

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Bedeutung der pulmonalen Hypertonie für den
prognostischen Verlauf nach interventioneller
Mitralklappenrekonstruktion**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Jaeger, Philippa Ulla**

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Schreieck

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. R. Werner

Tag der Disputation: 01.07.2025

Für Caterina

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung.....	10
1.1. Die Mitralklappeninsuffizienz	10
1.1.1. Die Mitralklappe: Physiologie, Aufbau, Funktion	10
1.1.2. Mitralklappeninsuffizienz: Definition und Ätiologie	12
1.1.3. Hämodynamik	13
1.1.4. Diagnostik	14
1.1.4.1. Klinik, körperliche Untersuchung und nicht-invasive Diagnostik	14
1.1.4.2. Echokardiographie	14
1.1.4.3. Invasive Diagnostik	17
1.1.5. Therapieoptionen	18
1.1.5.1. Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie	18
1.1.5.2. Erweiterte nicht-medikamentöse Herzinsuffizienztherapie	18
1.1.5.3. Chirurgische Therapie	18
1.1.5.4. Interventionell	19
1.2. Der MitraClip®.....	20
1.2.1. Das Verfahren.....	20
1.2.2. Indikation und Patientenselektion	21
1.2.3. Morphologische Kriterien für eine MitraClip®-Implantation	22
1.2.4. Begleittherapie und postinterventionelle Nachsorge	22
1.2.5. Komplikationen	23
1.3. Bedeutung von Risikoscores	26
1.4. Pulmonale Hypertonie	27
1.4.1. Diagnostik der pulmonalen Hypertonie	28
1.4.1.1. Pulmonal arterielle Hypertonie	29
1.4.1.2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen.....	30
1.4.1.3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie.....	30
1.4.1.4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	31
1.4.1.5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem multifaktoriellem Mechanismus.....	31

1.4.2. MitraClip® bei pulmonaler Hypertonie - Prognose und aktuelle Studienlage	32
1.5. Ziel der Arbeit	33
2. Material und Methoden	33
2.1. Datenbasis, Patientenkollektiv	33
2.2. Rechtsherzkatheteruntersuchung	35
2.3. Überlebensresultate und prognostische Zusammenhänge	35
2.4. Intervention	36
2.5. Statistische Analysen	36
3. Ergebnisse	37
3.1. Grundlegende Merkmale	37
3.2. Erfolg des Verfahrens	41
3.3. Ergebnisse der Auswertungen	48
3.4. Klassifizierung der pulmonalen Hypertonie	57
4. Diskussion	61
4.1. Limitationen	67
5. Zusammenfassung	68
6. Literaturverzeichnis	70
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	76
8. Veröffentlichungen	77
Danksagung	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Anatomie der Mitralklappe	Seite 10
Abbildung 2: Einteilung der Mitralklappensegel.	Seite 11
Abbildung 3: TEE-Bild zur Darstellung der Vena contracta.	Seite 15
Abbildung 4: TEE-Bild zur Darstellung des PISA-Radius.	Seite 16
Abbildung 5: Double orifices und Gewebebrücke	Seite 20
Abbildung 6: Übersicht über therapeutische Entscheidungsfindung bei der primären chronischen Mitralklappeninsuffizienz	Seite 23
Abbildung 7: Übersicht über therapeutische Entscheidungsfindung bei der sekundären chronischen Mitralklappeninsuffizienz	Seite 24
Abbildung 8: Flussdiagramm der Studienkohorte	Seite 38
Abbildung 9: Verfahrensergebnis (MR < Grad II) unmittelbar nach M-TEER und bei der 6-monatigen Nachuntersuchung, stratifiziert nach mPAP und PAWP bei Studienbeginn	Seite 44
Abbildung 10: Verfahrensergebnis (MR < Grad II) unmittelbar nach M-TEER und bei 6-monatigen Nachbeobachtung, stratifiziert nach mPAP und PAWP zu Studienbeginn bei Patienten mit verfügbarer PVR.	Seite 46
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität und/oder herzinsuffizienzbedingte Rehospitalisierung) (A, B), die Gesamtmortalität (C, D), die allgemeine Hospitalisierung (E, F) und den Endpunkt Myokardinfarkt (G, H) stratifiziert nach mPAP und PAWP zu Studienbeginn.	Seite 51
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für herzinsuffizienzbedingte Rehospitalisierung stratifiziert nach mPAP (A), PAWP (B), PVR (C) bzw. SVI (D) zu Studienbeginn.	Seite 55
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität und/oder herzinsuffizienzbedingte Rehospitalisierung) (A), die Gesamtmortalität (B), die herzinsuffizienzbedingte Rehospitalisierung (C), die allgemeine Hospitalisierung (D) und den Endpunkt Myokardinfarkt (E) stratifiziert nach den Subklassifikationen der pulmonalen Hypertonie zu Studienbeginn.	Seite 58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie **Seite 28**

Tabelle 2: Klinische, echokardiografische und prozedurale Ausgangscharakteristika der Studienpopulation entsprechend dem mittleren pulmonalarteriellen Druck zu Studienbeginn **Seite 39**

Tabelle 3: Gutes Verfahrensergebnis (MR < Grad II) unmittelbar nach M-TEER und beim follow-up nach 6 Monaten **Seite 42**

Tabelle 4: Anzahl der Ereignisse, der Risikopatienten und Inzidenzrate pro 100 Personenjahre für den kombinierten Endpunkt, ACM und HFH, stratifiziert nach Quartilen der hämodynamischen Parameter **Seite 48**

Tabelle 5: Cox-Regressionsanalysen mit Vorwärtsvariablenauswahl, welches die unabhängige Assoziation von PAWP mit dem kombinierten Endpunkt und HFH nach Adjustierung für Kovariaten zeigen. **Seite 57**

Abkürzungsverzeichnis

AC	Anteriore Kommissur
ACE	Angiotensinkonversionsenzym
ARB	Angiotensin II Rezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	Atrioventrikulär
BNP	Brain natriuretic peptide, auch B-natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-Terminal pro-B-natriuretisches Peptid
CCB	Kalziumkanalblocker/Kalizumantagonist
CI	Herzindex
CO	Herzzeitvolumen
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CpcPH	Kombiniert post- und präkapilläre pulmonale Hypertonie
CPFE	Kombinierte Lungenfibrose mit Emphysem
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CTEPH	Chronisch-thrombembolische pulmonale Hypertonie
CW	Continous-Welle-Doppler
DGP	Diastolischer Druckgradient
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effektive Regurgitationsöffnungsfläche
HFH	Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz
ICD	Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
IpcPH	Isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie
LHD	Linksherzerkrankung
LV	Linker Ventrikel, linksventrikulär
LVAD	Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
MC	MitraClip®
MI	Mitralklappeninsuffizienz
mL	Milliliter

mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
M-TEER	Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur der Mitralklappe
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAPdia	Diastolischer Pulmonalarteriendruck
mPAP	Pulmonal-arterieller Mitteldruck
PAPsys	Systolischer Pulmonalarteriendruck
PAWP	Pulmonal-arterieller Verschlussdruck
PC	Posteriore Kommissur
PCI	Perkutane Katheterintervention
PH	Pulmonale Hypertonie
PISA	Proximal isovelocity surface area, auch Konvergenzzone
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
OAK	Orale Antikoagulation
SGLT2	sodium-glucose linked transporter 2, auch Natrium/Glukose-Cotransporter 2
SVI	Schlagvolumenindex
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation, perkutaner Aortenklappenersatz
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TPG	Transpulmonaler Druckgradient
TTE	Transthorakale Echokardiographie
R Vol	Regurgitationsvolumen
VC	Vena Contracta
VHF	Vorhofflimmern
VTI	Velocity-Time-Integral, auch Geschwindigkeit-Zeit-Integral
WE	Wood Einheiten

