhte zelluläre Stressresistenz bedingt und somit der Entstehung fibrotischer Veränderungen in verschiedenen Organen entgegenwirkt (Chen et al., 2017; Zhang, Li, Li, & Tang, 2020). In der Arbeit von Zhang et al. konnte bei Schweinen mit MI, welche ein linksatriales Remodeling aufwiesen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne ein nachgewiesenes Remodeling, eine verminderte SIRT1-Aktivität nachgewiesen werden (Zhang et al., 2020).

Das histopathologische Korrelat des linksatrialen Remodelings, welches durch eine fortgesetzte Volumen- und Druckbelastung bei residualer MI getriggert wird, beinhaltet vor allem einen fibrotischen Umbau des linksatrialen Myokards. Diese linksatriale Fibrose kann mittels kardialer Magnetresonanztomographie, welche sich in den letzten Jahren als validierte Methode zur nichtinvasiven Quantifizierung einer myokardialen Fibrose etabliert hat, erfasst werden (McGann et al., 2008; Oakes et al., 2009; Peters et al., 2007). Eine linksatriale Fibrose ist in der MRT-Aufnahme durch ein erhöhtes Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) gekennzeichnet (Oakes et al., 2009). Habibi et al. konnten zeigen, dass, ein erhöhtes LGE, entsprechend einer linksatrialen Fibrosierung, bei Patienten mit Vorhofflimmern mit einer signifikant verminderten linksatrialen Reservoir-, Conduit- und Pumpfunktion assoziiert ist (Habibi et al., 2015). Quail et al. reproduzierten dieses Ergebnis des negativen Einflusses einer linksatrialen Fibrosierung auf die linksatriale Funktion. Ein vermehrtes LGE ging in ihrer Arbeit mit signifikant erhöhten linksatrialen Volumina sowie einer eindeutig verminderten LAEF einher (Quail et al., 2019). Weitere Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der residualen MI und der linksatrialen Funktion nach MitraClip-Implantation sowie deren Auswirkung auf das linksatriale Remodeling könnte die aktuell noch rekrutierende amerikanische MITRA-REVERSE-Studie liefern, welche das kardiale Remodeling mittels MRT nach MITRA-Clip-Implantation untersucht.

Die Tatsache, dass bei Patienten, welche nach MitraClip-Implantation eine Verbesserung der LAEF aufwiesen, bei Baseline bereits eine eindeutig beeinträchtigte linksatriale Funktion vorlag, und zwar teilweise deutlicher, als in der Patientenpopulation, in der es zu keiner Verbesserung der linksatrialen Funktion nach der Prozedur kam, widerspricht der Hypothese der Irreversibilität des linksatrialen Schadens durch interstitielle Fibrose oder durch Untergang von Herzmuskelgewebe mit konsekutiver Abnahme der Kontraktilität. Dieser Prozess eines linksatrialen reverse Remodelings konnte auch in anderen Arbeiten beobachtet werden. So konnte beispielsweise in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass, sowohl durch eine Therapie mit Angiotensin-1-Antagonisten, als auch durch eine Therapie mit Spironolacton in ischämisch geschädigten Rattenherzen ein linksatriales reverse Remodeling induziert werden kann (Milliez et al., 2005; Yoon et al., 2013). In klinischen Studien konnten diese tierexperimentellen Ergebnisse reproduziert werden. Unter anderem konnte eine Reduktion linksatrialer Volumina bei hypertensiven Patienten durch eine ACE-Hemmer- (Angiotensin-Converting-Enzym) bzw. durch Angiotensin-1-

Antagonisten-Therapie erreicht werden (Dernellis, Vyssoulis, Zacharoulis, & Toutouzas, 1996; Mattioli, Bonatti, Monopoli, Zennaro, & Mattioli, 2005). Diese Induktion eines linksatrialen Remodelings konnte auch in der Arbeit von Tsang et al. bei Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion bestätigt werden. Patienten, die einer antihypertensiven Therapie mit ACE-Hemmern zugeführt wurden, zeigten signifikant reduzierte linksatriale Volumina nach 6 Monaten im Vergleich zur Placebogruppe (T. S. M. Tsang et al., 2006). Eine Reduktion linksatrialer Volumina konnte neben der vorliegenden Studie somit auch in anderen Arbeiten festgestellt werden (P. A. Grayburn et al., 2013).

4.3 Prognostischer Zusammenhang der linksatrialen Funktion und des transmitralen Druckgradienten

Ein weiterer entscheidender prognostischer Faktor nach MitraClip-Implantation stellt der mittlere transmitrale Druckgradient, welcher den Schweregrad einer vorhandenen Mitralstenose definiert, dar. Mit der Implantation eines MitraClips wird zwar eine Reduktion der MI erreicht, aber es kann gleichzeitig durch die verminderte Klappenöffnung zu einer iatrogenen Mitralstenose kommen. Patzelt et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass eine effektive Reduktion der Mitralinsuffizienz mit dem perkutanen MitraClip-Verfahren mit signifikant erhöhten mittleren transmitralen Drücken einhergeht (Patzelt et al., 2019).

In der aktuellen Arbeit bestätigte sich der Einfluss des transmitralen Druckgradienten auf die Hämodynamik über der Mitralklappe. So kam es bei Patienten mit einem transmitralen Druckgradienten $\geq 5\text{mmHg}$ (entsprechend einer mindestens mittelgradigen Mitralstenose) nach der MitraClip-Implantation überwiegend zu einer Verschlechterung der LAEF. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Patienten mit einem transmitralen Druckgradienten $< 5\text{mmHg}$ signifikant häufiger eine Verbesserung der linksatrialen Funktion. Höchstwahrscheinlich führt die erhöhte linksatriale Nachlast, welche aus einer mittelgradigen Mitralstenose resultiert, zu einer weiteren Verschlechterung der LAEF im bereits durch die MI vergrößerten und funktionsbeeinträchtigten linken Vorhof. Die Beziehung der LAEF zum transmitralen Druckgradienten wurde in anderen Studien über linksatriale Funktionsanalyse nach MitraClip nicht genauer evaluiert (Avenatti et al., 2018; Gucuk Ipek et al., 2018; Toprak

et al., 2016). Allerdings ist aus Studien zur Untersuchung einer isolierten Mitralstenose bekannt, dass die Mitralstenose deutlich erhöhte linksatriale Drücke verursacht, welche zunächst zu einer pulmonalvenösen und im weiteren Verlauf auch pulmonalarteriellen Drucksteigerung führen (Kasalicky et al., 1968). Erhöhte linksatriale Drücke führen zu einer linksatrialen Vergrößerung (Carabello, 2005) und somit zum linksatrialen Remodeling mit konsekutiver Verschlechterung der linksatrialen Funktion (Adavane et al., 2011; Triposkiadis, Wooley, & Boudoulas, 1990; Xanthopoulos, Starling, & Triposkiadis, 2018). Diese Kausalkette erklärt mit hoher Wahrscheinlichkeit die linksatriale Funktionsverschlechterung bei höheren transmitralen Druckgradienten in dieser Studienpopulation.