1. Einleitung

1.1. Die Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist nach der Aortenklappenstenose die zweithäufigste Herzklappenerkrankung mit zunehmender Prävalenz im Alter. Sie betrifft über 2 % der Gesamtpopulation. [1] Eine europäische Studie zeigt, dass circa 50 % der Patienten mit hochgradiger symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz aufgrund ihres Alters und ihrer Komorbiditäten als inoperabel gelten. Eine Alternative zur operativen Sanierung, insbesondere bei hohem perioperativem Risiko stellen die interventionellen Mitralklappenrekonstruktionen dar. [2]

1.1.1. Die Mitralklappe: Physiologie, Aufbau, Funktion

Die Mitralklappe gehört gemeinsam mit der Trikuspidalklappe zu den Segel- oder AV-Klappen und befindet sich zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel. [3] Sie besteht aus zwei Segeln, (das Cuspis anterior und posterior) welche am Klappenring (Anulus fibrosus cordis) befestigt und über die anteriore (AC) und posteriore (PC) Kommissuren voneinander getrennt sind. (Abbildung 1) [4] Während des Klappenschlusses überlappen die Segel circa 10 mm und bilden damit die sogenannte Koaptationsfläche, welche für die Funktion der Mitralklappe entscheidend ist. [5] Beide Segel sind durch zwei Einkerbungen am freien Segelrand in drei sich gegenüberliegende Subsegmente unterteilt. (Abbildung 2) [5, 6]

Die Segel der Mitralklappe sind über die Sehnenfäden (Chordae tendinae) an den Papillarmuskeln (Musculi Papillares) befestigt, welche an den Wänden des linken Ventrikels befestigt sind. Die Chordae tendinae lassen sich in drei Kategorien aufteilen. An den freien Rändern der Segel befinden sich die primären Sehnenfäden, die Sekundären inserieren an den Segelflächen und die Tertiären verbinden die ventrikuläre Wand mit dem hinteren Mitralklappensegel. Durch Zug

an den Chordae tendinae verhindern die Papillarmuskel das Prolabieren der Segel in den Vorhof während der Systole. [7]

Geöffnet ermöglicht die Mitralklappe in der Diastole den Blutstrom in den linken Ventrikel und verhindert in der Systole den Rückstrom vom linken Ventrikel in den linken Vorhof. [7] Der Klappenschluss erfolgt passiv durch steigenden ventrikulären Druck, welcher durch die Ventrikelfüllung zustande kommt. Die beiden Hauptpathologien, die Insuffizienz und Stenose, entstehen durch ungenügenden Schluss in der Systole beziehungsweise durch eingeschränkte Öffnung während der Diastole [8].

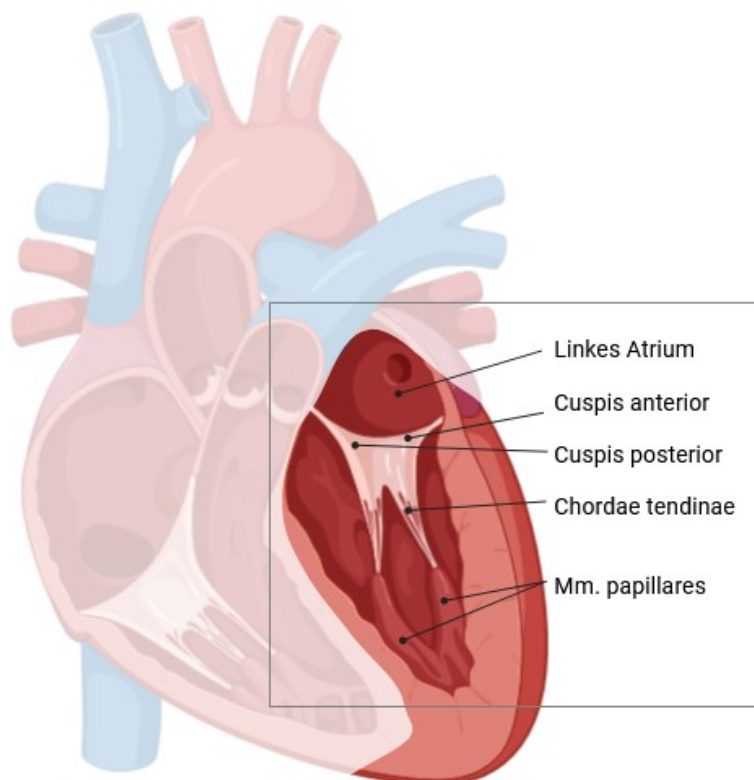


Abbildung 1: Die Anatomie der Mitralklappe modifiziert nach Nymann et al. [5]
Erstellt mit BioRender.com.

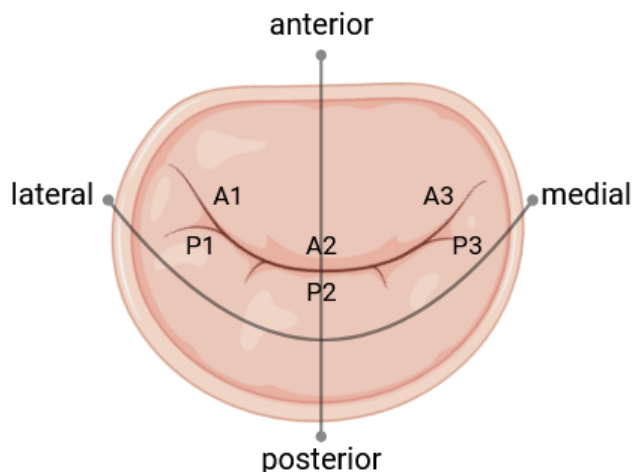


Abbildung 2: Einteilung der Mitralklappensegel. Posteriores Segel: P1-P3. Anteriores Segel: A1-A3. Modifiziert nach Nyman et al. [5] Erstellt mit BioRender.com.

1.1.2. Mitralklappeninsuffizienz: Definition und Ätiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz entsteht durch einen ungenügenden Schluss der Klappensegel während der Systole und beschreibt den dadurch entstehenden, pathologischen Rückfluss von Blut vom linken Ventrikel in den linken Vorhof. [8, 9]

Die Einteilung erfolgt in eine akute und eine chronische Form. Die akute Mitralklappeninsuffizienz entsteht häufig durch die Ruptur der Sehnenfäden oder der Papillarmuskeln im Rahmen eines Myokardinfarktes, in Folge eines stumpfen Thoraxtraumas oder durch eine floride Endokarditis verursachte Perforation der Klappensegel und erfordert eine zügige Klappenrekonstruktion. [10, 11].

Die Genese der chronischen Mitralklappeninsuffizienz lässt sich in primäre und sekundäre Ursachen unterteilen. Der primären, degenerativen bzw. organischen Mitralklappeninsuffizienz kann eine Pathologie der Mitralklappensegel selbst oder des Halteapparats unterliegen. [12] Bei der sekundären oder funktionellen Insuffizienz ist die Mitralklappe selbst nicht pathologisch verändert. [13] Sie entsteht vielmehr durch eine Pathologie des linken Ventrikels. Die zwei

wichtigsten Mechanismen sind zum einen die Dilatation des Anulus und des Halteapparats und zum anderen eine Bewegungseinschränkung der Klappensegel durch Zug auf die Chordae und Papillarmuskeln. Diese Veränderungen können zum Beispiel im Rahmen einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie oder einer Myokarditis entstehen. [12, 14].

1.1.3. Hämodynamik

Durch den pathologischen Rückfluss des Bluts vom linken Ventrikel in den linken Vorhof steht dieses der systemischen Herzleistung nicht mehr zu Verfügung und muss durch Steigerung des Herzzeitvolumens (CO) kompensiert werden. Durch das Regurgitationsvolumen entsteht eine zusätzliche Volumenbelastung und langfristig eine damit einhergehende Dilatation des linken Vorhofs. [10, 15] Der Schweregrad und die Dauer der Insuffizienz bestimmen die Expansion des linken Vorhofs. Das Regurgitationsvolumen strömt in der Diastole zusätzlich in den linken Ventrikel und vergrößert das enddiastolische linksventrikuläre Volumen. Durch die zusätzliche Volumenarbeit des linken Ventrikels entsteht eine exzentrische Hypertrophie [10].

Das klinische Bild einer Mitralklappeninsuffizienz hängt vom Kompensationsstadium ab und kann vom beschwerdefreien Patienten bis hin zur ausgeprägten Leistungsminderung mit Dyspnoe und Ödemen stark variieren. [9, 10].

Bei der kompensierten Mitralinsuffizienz sind das effektive Schlagvolumen, das enddiastolische LV-Volumen und der enddiastolische Druck bei noch normaler Ejektionsfraktion nur leicht erhöht. [9] Häufig bestehen keine Beschwerden in diesem Stadium. [10] Im Rahmen einer Dekompensation steigen die Nachlast und das enddiastolische linksventrikuläre Volumen jedoch soweit, dass das effektive Schlagvolumen und damit auch die Ejektionsfraktion abnimmt. [9]

Ebenso entsteht durch körperliche Betätigung eine Verschlechterung der Hämodynamik mit Zunahme der Nachlast und damit der Insuffizienz, sowie der Abnahme der Auswurfleistung. [16]

1.1.4. Diagnostik

1.1.4.1. Klinik, körperliche Untersuchung und nicht-invasive Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung und Bildgebung werden für die Diagnose und Einteilung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz benötigt.

Symptome der Herzinsuffizienz wie Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Ruhe- oder Belastungsdyspnoe, periphere Ödeme oder Schwindel können erste Hinweise auf eine Mitralsuffizienz sein. Typischerweise ist eine ausgeprägte Dyspnoe das führende Symptom. [17, 18]

Der typische Auskultationsbefund ist ein gespaltener 2. Herzton mit einem bandförmigem Holosystolikum mit punctum maximum über dem Erbschen Punkt und der Herzspitze. Bei hochgradiger Mitralsuffizienz mit ausgeprägter linksventrikulärer Belastung kann zudem ein 3. Herzton auskultiert werden. Dieser ist Ausdruck der diastolischen Volumenüberlastung [10]. Als Zeichen der Herzinsuffizienz zeigen sich in der körperlichen Untersuchung Stauungszeichen wie Ödeme oder Aszites und sonographisch Pleuraergüsse. [17]

Im EKG kann ein P-biatriale gesehen werden, welches als Ausdruck der atrialen und ventrikulären Dilatation entsteht. Typischerweise kommt es bei der Mitralklappeninsuffizienz durch die Dilatation des linken Vorhofs zu einer Häufung von Vorhofflimmern. [10, 17]

1.1.4.2. Echokardiographie

Die initiale apparative Diagnostik besteht aus einer transthorakalen (TTE) [19] und transösophagealen Echokardiographie (TEE). [20] Die transthorakale Echokardiographie erlaubt zunächst eine Einschätzung der Klappenvitien und der links- und rechtsventrikulären Größe sowie deren systolischen und diastolischen Funktion. Die transösophageale Untersuchung ermöglicht eine

sensitivere Beurteilung des Vitiums. [10] Bei klinischer Dekompensation kann die Insuffizienz überschätzt werden. Daher sollten diese Untersuchungen nach Optimierung des Volumenstatus wiederholt werden. [18]

Mit Hilfe der farbkodierten Doppler-Echokardiographie beurteilt können die Jetbreite, -fläche und Ausdehnung des Jets vermessen werden. [10] Die Insuffizienz kann durch einen erhöhten linksatrialen Druck, dilatierten Vorhof, exzentrischen Jet oder akute Mitralklappeninsuffizienz im Farbdopplersignal unterschätzt werden. Daher sollte zur genauen Beurteilung des Schweregrads die Vena contracta (Abbildung 3), die effektive Regurgitationsöffnungsfläche „*effective regurgitation orifice area*“ (EROA) und die proximale Konvergenzzone durch die PISA-Methode (*proximal isovelocity surface area*, Abbildung 4) bestimmt werden. Die Konvergenzzone oder PISA bezeichnet den Radius des Regurgitationsjets, in welchem die Flussgeschwindigkeit nach Passieren der Regurgitationsöffnung gleichmässig beschleunigt ist. Je größer dieser Radius desto größer die Konvergenzzone und desto schwerer die Insuffizienz. [21]

Eine EROA von $\geq 40 \text{ mm}^2$ oder ein Regurgitationsvolumen von $\geq 60 \text{ mL}$ sind Anzeichen einer hochgradigen MI. Bei der sekundären Insuffizienz können die Grenzwerte auch niedriger liegen. Bereits ab einer EROA $\geq 30 \text{ mm}^2$ oder eines Regurgitationsvolumen $\geq 45 \text{ mL}$ kann eine hochgradig MI vorliegen, wenn Regurgitationsöffnung elliptisch ist oder der Blutfluss gering ist. [22] Die EROA wird anhand folgender Formel berechnet:

$$EROA = 2\pi \times r^2 \times v_{Ny} / MR \text{ flow velocity.}$$

Das „r“ ist der gemessene Radius der PISA; v_{Ny} ist das voreingestellte Nyquist Limit. Die „MR flow velocity“ entspricht der maximalen Geschwindigkeit des Regurgitationsjets, welche durch den CW-Doppler gemessen wird. Das Regurgitationsvolumen (R Vol) lässt sich anhand der EROA und des Geschwindigkeit-Zeit-Integrals „VTI“ berechnen: [23]

$$R \text{ Vol} = EROA \times VTI.$$

Erst bei fortgeschrittener Insuffizienz sind die Vena contracta, der Insuffizienzjet und PISA sichtbar. Die Vena contracta entspricht der schmalsten Stelle der Regurgitationsjets. Die Breite der Vena contracta korreliert mit der Schwere der Insuffizienz. So ist eine VC von weniger als drei Millimeter eine milde Insuffizienz, während größer oder gleich 7 Millimeter einer schweren Insuffizienz entspricht. [24] Bei schwerer MI wird eine systolische Flussumkehr in den Pulmonalvenen beobachtet. [25]

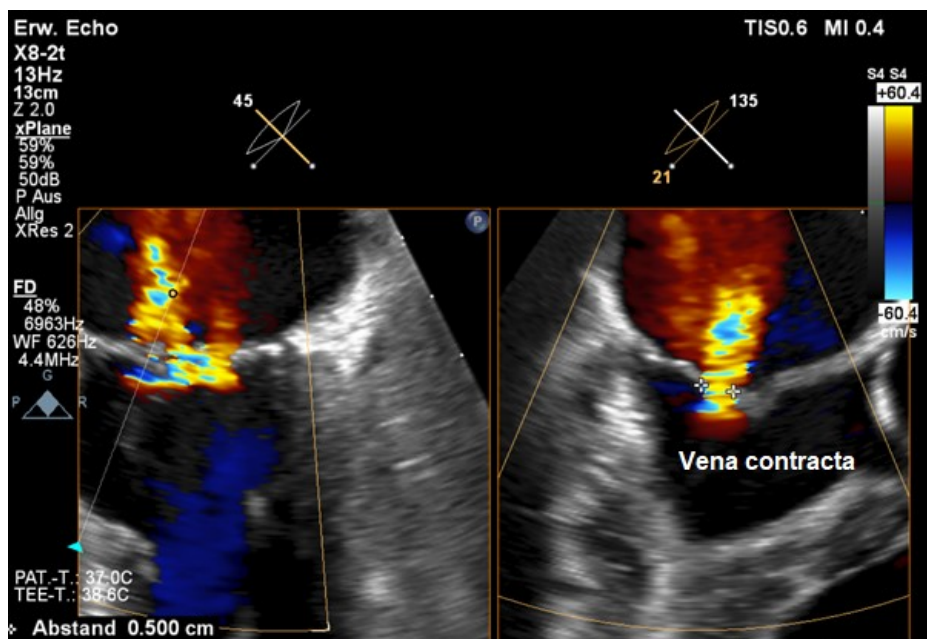


Abbildung 3: TEE-Bild zur Darstellung der Vena contracta (aus dem Echolabor der Universitätsklinik Tübingen, Kardiologie).