Beobachtet man die hämodynamischen Verhältnisse im linken Vorhof genauer, so verursacht die MitraClip-Implantation aus pathophysiologischer Sicht abrupte Veränderungen der linksatrialen Hämodynamik. Dabei kommt es zu einem plötzlich auftretenden Wechsel von einer erhöhten Vorlast durch die MI zu einer erhöhten Nachlast durch die iatrogen bedingte Mitralstenose. Um die exakten hämodynamischen Veränderungen besser zu verstehen, wurde eine kontinuierliche invasive linksatriale Druckmessung während der MitraClip-Prozedur bereits erfolgreich auf ihre Durchführbarkeit geprüft (Gajjar et al., 2017). Horstkotte et al. konnten durch die kontinuierliche linksatriale Druckmessung sogar ein besseres intraprozedurales Ergebnis, im Sinne einer effektiveren Senkung der MI ohne gleichzeitige Erhöhung der Druckgradienten über der Mitralklappe, erreichen (Horstkotte et al., 2016). Kuwata et al. konnten beobachten, dass die MitraClip-Implantation sofort zu einer Reduktion der invasiv erfassten linksatrialen Drücke führte, was durch eine Verminderung des Regurgitationsvolumens über der Mitralklappe bedingt ist. Gleichzeitig imponierte im TEE ein nur sehr geringfügiger Anstieg des transmitralen Druckgradienten um im Mittel 1mmHg (Kuwata et al., 2019). Daher überwiegt bei den meisten Patienten nach MitraClip-Implantation die Reduktion des linksatrialen Drucks durch Abnahme der linksatrialen Volumenbelastung einem eventuellen Druckanstieg über der Mitralklappe durch eine verminderte Klappenöffnung. Die Arbeit von Kuwata et al. zeigte aber auch, dass bei etwa einem Drittel der Patienten keine Reduktion der linksatrialen Drucks erreicht wurde, was mit einer deutlich höheren Rate an kardialen Rehospitalisierungen assoziiert war. Der positive prognostische Nutzen eines linksatrialen Druckabfalles nach MitraClip-Implantation wurde ebenso in der Arbeit von Lazkani et al. und Maor et al. unterstrichen (Lazkani et al., 2019; Maor et al., 2017).

Insgesamt haben erhöhte mittlere transmitrale Druckgradienten nach MitraClip-Implantation einen maßgeblichen Einfluss auf das klinische Outcome, wie in der Studie von Neuss et al. genauer beschrieben wird. Patienten mit einem transmitralen Druckgradienten ≥ 5 mmHg zeigen dabei eine signifikant erhöhte Mortalität im Vergleich zu Patienten mit einem transmitralen Druckgradienten < 5 mmHg. Die Studie von Neuss et al. bestätigte zudem nochmals, dass, wie oben bereits beschrieben, eine höhergradige residuale MI nach MitraClip-Implantation mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert ist. Des Weiteren konnte die Studie zeigen, dass eine höhere Anzahl an implantierten Clips, zu höheren transmitralen Druckgradienten führte (Neuss et al., 2017). Dies hebt eine weitere Herausforderung der MitraClip-Implantation hervor. Jeder Clip, der den Schweregrad der MI möglicherweise weiter reduzieren und somit die Mortalität weiter senken kann, muss gegen die Konsequenzen eines dadurch womöglich verursachten, erhöhten transmitralen Druckgradienten mit wiederum schlechterem klinischen Outcome abgewogen werden (P. A. Grayburn et al., 2013; Neuss et al., 2017). Allerdings existieren keine eindeutigen Studienergebnisse hinsichtlich des günstigsten Verhältnisses des Schweregrades einer residualen MI zum teilweise unvermeidbaren erhöhten transmitralen Druckgradienten nach perkutaner MitraClip-Implantation. Neuss et al. konnten die besten Langzeitergebnisse bei Patienten mit einer MI Grad I und transmitralen Druckgradienten < 5 mmHG ausmachen. Da diese effektive Senkung der MI ohne signifikante Erhöhung des transmitralen Druckgradienten scheinbar nicht bei allen Patienten möglich ist, stellt sich die Frage nach dem optimalen Kompromiss hinsichtlich dieser beiden Faktoren. Bei Neuss et al. zeigten Patienten mit einer MI Grad III bei transmitralen Druckgradienten ≤ 5 mmHG ein schlechteres klinisches Outcome als Patienten mit MI Grad I und transmitralen Druckgradienten > 5 mmHG (Neuss et al., 2017). Cheng et al. untersuchte das klinische Outcome bei Patienten mit erhöhten transmitralen Drücken nach MitraClip-Implantation abhängig vom Schweregrad der residualen MI. Dabei zeigten Patienten mit einer MI Grad I bei einem erhöhten transmitralen Druckgradient ein signifikant besseres klinisches Outcome, als Patienten mit residualer MI \geq Grad II und gleichzeitig mittleren transmitralen Druckgradienten < 5 mmHg. Ein vermehrtes Auftreten von erhöhten transmitralen Druckgradienten durch eine höhere Anzahl implantierter Clips konnte dabei, im Gegensatz zu Neuss et al., nicht erfasst werden (Cheng et al., 2017). Die oben beschriebene intraprozedurale Druckmessung im LA könnte bei diesem Dilemma

helfen, den MitraClip so in der Klappe zu platzieren, um ein optimales Verhältnis aus Reduktion der MI (möglichst hoch) und Erzeugung einer Mitralstenose (möglichst gering) zu finden. Dieses optimale Verhältnis ist wahrscheinlich dann erreicht, wenn es zu einem relevanten Abfall des invasiv gemessenen linksatrialen Drucks kommt.

Neben der invasiven Druckmessung könnten die in der aktuellen Analyse festgestellten Veränderungen der LAEF in der kurzfristigen Kontrolle nach MitraClip-Implantation das optimale Verhältnis aus einer Reduktion der MI und Erzeugung eines Druckgradienten widerspiegeln. Allerdings konnte aufgrund der begrenzten Anzahl an Patienten mit einer mindestens mittelgradigen residualen MI in dieser Studie (N=10) keine aussagekräftige Analyse bezüglich eines optimalen Verhältnisses einer residualen MI und einer iatrogenen Mitralstenose nach MitraClip-Implantation und deren Effekt auf die LAEF durchgeführt werden.

Trotzdem lässt diese Studie die Schlussfolgerung zu, dass ein gewisser Teil der Patienten offensichtlich keine höheren Schweregrade einer residualen MI oder einer iatrogenen Mitralstenose tolerieren, was bei diesen Patienten in einer Verschlechterung der LAEF trotz MitraClip-Implantation sichtbar wird. Es muss allerdings beachtet werden, dass die Messung des transmitralen Druckgradienten in Ruhe nicht immer die realen Bedingungen für den Patienten widerspiegelt. Eine Tachykardie – beispielsweise im Rahmen eines bei linksatrialer Vergrößerung häufig auftretenden Vorhofflimmerns – oder körperliche Anstrengung bewirken eine signifikante Erhöhung des transmitralen Druckgradienten (Ari et al., 2017; Boerlagevan Dijk et al., 2014). Dies könnte darauf hindeuten, dass Patienten mit iatrogenen Mitralstenose nach MitraClip-Implantation in ihrem Alltag durch die kompromittierte Mitralklappenöffnung deutlich mehr eingeschränkt sind, als durch die echokardiographische Untersuchung zu erahnen ist.