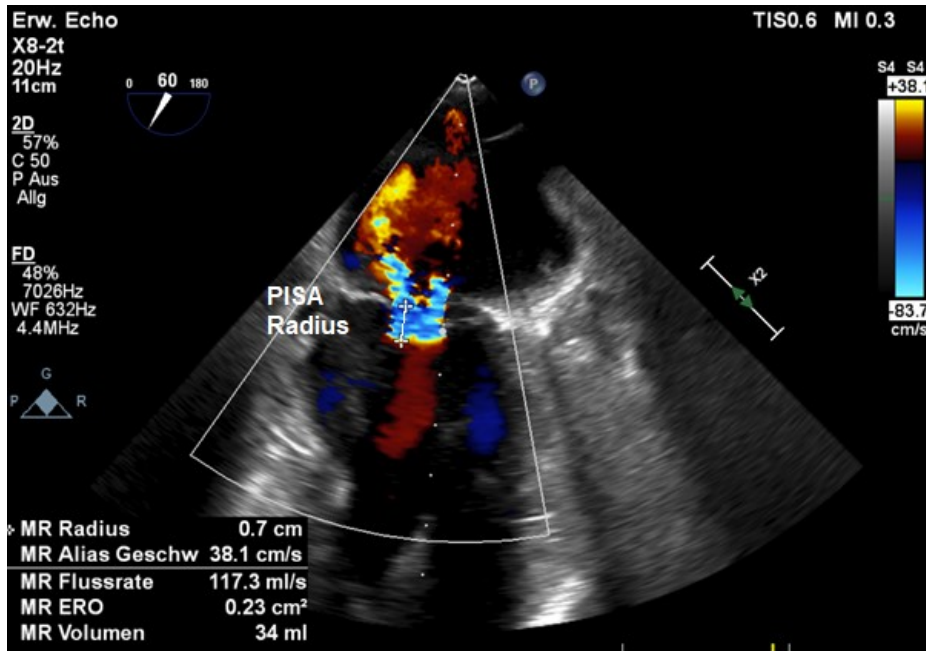


Abbildung 4: TEE-Bild zur Darstellung des PISA-Radius (aus dem Echolabor der Universitätsklinik Tübingen, Kardiologie).

1.1.4.3. Invasive Diagnostik

Durch eine ergänzende invasive Diagnostik mittels Rechtsherzkatheteruntersuchungen kann eine etwaige pulmonale Hypertonie bestätigt werden. Eine Linksherzkatheteruntersuchung sollte zur Evaluation einer möglichen koronaren Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden. [18] Die linksventrikuläre Funktion und Einteilung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz kann in einer Lävokardiographie bestimmt werden. Bei dieser werden durch Kontrastmittelapplikation in den linken Ventrikel und gleichzeitiger Röntgenkontrolle einerseits die Pumpleistung und andererseits der Kontrastmittelreflux in den linken Vorhof gemessen. [15]

Die Bestimmung der Regurgitationsfraktion liefert eine quantitative Einteilung der Insuffizienz. Diese lässt sich zum einen echokardiographisch oder auch angiographisch berechnen. [10] Eine Regurgitationsfraktion $\geq 50\%$ entspricht einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz. [26]

1.1.5. Therapieoptionen

1.1.5.1. Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie

Zur Reduktion der Füllungsdrücke sollte bei der akuten primären MI eine Therapie mit Nitraten und Diuretika eingeleitet werden. Nitroprussid reduziert die Nachlast und Regurgitationsfraktion. Bei der chronischen primären MI gibt es keine Evidenz für eine prophylaktische Therapie mit Vasodilatoren. [26] Bei symptomatischer Herzinsuffizienz mit chronischer primärer oder sekundärer MI sollte eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie initiiert werden. Insbesondere sollten ACE-Hemmer (Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer) oder ARBs (Angiotensin II Rezeptorblocker) mit einem ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor) ersetzt werden und, wenn indiziert SGLT2-Hemmer sowie Ivabradin begonnen werden. [26] Außerdem sollte eine Diuretika-Therapie zur Reduktion der Dyspnoe oder bei Stauungszeichen angewendet werden. [27]

1.1.5.2. Erweiterte nicht-medikamentöse Herzinsuffizienztherapie

Bei Weiterbestehen einer hochgradigen und symptomatischen Mitralklappeninsuffizienz trotz leitliniengerechter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie sind weitere Therapieoptionen zu prüfen. Das beinhaltet die Evaluation einer chirurgischen oder kathetergestützten Mitralklappenrekonstruktion. Eine mögliche Implantation eines linksventrikulären Herzunterstützungssystem (LVAD) und Herztransplantation sollten als Alternativen evaluiert werden. Zu der nicht-medikamentösen Herzinsuffizienztherapie gehört auch die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT). [18, 27]

1.1.5.3. Chirurgische Therapie

Die akute primäre Mitralklappeninsuffizienz erfordert eine dringliche chirurgische Mitralklappenrekonstruktion. [28]

Bei der chronischen primären Mitralklappeninsuffizienz sollte zunächst eine chirurgische Rekonstruktion evaluiert werden. [29] Ein prognostisch ungünstiger postoperativer Verlauf wurden bei einer linksventrikulären Funktion unter 60 %, [30] einem endsystolischen LV-Durchmesser über 40 mm [30], neu aufgetretenem Vorhofflimmern [31] oder einem systolischen pulmonalarteriellen Druck über 50 mmHg [32] beobachtet. Sollten bei einem asymptomatischen Patienten einer oder mehrere Faktoren zutreffen, ist eine frühzeitigere Operation zu evaluieren. Bei Patienten mit einem hohen operativen Risiko oder bei inoperablen Patienten ist eine interventionelle Versorgung in einem interdisziplinären Team zu erwägen. [22, 28]

Die Indikation für eine Versorgung der sekundären Mitralklappeninsuffizienz besteht, wenn trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie keine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden kann. Eine operative Sanierung sollte bei Patienten mit gleichzeitiger Bypass-Indikation durchgeführt werden. Aber auch bei einem geringen perioperativen Risiko ohne Indikation für eine operative Revaskularisierung sollte eine Operation der Mitralklappe in Erwägung gezogen werden. [22, 28]

Beim Mitralklappenersatz sind die hämodynamischen Eigenschaften und das Risiko von Endokarditiden, [33] ebenso wie die 10-Jahres-Überlebensrate vergleichbar [34]. Die Degenerationsraten der biologischen Klappen in Mitralposition sind im Vergleich zur mechanischen Prothese deutlich höher und umgekehrt proportional zum Alter. [35, 36]. Heute empfiehlt man ab dem 65. Lebensjahr einen biologischen Klappenersatz. [33, 35]

1.1.5.4. Interventionell

Zu den kathetergestützten Verfahren gehören der MitraClip® sowie das Pascal® System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)). Letzteres ist seit Februar 2019 CE-zertifiziert. Es ermöglicht ein unabhängiges Erfassen der Klappensegel, enthält einen Nitinol-Abstandhalter zwischen den Greifern, um die Spannung auf die Klappensegel zu reduzieren. [37] Da dieses Verfahren während der

Einschlussperiode in diese Studie noch nicht verfügbar war, wird auf eine weitere Erläuterung verzichtet.

1.2. Der MitraClip®

Der MitraClip® (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) ist weltweit die erste katheterbasierte interventionelle Therapie für selektierte, inoperable Patienten mit primärer oder sekundärer Mitralklappeninsuffizienz. Das Verfahren wurde 2008 CE-zertifiziert und bisher weltweit über 200,000 Mal angewandt [38].

1.2.1. Das Verfahren

Der katheterbasierte MitraClip® erfolgt ebenfalls über eine venöse Punktion der Vena femoralis, über die ein steuerbarer Führungskatheter eingebracht und bis in den rechten Vorhof vorgeschoben wird. Durch eine transseptale Punktion gelingt der Zugang in den linken Vorhof. Unter ständiger TEE-Kontrolle wird der an der Spitze des Katheters befestigte Clip entfaltet und im Bereich des Insuffizienzstroms in den linken Ventrikel vorgeschoben. [39] Durch das Zurückziehen des Clips werden die Mitralklappensegel gefasst, wodurch zwei neue Mitralklappenöffnungen, sogenannte „double orifices“, entstehen. (Abbildung 5) [40] Unmittelbar nach Positionierung des ersten Clips werden durch die transösophageale Echokardiographie der Insuffizienzjet dargestellt und die Druckverhältnisse gemessen. In Abhängigkeit der Messwerte wird bestimmt, ob weitere Clips notwendig sind um eine optimale Reduktion der Insuffizienz zu erzielen. [39-41]

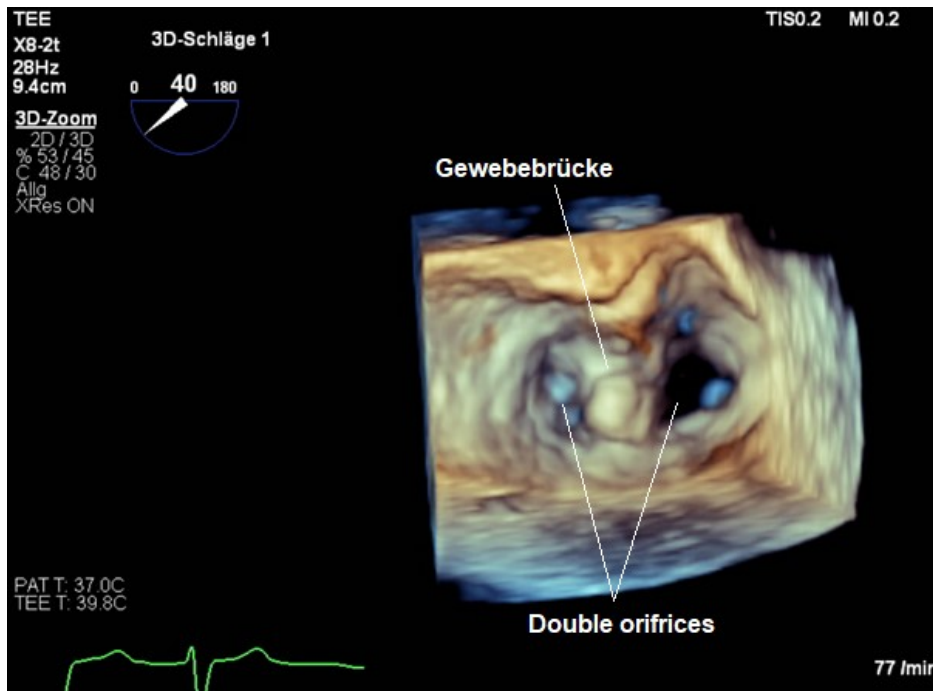


Abbildung 5: Double orifices und Gewebebrücke in der TEE-3D-Ansicht (aus dem Echolabor der Universitätsklinik Tübingen, Kardiologie).

1.2.2. Indikation und Patientenselektion

Die Indikation zur interventionellen Therapie mittels M-TEER wird in einem interdisziplinären Team, das aus Herzchirurgen, Anästhesisten und Kardiologen zusammengesetzt ist, evaluiert. In die Entscheidung fließen unter anderem Faktoren wie die Morphologie, Ursache und der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, die linksventrikuläre Funktion sowie das Operationsrisiko hinein. Das Operationsrisiko wird unter Berücksichtigung des Alters, möglicher Komorbiditäten und Lebenserwartung, sowie durch Berechnung von Risiko-Scores bestimmt. [18]

Bei der primären, degenerativen Mitralklappeninsuffizienz sollte eine operative Versorgung angestrebt werden. Bei zu hohem Operationsrisiko ist eine interventionelle Versorgung in Betracht zu ziehen. Bei inoperablen hochsymptomatischen Patienten, welche unter optimaler medikamentöser Therapie rezidivierend kardial dekompensieren, kann die MitraClip®-Therapie auch bei ungeeigneter Anatomie als Ultima ratio angewandt werden. [12, 18]

Auch bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz ist die operative Versorgung beim operablen Patienten weiterhin Standard der Behandlung.

Für Patienten, die als inoperabel eingestuft werden, sollte nach etwaiger Versorgung der Koronarien eine M-TEER erwogen werden. Hierfür besteht eine Klasse IIa Empfehlung. [22]

1.2.3. Morphologische Kriterien für eine MitraClip®-Implantation

Eine genaue Evaluation der Morphologie und Pathologie der Mitralklappeninsuffizienz mittels transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie ist essentiell für eine geeignete Patientenauswahl. Dabei werden Pathologien der Klappensegel und des gesamten Halteapparats mit in Betracht gezogen. [18] Bei der primären und sekundären Insuffizienz sind Mitralklappensegel mit mangelnder Koaptation, kurzem posterioren Segel, schweren Verkalkungen und Verdickungen oder ein ausgeprägter Prolaps ungeeignet. Im Gegenzug sind ein langes posteriores Segel, eine normale Dicke ohne Kalzifizierungen sowie ein zentraler Regurgitationsjet geeignete Morphologien. [18, 42] Außerdem sind eine Koaptationslänge der beiden Segel und eine ausreichende Öffnungsfläche wichtig für eine erfolgreiche MitraClip®-Implantation. Bei einer zu geringen Öffnungsfläche besteht die Gefahr einer relevanten Mitralklappenstenose nach der Behandlung. [18]

1.2.4. Begleittherapie und postinterventionelle Nachsorge

Postinterventionell besteht die Indikation zur Antikoagulation oder Thrombozytenantiaggregation. Bei Patienten ohne Indikation für eine dauerhaft orale Antikoagulation, z. B. Vorhofflimmern, sollte eine Therapie mit Acetylsalicylsäure für mindestens sechs Monate erfolgen. Zusätzlich sollte Clopidogrel für ein bis drei Monate verschrieben werden. Bei Patienten mit dauerhafter oraler Antikoagulation wird aktuell nur eine zusätzliche Thrombozytenantiaggregation empfohlen, sofern dies aus einem anderen Grund

indiziert ist. [15, 43, 44] Außerdem ist eine periinterventionelle Antibiose empfohlen. Postprozedural ist zudem bei allen Eingriffen mit potenzieller Bakteriämie eine Endokarditisprophylaxe für mindestens sechs Monate empfohlen. [18]