4.4 Prognostischer Zusammenhang der linksatrialen Funktion mit der linksventrikulären Funktion

Neben der residualen MI und des mittleren transmitralen Druckgradienten stellt der dritte wichtige Faktor der Beeinflussung der LAEF die LVEF dar. Die aktuelle Arbeit konnte zeigen, dass Veränderungen der linksatrialen Funktion von Veränderungen der linksventrikulären Funktion nach Korrektur der MI durch das MitraClip-Verfahren

abhängig sind. Patienten mit postprozeduraler Verbesserung der LVEF zeigten signifikant häufiger Verbesserungen der LAEF, als Patienten mit Verschlechterung der LVEF. Trotzdem bleibt die kausale Beziehung der linksatrialen und linksventrikulären Beziehung und deren beeinflussende Faktoren, aufgrund ihres gegenseitigen komplexen physiologischen Zusammenspiels, anhand dieser Daten schwierig zu interpretieren. Die hämodynamische Situation ändert sich durch die erfolgreiche MitraClip-Implantation natürlich nicht nur im linken Vorhof, sondern auch im linken Ventrikel. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Reduktion des Schweregrades der MI durch MitraClip-Implantation eine Erhöhung des Herzindex (=Herzminutenvolumen/Körperoberfläche) induziert (Oliver Gaemperli et al., 2013; O. Gaemperli et al., 2012; Siegel et al., 2011). Ein linksventrikuläres reverse Remodeling, im Sinne einer Abnahme der linksventrikulären Volumina nach MitraClip-Implantation ist bereits in mehreren Studien nachgewiesen worden (Foster et al., 2013; Oliver Gaemperli et al., 2013). Dabei führen Gaemperli et al. die Induktion des Remodelings auf die Verbesserung der hämodynamischen Verhältnisse durch Reduktion des Schweregrades der MI zurück. Diese hämodynamischen Veränderungen umfassen eine Abnahme der linksventrikulären Füllungsdrücke und einen erhöhten Herzindex bei gleichzeitig erhaltener linksventrikulärer Kontraktilität. Die LVEF wurde in dieser Arbeit nicht erfasst (Oliver Gaemperli et al., 2013). Trotzdem kann durch eine Erhöhung des Herzindex indirekt von einer Erhöhung der LVEF ausgegangen werden, da beide maßgeblich vom linksventrikulären Schlagvolumen beeinflusst sind. Foster et al. konnten, neben dem linksventrikulären Remodeling, auch eine Verbesserung der LVEF durch die MitraClip-Implantation bei Patienten mit milder vorexistierender linksventrikulärer Funktionseinschränkung ausmachen (Foster et al., 2013). Die Auswirkungen des linksventrikulären Remodelings auf die linksatriale Funktion wurde in keiner dieser Arbeiten untersucht. Allerdings ist bekannt, dass linksventrikuläres Remodeling eng an linksatriales Remodeling gekoppelt ist (Oliver et al., 2017). Dies betrifft nicht nur Patienten mit Mitralinsuffizienz sondern auch andere Patientengruppen. Kuhl et al konnten in ihrer Studie zeigen, dass eine eingeschränkte LVEF bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung ein unabhängiger Einflussfaktor der linksatrialen Funktion ist (Kuhl et al., 2010).

Pathophysiologisch lässt sich die ausbleibende Verbesserung der linksatrialen Funktion bei postprozeduraler Verschlechterung der LVEF insbesondere durch persistierende erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke erklären. Diese entstehen

durch die Abnahme der Compliance des linken Ventrikels im Rahmen von Hypertrophie und ventrikulärem Remodeling, beispielsweise bei fortgesetzter Volumenbelastung durch unzureichende Senkung des Schweregrades der MI (P. A. Grayburn et al., 2013). Diese erhöhten Füllungsdrücke bedingen eine erhöhte Nachlast für den linken Vorhof mit Induktion bzw. Fortschreiten eines negativen linksatrialen Remodelings und führen somit langfristig zu einer Verschlechterung der Funktion des linken Vorhofes (Karayannis, Kitsios, Kotidis, & Triposkiadis, 2008; Kuhl et al., 2010; T. S. Tsang et al., 2002).

Die linksatriale Funktion scheint aber nicht nur von der linksventrikulären Funktion beeinflusst zu sein. Linksatriale Funktionsveränderungen waren auch signifikant mit Veränderungen rechtsventrikulärer Parameter assoziiert. Patienten, die eine Verschlechterung der LAEF nach MitraClip-Implantation aufwiesen, hatten auch eine signifikant verminderte TAPSE im Follow-up. Diese rechtsventrikuläre Funktionsverschlechterung lässt sich pathophysiologisch wohl am besten dadurch erklären, dass eine linksatriale Funktionsbeeinträchtigung einen vermehrten Volumenrückstau, sowie eine Übertragung hoher Drücke in den pulmonalen Kreislauf verursacht. Erhöhte linksatriale Drücke führen dabei zunächst zu einer pulmonalvenösen und im weiteren Verlauf auch pulmonalarteriellen Drucksteigerung (Kasalicky et al., 1968). Dies führt bei Überschreitung der Kompensationsmechanismen zu einer Induktion alveolokapillärer Umbauprozesse, die schlussendlich eine pulmonalarterielle Hypertonie verursachen (Patel et al., 2014). Das Ende dieser Kaskade ist eine Druckbelastung des rechten Ventrikels mit Ausbildung einer Hypertrophie und sekundärer Dilatation (Moraes, Colucci, & Givertz, 2000). Eine Reduktion des Schweregrades der MI hat somit auch das Potential, die rechtsventrikuläre Funktion zu verbessern. Diese Beobachtung steht im Einklang mit anderen Studien, die das rechtsventrikuläre Remodeling nach MitraClip-Implantation untersuchten. Giannini et al. konnten bei Patienten mit postprozedural verminderten linksventrikulären Füllungsdrücken durch Reduktion der einer vorliegenden MI hämodynamische Veränderungen im rechten Herzen sowie im Lungenkreislauf zeigen (Giannini et al., 2014). Diese umfassten eine signifikante Steigerung der TAPSE sowie eine Abnahme des systolischen pulmonalarteriellen Druckes bei Krankenhausentlassung und im Follow-up nach 6 Monaten. Auch Anvardeen et al. konnten in ihrer Arbeit ein rechtsventrikuläres reverse Remodeling nach MitraClip-Implantation bestätigen (Anvardeen, Yamen, Passage, Finn, & McQuillan, 2014). Der

prognostische Nutzen einer rechtsventrikulären Funktionsverbesserung nach MitraClip wurde in einer anderen Arbeit unserer Arbeitsgruppe untersucht. Veränderungen der rechtsventrikulären Funktion nach MitraClip-Implantation konnten darin als unabhängiger Prädiktor für das Überleben identifiziert werden (Ledwoch et al., 2020).

4.5 Klinische Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie implizieren, dass die echokardiographische Erfassung der linksatrialen Funktion mittels Erhebung der LAEF aufgrund des prognostischen Nutzens vor und nach jeder MitraClip-Implantation als fester Bestandteil des klinischen Alltags genutzt werden sollte. Dadurch könnte eine Verbesserung der Vorhersage des klinischen Outcomes erreicht werden. Zudem könnten Patienten mit Verschlechterung der linksatrialen Funktion trotz MitraClip-Implantation, die durch eine erhöhte Gesamtmortalität gefährdet sind, identifiziert und anschließend engmaschiger nachbeobachtet werden. Des Weiteren könnte die Detektion der Veränderung der LAEF helfen, diejenigen Patienten herauszufiltern, die keine postinterventionelle residuale MI tolerieren und somit als Kandidaten für eine mögliche Reintervention in Frage kommen.