1.2.5. Komplikationen

Patienten höheren Alters oder mit Komorbiditäten weisen häufiger einen komplikativen Verlauf auf. Die häufigsten schweren periprozeduralen Komplikationen kommen im Zusammenhang mit Hb-relevanten, transfusionspflichtigen Blutungen 7,4-9,7 %, gefolgt von akutem Nierenversagen 4,9 % vor. Peri- und postprozedurale Komplikationen wie Schlaganfälle 0,7-1 % und Myokardinfarkte 0-0,07 % werden selten beschrieben. Die Mortalitätsrate während des stationären Aufenthaltes liegt zwischen 2,0-3,4 %. [45-47] Zu den seltenen Komplikationen gehören die Clip-Embolisation und die Lockerung des Clips, sowie die Entwicklung einer Perikardtamponade. [45, 48]

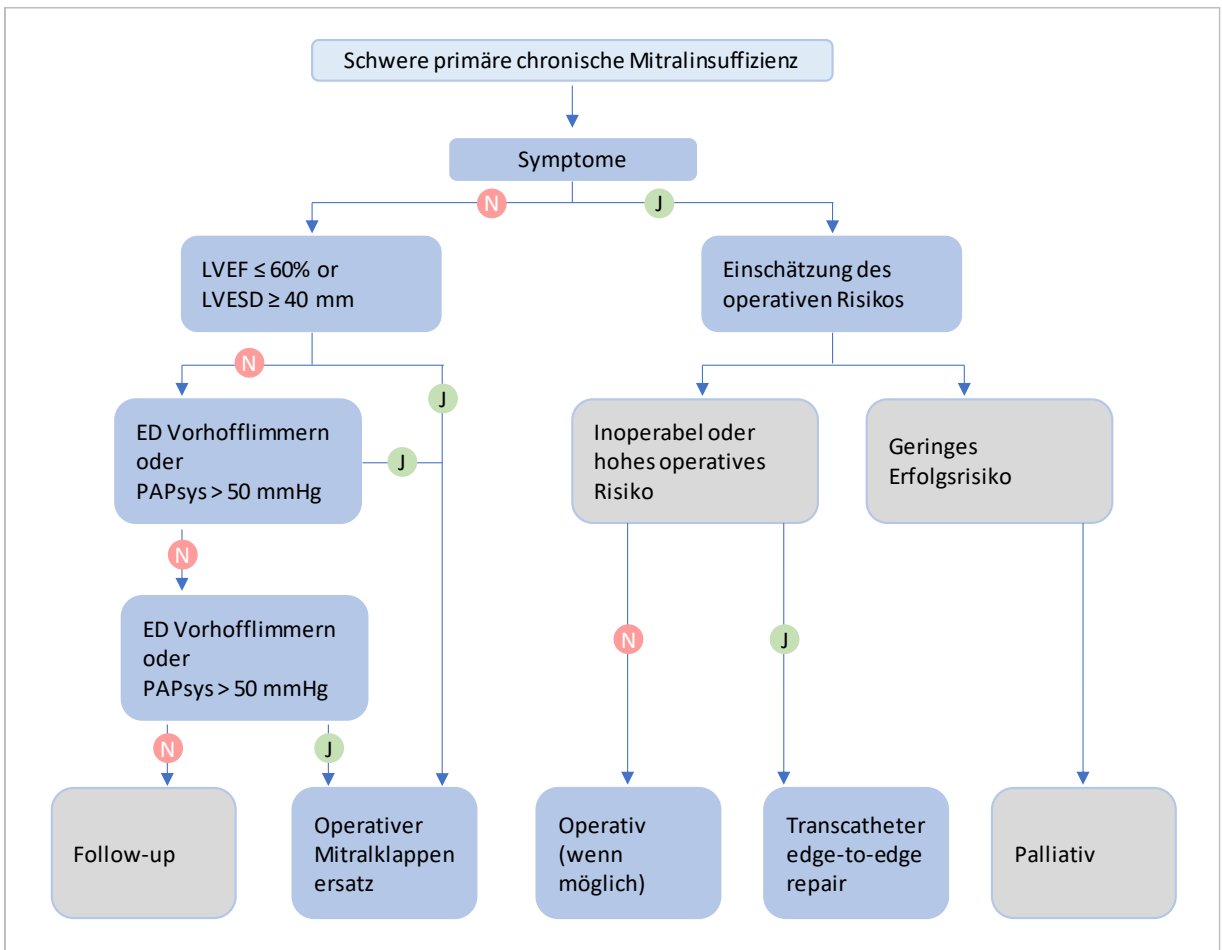


Abbildung 6: Übersicht über therapeutische Entscheidungsfindung bei der primären chronischen Mitralklappeninsuffizienz. LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; PAPsys = systolischer Pulmonalarteriendruck. Modifiziert nach Vahanian A. [26]