4.6 Limitationen

Bei der Aussagekraft dieser Arbeit sollten folgenden Faktoren berücksichtigt werden. Zum einen ist die Größe der Studienpopulation mit insgesamt 88 Patienten relativ klein, sodass die statistische Analyse limitiert sein könnte. Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten des Weiteren nicht in einem unabhängigen Echokardiographie-Zentrum, sondern wie die MitraClip-Implantation im Klinikum rechts der Isar. Ein gewisser Bias ist somit nicht auszuschließen. Sämtliche echokardiographischen Parameter bei Baseline und im Follow-Up wurden mittels zweidimensionaler Echokardiographie bestimmt. Die linksatrialen Volumina, anhand derer die LAEF und somit die globale systolische Funktion errechnet wurde, wurden mittels zweidimensionaler Flächen-Längen-Methode berechnet. Auch wenn die Flächen-Längen-Methode eine validierte Variante zur Erfassung linksatrialer Volumina darstellt, gibt es auch andere Möglichkeiten die Volumina und Funktion des linken

Vorhofes zu erfassen. Beispielweise können diese Parameter auch mittels Scheibchensummationsmethode in der zweidimensionalen Echokardiographie, mittels dreidimensionaler Echokardiographie, kardialer Computertomographie oder kardialer Magnetresonanztomographie erhoben werden. Diese alternativen Methoden könnten durchaus in der Lage sein, exaktere Messungen durchzuführen und weniger untersucherabhängige Ergebnisse zu detektieren. Es ist bekannt, dass die zweidimensionale Echokardiographie das linksatriale Volumina im Vergleich zu dreidimensionalen Echokardiographie unterschätzt.(Lang et al., 2015; Mor-Avi et al., 2012) Ebenso trifft dies auf die computertomographisch oder magnetresonanztomographisch erhobenen linksatrialen Volumina zu.(Koka, Yau, Van Why, Cohen, & Halpern, 2010; Kuhl et al., 2010) Eine mögliche Ursache für die Unterschätzung der Volumina bei zweidimensionalen Verfahren ist eine zu ungenaue Schätzung der komplexen dreidimensionalen Form des linken Vorhofes, insbesondere bei vergrößerten Vorhöfen, da linksatriales Remodeling durchaus asymmetrische Vorhofveränderungen verursacht.(Mor-Avi et al., 2012) Eine zusätzliche Analyse der Vorhoffunktion mittels Strainanalyse anhand der zweidimensionalen Speckle Tracking Methode hätte zudem weitere Hinweise bezüglich der Kontraktilität und lokaler Vorhoffunktionsstörungen geben können. Außerdem wurden die passive linksatriale Conduitionfunktion als auch die aktive atriale Pumpfunktion nicht getrennt erfasst. Möglicherweise fasst die globale LAEF verschiedene strukturelle und hämodynamische Veränderungen nach MitraClip-Implantation trotzdem am besten zusammen und ermöglicht somit eine präzise Vorhersage des klinischen Outcomes. Auch die Interpretation eines reverse Remodeling bei Reduktion linksatrialer Volumina bzw. bei Steigerung der linksatrialen Funktion ist zu diskutieren, da es keine einheitlichen quantitativen Parameter gibt, ab wann per definitionem von einem reverse Remodeling gesprochen werden kann. Des Weiteren existieren bis dato auch keine einheitlichen Empfehlungen zur bestmöglichen diagnostischen Erhebung des reverse Remodelings.(Thomas & Abhayaratna, 2017) Weitere Studien sind somit unabdingbar, um das linksatriale Remodeling genauer verstehen zu können und somit einheitliche Empfehlungen abgeben können. Unabhängig von der Methode der Bestimmung echokardiographischer Parameter für linksatriale Funktion und Remodeling sei zusätzlich zu erwähnen, dass es sich bei den Messungen immer nur um aktuelle Momentaufnahmen handelt und diverse Parameter – insbesondere die zur Bestimmung des Schweregrades einer MI – von der aktuellen Vor- und Nachlast, der

Herzfrequenz und des Herzrhythmus, sowie von vielen weiteren situativen und patientenabhängigen Faktoren abhängig sind.(Bonow et al., 2020) Daher wurde darauf geachtet, dass während der Messungen möglichst normierte, vergleichbare Bedingungen vorlagen.

5. Zusammenfassung

Bei dem perkutanen katheterbasierten MitraClip-Verfahren handelt es sich um eine sichere minimalinvasive Methode, um bei Patienten mit hochgradiger, insbesondere sekundärer MI, welche aufgrund von Alter und Komorbiditäten nicht der bevorzugten operativen Therapie zugänglich sind, eine Reduktion des Schweregrades der MI zu erreichen, und somit deren kardiale Symptomatik und Mortalität zu reduzieren. Das Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie war, die linksatriale Funktion, welche bei verschiedensten kardiovaskulären Erkrankungen ein bedeutsamer prognostischer Faktor ist, bei Patienten mit hochgradiger MI, die sich dem MitraClip-Verfahren unterziehen, echokardiographisch zu untersuchen und deren prognostischen Nutzen zu evaluieren. Dazu wurden bei allen eingeschlossenen Patienten präprozedurale, prozedurale und regelmäßige, postprozedurale Follow-up Daten erhoben. Insgesamt standen 88 Patienten zur endgültigen Analyse zur Verfügung. Bei einem Großteil (58%) der Patienten konnte im echokardiographischen Follow-up 3 bis 6 Monate nach der MitraClip-Implantation eine Verbesserung der LAEF, welche die globale linksatriale Funktion widerspiegelt, erreicht werden. Bei Patienten mit Verschlechterung der LAEF lagen im Follow-up schwerwiegendere Herzinsuffizienzsymptome vor. Des Weiteren war die Gesamtmortalität bei diesen Patienten signifikant erhöht. Außerdem waren Veränderungen der LAEF durch den, prognostisch relevanten Schweregrad der residualen MI, der postprozeduralen iatrogenen Mitralstenose, sowie der linksventrikulären Funktion, beeinflusst. Diese hatten kumulativ aber einen stärkeren prognostischen Nutzen, als jede einzelne dieser Variablen. Allem voran aber konnte die Cox Regressionsanalyse Veränderungen der LAEF als unabhängigen Prädiktor für das Überleben nach MitraClip-Implantation identifizieren. Die routinemäßige echokardiographische Erfassung der linksatrialen Funktion nach MitraClip-Implantation stellt somit eine Möglichkeit dar, die Vorhersage des klinischen Outcomes zu verbessern, sowie Risikopatienten zu identifizieren und diese dadurch individuell enghemmaschiger zu überwachen.

6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen, die mich in den verschiedenen Phasen meiner Dissertationsprojekt unterstützt haben, meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Ein besonderer Dank gilt dabei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christian Kupatt und meinem Mentor Dr.med. Jakob Ledwoch für die hervorragende Betreuung sowie die enorme Unterstützung bei der Umsetzung des gesamten Dissertationsvorhabens.

Zudem möchte ich allen Ärzten, wissenschaftlichen Mitarbeitern und Promovierenden, die an Forschungsprojekten der Kardiologie am Klinikum Rechts der Isar mitwirken für Anregungen, Unterstützung und den fachlichen Austausch danken.