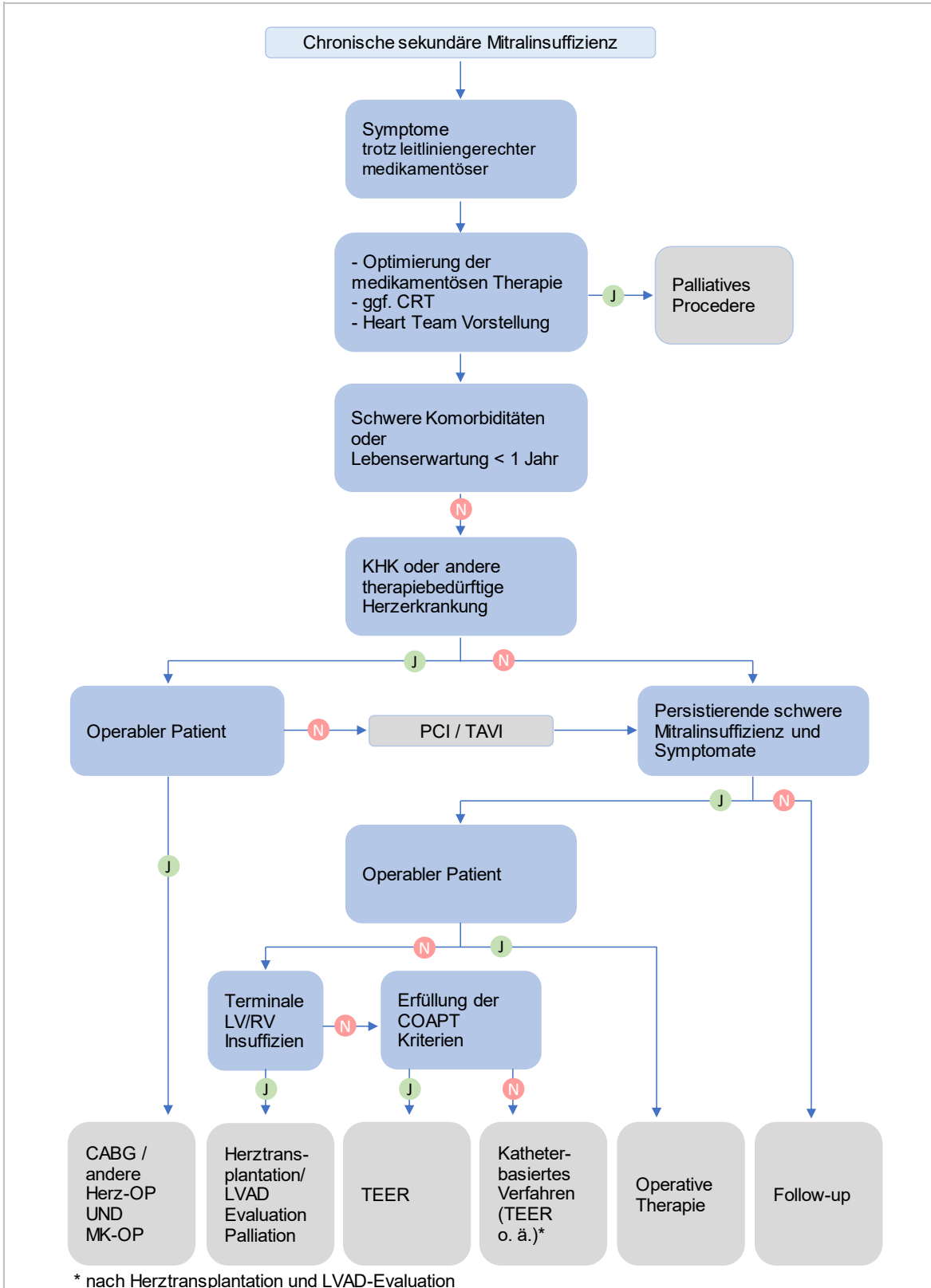


Abbildung 7: Übersicht über therapeutische Entscheidungsfindung bei der sekundären chronischen Mitralklappeninsuffizienz
Modifiziert nach Vahanian A. [26].

1.3. Bedeutung von Risikoscores

Zur Berechnung der Risikoscores werden verschiedene Faktoren, wie Art des Eingriffs, Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Voroperationen, in die Berechnung mit einbezogen. Im Bereich der Kardiochirurgie gibt es hierfür vor allem drei Scores: der EuroSCORE I, EuroSCORE II sowie der STS-Score.

Der EuroSCORE I, ein additiver Score, wurde 1999 erstmalig publiziert und war lange das am häufigsten verwendete Modell. Mit der Zeit zeigte sich, dass dieser Score die perioperative Mortalität deutlich überschätzt. [49] Daraufhin wurde 2012 der EuroSCORE II veröffentlicht, welcher auf der Datenbasis von 154 internationalen Kliniken entwickelt wurde. [50] Der STS-Score wurde für die Vorhersage der Mortalität von Patienten, die einer offenen Herzoperation unterzogen werden, konzipiert. [49]

Der EuroSCORE II erwies sich bei der Vorhersage der operativen Sterblichkeit als fast ebenso wirksam wie der STS-Risikoscore. Der Euro-SCORE II hat außerdem den zusätzlichen Vorteil, dass er flexibler auf eine Vielzahl von Herzoperationen anwendbar ist. In Bezug auf spezifische chirurgische Gruppen war der EuroSCORE II am nützlichsten für die Risikoabschätzung bei Patienten, die entweder nur eine koronare Bypass-Operation oder nur eine Mitralklappenoperation hatten, während der STS-Score am nützlichsten für Patienten war, die entweder nur einen Aortenklappeneingriff oder eine Bypass-Operation mit begleitender Klappenoperation hatten. [49]

1.4. Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie ist definiert als erhöhter pulmonal arterieller Mitteldruck auf ≥ 20 mmHg invasiv in Ruhe gemessen. Die Unterscheidung erfolgt in fünf Hauptgruppen: die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH), die pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen oder infolge von Lungenerkrankungen, die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) und die pulmonale Hypertonie mit unklarem multifaktoriellem Mechanismus. [51]

Die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie liegt weltweit bei etwa 1 % in der Gesamtbevölkerung und bei über 65-Jährigen bei circa 10 %. Jede Form der pulmonalen Hypertonie geht mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einher. [52]

Der normale pulmonale Mitteldruck liegt bei 14 ± 3 mmHg mit einer oberen Normgrenze von 20 mmHg. Die hämodynamischen Definitionen der pulmonalen Hypertonie werden in präkapillär, postkapillär, isoliert postkapillär und kombiniert prä- und postkapillär eingeteilt. [53] Der pulmonal arterielle Mitteldruck ist bei jeder Form erhöht.

Bei der präkapillären Form, hierzu gehören die PAH, PH bei Lungenerkrankungen, CTEPH und die PH multifaktorieller Genese, ist gleichzeitig auch der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck auf ≤ 15 mmHg erniedrigt. Die pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen und multifaktorieller Genese sind postkapilläre pulmonale Hypertonien, welche durch einen erhöhten pulmonal-arteriellen Verschlussdruck (PAWP) definiert wird. Innerhalb der Gruppe wird außerdem zwischen isoliert postkapillär und kombiniert prä- und postkapillär unterscheiden. Die Differenzierung erfolgt mittels pulmonal vaskulären Widerstands und des diastolischen Druckgradienten. [54] Die Zugehörigkeiten können Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie [55]

Definition	Charakteristika	Klinisch Gruppen
Pulmonale Hypertonie	PAPm > 20 mmHg	Alle Formen
Präkapilläre PH	PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WE	1. Pulmonal arterielle Hypertonie 3. PH infolge von Lungen-erkrankungen 4. CTEPH 5. PH mit unklarem multifaktoriellem Mechanismus
Isoliert post-kapilläre PH (IpC-PH)	PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WE	2. PH infolge von Linksherzerkrankungen
Kombiniert post- und präkapilläre PH (CpcPH)	PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WE	5. PH mit unklarem multifaktoriellen Mechanismus

PAPm = pulmonal-arterieller Mitteldruck; PAWP = pulmonal-arterieller Verschlussdruck; PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand; WE = Wood-Einheiten

1.4.1. Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

Zur nicht-invasiven Diagnostik gehören zunächst eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung. Das führende Symptom der pulmonalen Hypertonie, unabhängig von der Genese, ist eine progrediente Belastungsdyspnoe. Diese ist häufig von Müdigkeit und Abgeschlagenheit begleitet. Bei Progress kann es unter anderem zu Dyspnoe beim Bücken und gehäuften Synkopen, insbesondere während oder direkt nach körperlicher Belastung, kommen. Letztere gelten als Warnzeichen und gehen mit einer erhöhten Mortalität einher. [56]

In der körperlichen Untersuchung finden sich unspezifische Befunde. Am häufigsten sind eine periphere oder zentrale Zyanose. Ein systolisches Herzgeräusch mit punctum maximum links parasternal lässt sich bei ausgeprägter Trikuspidalklappeninsuffizienz auskultieren. Bei dringendem klinischem Verdacht oder pathologischen EKG-Veränderungen und erhöhtem B-natriuretischem Peptid (BNP) bzw. N-Terminal pro-B-natriuretischem Peptid (NT-proBNP) ist eine weiterführende kardiologische Abklärung mittels transthorakaler Echokardiographie indiziert. Die Evaluation der Rechts- und Linksherzfunktion,

des rechtsventrikulären Drucks und der Klappenvitien kann Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie liefern. Die Diagnose kann durch einen Rechtsherzkatheter gesichert werden. [56] Zur Differenzierung zwischen den verschiedenen Formen der PH sollten zudem eine Laborentnahme zur Bestimmung von unter anderem BNP und NT-proBNP, eine Röntgen-Thorax, eine Computertomographie, Lungenfunktionstestung, arterielle Blutgasanalyse, eine Lungenperfusionsszintigraphie und eine etwaige Vasoreaktivitätstestung durchgeführt werden. [51]

1.4.1.1. Pulmonal arterielle Hypertonie

Die pulmonal arterielle Hypertonie beschreibt eine präkapilläre Hypertonie mit erhöhtem Lungengefäßwiderstand aufgrund einer progressiven pulmonalen Vaskulopathie. Zur Diagnosestellung müssen andere Ursachen einer präkapillären pulmonalen Hypertonie ausgeschlossen werden. [56] Die Genese der pulmonal arteriellen Hypertonie ist vielfältig. Sie kann idiopathisch, hereditär und medikamenten- oder Toxin-assoziiert auftreten oder in Verbindung mit anderen Erkrankungen, wie Bindegewebserkrankungen, portaler Hypertension, angeborenen Herzfehlern oder einer HIV-Infektion. [53, 54]