Ebenso möchte ich mich für die anregenden und intensiven Diskussionen mit meinen Freunden bedanken. Besonderer Dank gilt dabei Sebastian Finkenzeller, der stets ein offenes Ohr für meine Arbeit hatte.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern, meiner Schwester und meiner gesamten Familie, welche mich – wie in all meinen Lebensphasen- zu 100% unterstützt haben, danken.

7. Literaturverzeichnis

- Abhayaratna, W. P., Seward, J. B., Appleton, C. P., Douglas, P. S., Oh, J. K., Tajik, A. J., & Tsang, T. S. (2006). Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*, 47(12), 2357-2363. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.048
- Adavane, S., Santhosh, S., Karthikeyan, S., Balachander, J., Rajagopal, S., Gobu, P., . . . Cohen, A. (2011). Decrease in left atrium volume after successful balloon mitral valvuloplasty: an echocardiographic and hemodynamic study. *Echocardiography*, 28(2), 154-160. doi:10.1111/j.1540-8175.2010.01300.x
- Ailawadi, G., Lim, D. S., Mack, M. J., Trento, A., Kar, S., Grayburn, P. A., . . . Investigators, E. I. (2019). One-Year Outcomes After MitraClip for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation*, 139(1), 37-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031733
- Anvardeen, K., Yamen, E., Passage, J., Finn, C., & McQuillan, B. (2014). Abstract 13691: Right Ventricular Remodeling Post MitraClip Insertion for Severe Mitral Regurgitation - Single Centre Echocardiographic Study. *Circulation*, 130(suppl_2), A13691-A13691. doi:doi:10.1161/circ.130.suppl_2.13691
- Ari, H., Ari, S., Karakuş, A., Camcı, S., Doğanay, K., Tütüncü, A., . . . Bozat, T. (2017). The impact of cardiac rhythm on the mitral valve area and gradient in patients with mitral stenosis. *Anatolian journal of cardiology*, 18(2), 90-98. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7614
- Asch, F. M., Grayburn, P. A., Siegel, R. J., Kar, S., Lim, D. S., Zaroff, J. G., . . . Weissman, N. J. (2019). Echocardiographic Outcomes After Transcatheter Leaflet Approximation in Patients With Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(24), 2969-2979. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.017
- Avenatti, E., Little, S. H., Barker, C. M., & Nagueh, S. F. (2018). Changes in Left Atrial Function After Transcatheter Mitral Valve Repair. *Am J Cardiol*, 122(7), 1204-1209. doi:10.1016/j.amjcard.2018.06.031
- Baldus, S., Kuck, K. H., Rudolph, V., Nef, H., Eggebrecht, H., Boekstegers, P., . . . Elsässer, A. (2018). Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*, 12(2), 128-144. doi:10.1007/s12181-018-0232-y
- Baldus, S., Schillinger, W., Franzen, O., Bekeredjian, R., Sievert, H., Schofer, J., . . . German Transcatheter Mitral Valve Interventions, i. (2012). MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*, 14(9), 1050-1055. doi:10.1093/eurjhf/hfs079
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., . . . Group, E. S. D. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, 38(36), 2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
- Beinart, R., Boyko, V., Schwammenthal, E., Kuperstein, R., Sagie, A., Hod, H., . . . Feinberg, M. S. (2004). Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 44(2), 327-334. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.062
- Benjamin, E. J., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., Wolf, P. A., & Levy, D. (1995). Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 92(4), 835-841. doi:10.1161/01.cir.92.4.835

- Boekstegers, P., Hausleiter, J., Baldus, S., von Bardeleben, R. S., Beucher, H., Butter, C., . . . Wunderlich, N. (2013). Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Der Kardiologe*, 7(2), 91-104. doi:10.1007/s12181-013-0492-5
- Boerlage-van Dijk, K., van Riel, A. C., de Bruin-Bon, R. H., Wiegerinck, E. M., Koch, K. T., Vis, M. M., . . . Baan, J., Jr. (2014). Mitral inflow patterns after MitraClip implantation at rest and during exercise. *J Am Soc Echocardiogr*, 27(1), 24-31.e21. doi:10.1016/j.echo.2013.09.007
- Bonow, R. O., O'Gara, P. T., Adams, D. H., Badhwar, V., Bavaria, J. E., Elmariah, S., . . . Woo, Y. J. (2020). 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.005
- Bouzas-Mosquera, A., Brouillon, F. J., Alvarez-Garcia, N., Mendez, E., Peteiro, J., Gandara-Sambade, T., . . . Castro-Beiras, A. (2011). Left atrial size and risk for all-cause mortality and ischemic stroke. *CMAJ*, 183(10), E657-664. doi:10.1503/cmaj.091688
- Buzzatti, N., De Bonis, M., Denti, P., Barili, F., Schiavi, D., Di Giannuario, G., . . . Alfieri, O. (2016). What is a "good" result after transcatheter mitral repair? Impact of 2+ residual mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151(1), 88-96. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.09.099
- Cameli, M., Lisi, M., Focardi, M., Reccia, R., Natali, B. M., Sparla, S., & Mondillo, S. (2012). Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol*, 110(2), 264-269. doi:10.1016/j.amjcard.2012.03.022
- Cameli, M., Lisi, M., Righini, F. M., Massoni, A., Natali, B. M., Focardi, M., . . . Mondillo, S. (2013). Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*, 111(4), 595-601. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.049
- Carabello, B. A. (2005). Modern Management of Mitral Stenosis. *Circulation*, 112(3), 432-437. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532498
- Chen, Y., Liang, Y., Hu, T., Wei, R., Cai, C., Wang, P., . . . Feng, L. (2017). Endogenous Nampt upregulation is associated with diabetic nephropathy inflammatory-fibrosis through the NF-κB p65 and Sirt1 pathway; NMN alleviates diabetic nephropathy inflammatory-fibrosis by inhibiting endogenous Nampt. *Exp Ther Med*, 14(5), 4181-4193. doi:10.3892/etm.2017.5098
- Cheng, R., Dawkins, S., Tat, E., Makar, M., Hussaini, A., Makkar, R. R., . . . Kar, S. (2017). Relation of Residual Mitral Regurgitation Despite Elevated Mitral Gradients to Risk of Heart Failure Hospitalization After MitraClip Repair. *Am J Cardiol*, 120(9), 1595-1600. doi:10.1016/j.amjcard.2017.07.027
- Chipeta, P., Shim, C. Y., Hong, G.-R., Kim, D., Cho, I. J., Lee, S., . . . Chung, N. (2016). Time course of left atrial reverse remodelling after mitral valve surgery and the impact of left ventricular global longitudinal strain in patients with chronic severe mitral regurgitation. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 23(6), 876-882. doi:10.1093/icvts/ivw287
- De Jong, A. M., Van Gelder, I. C., Vreeswijk-Baudoin, I., Cannon, M. V., Van Gilst, W. H., & Maass, A. H. (2013). Atrial Remodeling Is Directly Related to End-Diastolic Left Ventricular Pressure in a Mouse Model of Ventricular Pressure Overload. *PLOS ONE*, 8(9), e72651. doi:10.1371/journal.pone.0072651
- Dernellis, J. M., Vyssoulis, G. P., Zacharoulis, A. A., & Toutouzas, P. K. (1996). Effects of antihypertensive therapy on left atrial function. *Journal of human*

- hypertension*, 10(12), 789-794. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/9140783>
- Enriquez-Sarano, M., Akins, C. W., & Vahanian, A. (2009). Mitral regurgitation. *Lancet*, 373(9672), 1382-1394. doi:10.1016/s0140-6736(09)60692-9
- Essayagh, B., Antoine, C., Benfari, G., Messika-Zeitoun, D., Michelena, H., Le Tourneau, T., . . . Enriquez-Sarano, M. (2019). Prognostic Implications of Left Atrial Enlargement in Degenerative Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 74(7), 858-870. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.032
- Feldman, T., Foster, E., Glower, D. D., Kar, S., Rinaldi, M. J., Fail, P. S., . . . Investigators, E. I. (2011). Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 364(15), 1395-1406. doi:10.1056/NEJMoa1009355
- Feldman, T., Kar, S., Elmariah, S., Smart, S. C., Trento, A., Siegel, R. J., . . . Investigators, E. I. (2015). Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*, 66(25), 2844-2854. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.018
- Feldman, T., Kar, S., Rinaldi, M., Fail, P., Hermiller, J., Smalling, R., . . . Investigators, E. (2009). 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*, 54(8), 686-694. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.077
- Feldman, T., Wasserman, H. S., Herrmann, H. C., Gray, W., Block, P. C., Whitlow, P., . . . Foster, E. (2005). Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*, 46(11), 2134-2140. doi:10.1016/j.jacc.2005.07.065
- Flachskampf, F. A., & Daniel, W. G. (2006). Mitralinsuffizienz. *Der Internist*, 47(3), 275-286. doi:10.1007/s00108-005-1529-z
- Foster, E., Kwan, D., Feldman, T., Weissman, N. J., Grayburn, P. A., Schwartz, A., . . . Investigators, E. (2013). Percutaneous mitral valve repair in the initial EVEREST cohort: evidence of reverse left ventricular remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6(4), 522-530. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000098
- Franzen, O., Baldus, S., Rudolph, V., Meyer, S., Knap, M., Koschyk, D., . . . Meinertz, T. (2010). Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*, 31(11), 1373-1381. doi:10.1093/eurheartj/ehq050
- Friedrichs, K., & Rudolph, V. (2019). MITRA-FR und COAPT. *Herz*, 44(7), 592-595. doi:10.1007/s00059-019-04844-8
- Gaemperli, O., Biaggi, P., Gugelmann, R., Osranek, M., Schreuder, J. J., Bühler, I., . . . Corti, R. (2013). Real-Time Left Ventricular Pressure-Volume Loops During Percutaneous Mitral Valve Repair With the MitraClip System. *Circulation*, 127(9), 1018-1027. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.135061
- Gaemperli, O., & Corti, R. (2012). MitraClip for the treatment of mitral regurgitation. *Cardiovascular medicine*, 15(10), 276-286.
- Gaemperli, O., Moccetti, M., Surder, D., Biaggi, P., Hurlimann, D., Kretschmar, O., . . . Corti, R. (2012). Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. *Heart*, 98(2), 126-132. doi:10.1136/heartjnl-2011-300705
- Gajjar, M., Yadlapati, A., Van Assche, L. M. R., Puthumana, J., Malaisrie, S. C., Davidson, C. J., . . . Ricciardi, M. J. (2017). Real-Time Continuous Left Atrial Pressure Monitoring During Mitral Valve Repair Using the MitraClip NT System:

- A Feasibility Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 10(14), 1466-1467. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.05.053>
- Gan, G. C. H., Ferkh, A., Boyd, A., & Thomas, L. (2018). Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*, 8(1), 29-46. doi:10.21037/cdt.2017.06.08
- Gasparovic, H., Cikes, M., Kopjar, T., Hlupic, L., Velagic, V., Milicic, D., . . . Biocina, B. (2014). Atrial apoptosis and fibrosis adversely affect atrial conduit, reservoir and contractile functions. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 19(2), 223-230; discussion 230. doi:10.1093/icvts/ivu095
- Gerds, E., Wachtell, K., Omvik, P., Otterstad, J. E., Oikarinen, L., Boman, K., . . . Devereux, R. B. (2007). Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension*, 49(2), 311-316. doi:10.1161/01.HYP.0000254322.96189.85
- Giannini, C., Petronio, A. S., De Carlo, M., Guarracino, F., Conte, L., Fiorelli, F., . . . Di Bello, V. (2014). Integrated reverse left and right ventricular remodelling after MitraClip implantation in functional mitral regurgitation: an echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 15(1), 95-103. doi:10.1093/ehjci/jet141
- Grayburn, P. A., Foster, E., Sangli, C., Weissman, N. J., Massaro, J., Glower, D. G., . . . Mauri, L. (2013). Relationship between the magnitude of reduction in mitral regurgitation severity and left ventricular and left atrial reverse remodeling after MitraClip therapy. *Circulation*, 128(15), 1667-1674. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001039
- Grayburn, P. A., Sannino, A., & Packer, M. (2019). Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12(2), 353-362. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.006>
- Grose, R., Strain, J., & Yipintoso, T. (1983). Right ventricular function in valvular heart disease: relation to pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol*, 2(2), 225-232. doi:10.1016/s0735-1097(83)80157-0
- Gucuk Ipek, E., Singh, S., Vioria, E., Feldman, T., Grayburn, P., Foster, E., & Qasim, A. (2018). Impact of the MitraClip Procedure on Left Atrial Strain and Strain Rate. *Circ Cardiovasc Imaging*, 11(3), e006553. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006553
- Habibi, M., Lima, J. A., Khurram, I. M., Zimmerman, S. L., Zipunnikov, V., Fukumoto, K., . . . Nazarian, S. (2015). Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 8(2), e002769. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002769
- Horstkotte, J., Kloeser, C., Beucher, H., Schwarzlaender, E., von Bardeleben, R. S., & Boekstegers, P. (2016). Intraprocedural assessment of mitral regurgitation during the mitralclip procedure: Impact of continuous left atrial pressure monitoring. *Catheter Cardiovasc Interv*, 88(7), 1134-1143. doi:10.1002/ccd.26504
- Karayannis, G., Kitsios, G., Kotidis, H., & Triposkiadis, F. (2008). Left atrial remodelling contributes to the progression of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction to chronic symptomatic heart failure. *Heart Failure Reviews*, 13(1), 91-98. doi:10.1007/s10741-007-9021-6
- Kasalicky, J., Hurych, J., Widimsky, J., Dejdar, R., Metys, R., & Stanek, V. (1968). Left heart haemodynamics at rest and during exercise in patients with mitral stenosis. *Br Heart J*, 30(2), 188-195. doi:10.1136/hrt.30.2.188

- Kizer, J. R., Bella, J. N., Palmieri, V., Liu, J. E., Best, L. G., Lee, E. T., . . . Devereux, R. B. (2006). Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J*, *151*(2), 412-418. doi:10.1016/j.ahj.2005.04.031
- Koka, A. R., Yau, J., Van Why, C., Cohen, I. S., & Halpern, E. J. (2010). Underestimation of left atrial size measured with transthoracic echocardiography compared with 3D MDCT. *AJR Am J Roentgenol*, *194*(5), W375-381. doi:10.2214/AJR.09.3183
- Kuhl, J. T., Kofoed, K. F., Moller, J. E., Hammer-Hansen, S., Kristensen, T., Kober, L., & Kelbaek, H. (2010). Assessment of left atrial volume and mechanical function in ischemic heart disease: a multi slice computed tomography study. *Int J Cardiol*, *145*(2), 197-202. doi:10.1016/j.ijcard.2009.05.029
- Kuwata, S., Taramasso, M., Czopak, A., Luciani, M., Pozzoli, A., Ho, E., . . . Maisano, F. (2019). Continuous Direct Left Atrial Pressure: Intraprocedural Measurement Predicts Clinical Response Following MitraClip Therapy. *JACC Cardiovasc Interv*, *12*(2), 127-136. doi:10.1016/j.jcin.2018.07.051
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., . . . Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *16*(3), 233-270. doi:10.1093/ehjci/jev014
- Lazkani, M., Sawant, A. C., Taase, A., Khan, S., Fang, K., Iyer, V., & Pershad, A. (2019). Left atrial hemodynamics and left ventricular remodeling -predictors of outcomes after Transcatheter mitral valve repair with the MitraClip device. *Catheter Cardiovasc Interv*, *93*(1), 128-133. doi:10.1002/ccd.27804
- Le Bihan, D. C., Della Togna, D. J., Barretto, R. B., Assef, J. E., Machado, L. R., Ramos, A. I., . . . Campos, O. (2015). Early improvement in left atrial remodeling and function after mitral valve repair or replacement in organic symptomatic mitral regurgitation assessed by three-dimensional echocardiography. *Echocardiography*, *32*(7), 1122-1130. doi:10.1111/echo.12817
- Le Tourneau, T., Deswarte, G., Lamblin, N., Foucher-Hossein, C., Fayad, G., Richardson, M., . . . Bauters, C. (2013). Right ventricular systolic function in organic mitral regurgitation: impact of biventricular impairment. *Circulation*, *127*(15), 1597-1608. doi:10.1161/circulationaha.112.000999
- Le Tourneau, T., Messika-Zeitoun, D., Russo, A., Detaint, D., Topilsky, Y., Mahoney, D. W., . . . Enriquez-Sarano, M. (2010). Impact of left atrial volume on clinical outcome in organic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, *56*(7), 570-578. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.059
- Le Tourneau, T., Topilsky, Y., Inamo, J., Mahoney, D., Suri, R., Schaff, H., & Enriquez-Sarano, M. (2013). Time course of left ventricular remodeling after mitral valve surgery in patients with organic mitral regurgitation: effect of volume overload. *European Heart Journal*, *34*(suppl_1). doi:10.1093/eurheartj/eh310.4450
- Ledwoch, J., Fellner, C., Hoppmann, P., Thalmann, R., Kossmann, H., Dommasch, M., . . . Kupatt, C. (2020). Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling. *Int J Cardiovasc Imaging*, *36*(5), 811-819. doi:10.1007/s10554-020-01771-2
- Levine, R. A., & Nattel, S. (2010). Looking into the left atrial crystal ball: a ray of hope for patients with organic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, *56*(7), 579-581. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.103
- Luc, J. G. Y., Hong, J. C., Cheung, A. W., Cook, R. C., Skarsgard, P. L., Ye, J., & Nguyen, T. C. (2019). The MITRA-FR Trial Vs the COAPT Trial: More

- Complementary Than Contradictory? *Ann Thorac Surg*, 108(4), 965-968. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.04.083
- Maisano, F., Franzen, O., Baldus, S., Schafer, U., Hausleiter, J., Butter, C., . . . Schillinger, W. (2013). Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*, 62(12), 1052-1061. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.094
- Maisano, F., La Canna, G., Colombo, A., & Alfieri, O. (2011). The evolution from surgery to percutaneous mitral valve interventions: the role of the edge-to-edge technique. *J Am Coll Cardiol*, 58(21), 2174-2182. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.046
- Maor, E., Raphael, C. E., Panaich, S. S., Reeder, G. S., Nishimura, R. A., Nkomo, V. T., . . . Eleid, M. F. (2017). Acute Changes in Left Atrial Pressure After MitraClip Are Associated With Improvement in 6-Minute Walk Distance. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 10(4), e004856. doi:doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004856
- Marsan, N. A., Maffessanti, F., Tamborini, G., Gripari, P., Caiani, E., Fusini, L., . . . Pepi, M. (2011). Left atrial reverse remodeling and functional improvement after mitral valve repair in degenerative mitral regurgitation: a real-time 3-dimensional echocardiography study. *Am Heart J*, 161(2), 314-321. doi:10.1016/j.ahj.2010.10.029
- Mattioli, A. V., Bonatti, S., Monopoli, D., Zennaro, M., & Mattioli, G. (2005). Influence of regression of left ventricular hypertrophy on left atrial size and function in patients with moderate hypertension. *Blood Pressure*, 14(5), 273-278. doi:10.1080/08037050500235523
- Mauricio, R., & Kumbhani, D. J. (2019). MitraClip: How Do We Reconcile the Inconsistent Findings of MITRA-FR and COAPT? *Curr Cardiol Rep*, 21(12), 150. doi:10.1007/s11886-019-1239-0
- McGann, C. J., Kholmovski, E. G., Oakes, R. S., Blauer, J. J., Daccarett, M., Segerson, N., . . . Marrouche, N. F. (2008). New magnetic resonance imaging-based method for defining the extent of left atrial wall injury after the ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 52(15), 1263-1271. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.062
- Messika-Zeitoun, D., Bellamy, M., Avierinos, J.-F., Breen, J., Eusemann, C., Rossi, A., . . . Enriquez-Sarano, M. (2007). Left atrial remodeling in mitral regurgitation—methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *European Heart Journal*, 28(14), 1773-1781. doi:10.1093/eurheartj/ehm199
- Milliez, P., DeAngelis, N., Rucker-Martin, C., Leenhardt, A., Vicaut, E., Robidel, E., . . . Hatem, S. p. N. (2005). Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *European Heart Journal*, 26(20), 2193-2199. doi:10.1093/eurheartj/ehi478
- Moller, J. E., Hillis, G. S., Oh, J. K., Seward, J. B., Reeder, G. S., Wright, R. S., . . . Pellikka, P. A. (2003). Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*, 107(17), 2207-2212. doi:10.1161/01.CIR.0000066318.21784.43
- Mondillo, S., Cameli, M., Caputo, M. L., Lisi, M., Palmerini, E., Padeletti, M., & Ballo, P. (2011). Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr*, 24(8), 898-908. doi:10.1016/j.echo.2011.04.014

- Mor-Avi, V., Yodwut, C., Jenkins, C., Kuhl, H., Nesser, H. J., Marwick, T. H., . . . Lang, R. M. (2012). Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*, 5(8), 769-777. doi:10.1016/j.jcmg.2012.05.011
- Moraes, D. L., Colucci, W. S., & Givertz, M. M. (2000). Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*, 102(14), 1718-1723. doi:10.1161/01.cir.102.14.1718
- Morris, D. A., Takeuchi, M., Krisper, M., Köhncke, C., Bekfani, T., Carstensen, T., . . . Boldt, L.-H. (2014). Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 16(4), 364-372. doi:10.1093/ehjci/jeu219
- Neuss, M., Schau, T., Isotani, A., Pilz, M., Schopp, M., & Butter, C. (2017). Elevated Mitral Valve Pressure Gradient After MitraClip Implantation Deteriorates Long-Term Outcome in Patients With Severe Mitral Regurgitation and Severe Heart Failure. *JACC Cardiovasc Interv*, 10(9), 931-939. doi:10.1016/j.jcin.2016.12.280
- Nickenig, G., Mohr, F. W., Kelm, M., Kuck, K. H., Boekstegers, P., Hausleiter, J., . . . Reichenspurner, H. (2013). Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*, 7(2), 76-90. doi:10.1007/s12181-013-0488-1
- Nistri, S., Olivotto, I., Betocchi, S., Losi, M. A., Valsecchi, G., Pinamonti, B., . . . Cecchi, F. (2006). Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol*, 98(7), 960-965. doi:10.1016/j.amjcard.2006.05.013
- Oakes, R. S., Badger, T. J., Kholmovski, E. G., Akoum, N., Burgon, N. S., Fish, E. N., . . . Marrouche, N. F. (2009). Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 119(13), 1758-1767. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877
- Obadia, J. F., Messika-Zeitoun, D., Leurent, G., Lung, B., Bonnet, G., Piriou, N., . . . Investigators, M.-F. (2018). Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 379(24), 2297-2306. doi:10.1056/NEJMoa1805374
- Oliver, W., Matthews, G., Ayers, C. R., Garg, S., Gupta, S., Neeland, I. J., . . . de Lemos, J. A. (2017). Factors Associated With Left Atrial Remodeling in the General Population. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 10(2), e005047. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005047
- Patel, H., Desai, M., Tuzcu, E. M., Griffin, B., & Kapadia, S. (2014). Pulmonary hypertension in mitral regurgitation. *J Am Heart Assoc*, 3(4). doi:10.1161/jaha.113.000748
- Patzelt, J., Zhang, W., Sauter, R., Mezger, M., Nording, H., Ulrich, M., . . . Langer, H. F. (2019). Elevated Mitral Valve Pressure Gradient Is Predictive of Long-Term Outcome After Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation (MR), But Not in Functional MR. *Journal of the American Heart Association*, 8(13), e011366-e011366. doi:10.1161/JAHA.118.011366

- Peters, D. C., Wylie, J. V., Hauser, T. H., Kissinger, K. V., Botnar, R. M., Essebag, V., . . . Manning, W. J. (2007). Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience. *Radiology*, *243*(3), 690-695. doi:10.1148/radiol.2433060417
- Pibarot, P., Delgado, V., & Bax, J. J. (2019). MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *20*(6), 620-624. doi:10.1093/ehjci/jez073
- Prisker, S., & Dusleag, J. (2014). Klappeninsuffizienzen: Mitral- und Aortenklappeninsuffizienz. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal for Cardiology*, *21*(1-2), 20-28.
- Qian, Y., Meng, J., Tang, H., Yang, G., Deng, Y., Wei, D., . . . Xiao, X. (2010). Different structural remodelling in atrial fibrillation with different types of mitral valvular diseases. *Europace*, *12*(3), 371-377. doi:10.1093/europace/eup438
- Quail, M., Grunseich, K., Baldassarre, L. A., Mojibian, H., Marieb, M. A., Cornfeld, D., . . . Peters, D. C. (2019). Prognostic and functional implications of left atrial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *21*(1), 2. doi:10.1186/s12968-018-0514-3
- Rosca, M., Lancellotti, P., Popescu, B. A., & Pierard, L. A. (2011). Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart*, *97*(23), 1982-1989. doi:10.1136/heartjnl-2011-300069
- Rossi, A., Temporelli, P. L., Quintana, M., Dini, F. L., Ghio, S., Hillis, G. S., . . . Me, R. G. E. H. F. C. (2009). Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *Eur J Heart Fail*, *11*(10), 929-936. doi:10.1093/eurjhf/hfp112
- Siegel, R. J., Biner, S., Rafique, A. M., Rinaldi, M., Lim, S., Fail, P., . . . Kar, S. (2011). The acute hemodynamic effects of MitraClip therapy. *J Am Coll Cardiol*, *57*(16), 1658-1665. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.043
- Stone, G. W., Lindenfeld, J., Abraham, W. T., Kar, S., Lim, D. S., Mishell, J. M., . . . Investigators, C. (2018). Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*, *379*(24), 2307-2318. doi:10.1056/NEJMoa1806640
- Thomas, L., & Abhayaratna, W. P. (2017). Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *10*(1), 65-77. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.11.003
- Toprak, C., Kahveci, G., Kilicgedik, A., Pala, S., Kirma, C., Tabakci, M. M., . . . Esen, A. M. (2016). Left atrial remodeling in patients undergoing percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: an advanced echocardiography study. *Echocardiography*, *33*(10), 1504-1511. doi:10.1111/echo.13288
- Troposkiadis, F., Wooley, C. F., & Boudoulas, H. (1990). Mitral stenosis: Left atrial dynamics reflect altered passive and active emptying. *American Heart Journal*, *120*(1), 124-132. doi:https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90169-X
- Tsang, T. S., Barnes, M. E., Bailey, K. R., Leibson, C. L., Montgomery, S. C., Takemoto, Y., . . . Seward, J. B. (2001). Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*, *76*(5), 467-475. doi:10.4065/76.5.467
- Tsang, T. S., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Takemoto, Y., Rosales, A. G., Bailey, K. R., & Seward, J. B. (2003). Prediction of risk for first age-related cardiovascular

- events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 42(7), 1199-1205. doi:10.1016/s0735-1097(03)00943-4
- Tsang, T. S., Gersh, B. J., Appleton, C. P., Tajik, A. J., Barnes, M. E., Bailey, K. R., . . . Seward, J. B. (2002). Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*, 40(9), 1636-1644. doi:10.1016/s0735-1097(02)02373-2
- Tsang, T. S. M., Barnes, M. E., Abhayaratna, W. P., Cha, S. S., Gersh, B. J., Langins, A. P., . . . Seward, J. B. (2006). Effects of Quinapril on Left Atrial Structural Remodeling and Arterial Stiffness. *The American Journal of Cardiology*, 97(6), 916-920. doi:https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.09.143
- Vaziri, S. M., Larson, M. G., Benjamin, E. J., & Levy, D. (1994). Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 89(2), 724-730. doi:10.1161/01.cir.89.2.724
- Wang, X., Li, F., & Gerdes, A. M. (1999). Chronic Pressure Overload Cardiac Hypertrophy and Failure in Guinea Pigs: I. Regional Hemodynamics and Myocyte Remodeling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 31(2), 307-317. doi:10.1006/jmcc.1998.0884
- Xanthopoulos, A., Starling, R. C., & Triposkiadis, F. (2018). Mitral Valve Stenosis: Still a Clinical Challenge? *Cardiology*, 140(1), 45-46. doi:10.1159/000487664
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., . . . Wilkoff, B. L. (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(16), e147-e239. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019
- Yoon, N., Cho, J. G., Kim, K. H., Park, K. H., Sim, D. S., Yoon, H. J., . . . Park, J. C. (2013). Beneficial effects of an angiotensin-II receptor blocker on structural atrial reverse-remodeling in a rat model of ischemic heart failure. *Exp Ther Med*, 5(4), 1009-1016. doi:10.3892/etm.2013.920
- Zhang, D., Li, B., Li, B., & Tang, Y. (2020). Regulation of left atrial fibrosis induced by mitral regurgitation by SIRT1. *Scientific Reports*, 10(1), 7278. doi:10.1038/s41598-020-64308-6
- Zoghbi, W. A., Adams, D., Bonow, R. O., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., . . . Weissman, N. J. (2017). Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*, 30(4), 303-371. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007
- Zoghbi, W. A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Kraft, C. D., Levine, R. A., . . . American Society of, E. (2003). Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 16(7), 777-802. doi:10.1016/S0894-7317(03)00335-3