Diagnostische Messwerte sind ein erhöhter pulmonal arteriellen Mitteldruck in Ruhe (PAPm ≥ 20 mmHg) bei normalem pulmonal arteriellen Verschlussdruck (PAWP ≤ 15 mmHg) und pulmonal-vaskulärem Widerstand (PVR > 2 Wood-Einheiten (WE)). [53, 54]

Die pulmonal arterielle Hypertonie wird durch einen Vasoreagibilitätstest während der Rechtsherzkatheteruntersuchung diagnostiziert. Der Test wird als positiv gewertet bei Abfall des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks um mehr als 10 mmHg und ein absoluter Wert ≤ 40 mmHg erzielt werden kann. In diesem Fall kann eine Therapie mit Kalziumantagonisten erfolgen. Diese Form kommt bei etwa 5 % der Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie vor. [54, 57] Ein Vasoreagibilitätstest wird nur bei idiopathischer, hereditärer oder medikamenten-assoziiertes PH empfohlen. [51]

1.4.1.2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen

Die pulmonale Hypertonie infolge einer Linksherzerkrankung (PH-LHD) stellt die größte Gruppe dar. Dazu gehören Erkrankungen mit linksventrikulärer systolischer oder diastolischer Dysfunktion oder eines Klappenfehlers. Die volumenbedingte enddiastolische Druckerhöhung des linken Ventrikels, die insbesondere auch durch eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz entsteht, verursacht in einer Rückwärtsübertragung einen Anstieg der Füllungsdrücke in der Lungenstrombahn und führt damit zur postkapillären pulmonalen Hypertonie. Die chronische pulmonal-venöse Stauung führt über Vasokonstriktion und vaskuläres Remodeling zu einem irreversiblen fibrotischen Umbau der Gefäße und damit zu einem weiteren Widerstands- und Druckanstieg. [58] Erhöhter PVR und Lungendruck führen letztendlich zu Rechtsherzdilatation und -hypertrophie, welche wiederum mit einer ungünstigen Prognose einhergehen. Eine Intervention der Linksherzerkrankung sollte daher bereits vor Beginn des irreversiblen Umbaus erfolgen. [58, 59]

1.4.1.3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

Zu den Lungenerkrankungen, die eine pulmonale Hypertonie auslösen können, gehören die chronisch obstruktive und die interstitielle Lungenerkrankung sowie alveoläre Hypoventilationssyndrome. [53, 54] Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und die kombinierte Lungenfibrose mit Emphysem (CPFE) sind die häufigsten Krankheitsbilder in dieser Gruppe. Die pulmonale Hypertonie resultiert aus der Kombination mechanischer Faktoren, hypoxischer Vasokonstriktion und des strukturellen Umbaus der Lungengefäße. Der PAWP als indirekter Indikator des enddiastolischen Drucks des linken Ventrikels, ist bei dieser Form der pulmonalen Hypertonie nicht erhöht. [60] Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie und Lungenerkrankung, definiert als $PVR > 5$ WE geht mit einer schlechteren Prognose einher. [51]

1.4.1.4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie beschreibt eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks durch eine partielle oder komplette Verlegung der Pulmonalarterien, welche trotz einer mindestens dreimonatiger Antikoagulation bestehen bleibt. [58]

Neben einer thromboembolischen Genese können auch Tumore oder Entzündungen die Lungenstrombahn verlegen und eine pulmonale Hypertonie verursachen. [53, 54]

Zur Diagnosestellung werden eine Lungenperfusionsszintigraphie mit Nachweis eines Perfusionsdefizits, eine CT-Pulmonalisangiographie mit digitaler Subtraktionsangiographie durchgeführt. [51, 58]

1.4.1.5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem multifaktoriellem Mechanismus

In dieser Gruppe sind alle Erkrankungen erfasst, die über einen oft unklaren oder multifaktoriellen Mechanismus eine pulmonale Hypertonie verursachen und für die kein eindeutiger Prozess für die Entstehung der pulmonalen Hypertonie identifiziert werden kann. [61] Darunter fallen unter anderem hämatologische, systemische und metabolische Erkrankungen. Myeloproliferative Erkrankungen, Sarkoidose, Neurofibromatose und Glykogenspeichererkrankungen sind einige Beispiele. Auch bei anderen Erkrankungen wie der chronischen Niereninsuffizienz oder fibrosierenden Mediastinitis kann es zu pulmonalem Hochdruck kommen. [56]

1.4.2. MitraClip® bei pulmonaler Hypertonie - Prognose und aktuelle Studienlage

Die Studienlage bezüglich des prognostischen Impakts der pulmonalen Hypertonie in Patienten, die einer M-TEER-Prozedur unterlaufen ist derzeit noch limitiert.

Insgesamt wird ein schlechteres langfristiges Outcome bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und interventioneller Mitralklappenrekonstruktion mittels M-TEER beschrieben. So zeigen die Ergebnisse des deutschen Mitralklappenregisters (TRAMI), dass in den ersten 30 Tagen nach M-TEER das Risiko für eine schwere Komplikation (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) und Mortalität vergleichbar ist. Nach einem Jahr postinterventionell zeichnete sich jedoch ein signifikanter Anstieg der Mortalität, der Myokardinfarkte und Schlaganfälle in Patienten mit fortgeschrittener pulmonaler Hypertonie ab. [62] Zu ähnlichen Ergebnissen kommen eine Analyse von Matsumo et al. [63]

Ebenso beschreibt die COAPT-Studie im langfristigen Verlauf höhere Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten je schwerer die pulmonale Hypertonie, gemessen in der transthorakalen Echokardiographie. Nichtsdestotrotz zeigt sich, dass der M-TEER im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie auch bei pulmonaler Hypertonie hinsichtlich der Mortalität nach 24 Monaten und der Re-Hospitalisierung überlegen ist. [64]

In ihrer multizentrischen Studie zeigten Al-Bawardy et al. ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und gehäufte Re-Hospitalisierungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie nach sowohl 30 Tagen als auch nach einem Jahr. Das Risiko steigt mit dem Schweregrad der pulmonalen Hypertonie. [65] In einer kürzlich publizierten Studie wurden ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Gesamtmortalität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie beschrieben. [66] Nichtsdestotrotz ist die Sicherheit der perkutanen Mitralklappenintervention bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie vergleichbar mit Patienten ohne pulmonale Hypertonie. [65, 67]

1.5. Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist, die Bedeutung der pulmonalen Hypertonie für den prognostischen Verlauf nach interventioneller Mitralklappenrekonstruktion zu evaluieren.

Die Hauptthese lautet, dass die Mortalität nach perkutaner Mitralklappenintervention mittels MitraClip mit dem Schweregrad der pulmonalen Hypertonie korreliert.

Die primären Endpunkte umfassen Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt während des initialen Aufenthaltes und innerhalb eines Jahres, sowie Tod und Re-Hospitalisierung aufgrund einer erneuten kardialen Dekompensation innerhalb eines Jahres nach Intervention.

2. Material und Methoden

2.1. Datenbasis, Patientenkollektiv

Zwischen dem 27. Januar 2010 bis zum 05. Februar 2016 haben in der Kardiologie der Medizinische Klinik des Universitätsklinikums Tübingen 257 Patienten mit primärer, sekundärer oder gemischter Mitralklappeninsuffizienz eine perkutane Mitralklappenintervention mittels MitraClip® erhalten und wurden in ein internes Register aufgenommen. Die Patientendaten wurden in einer Tabelle erfasst und retrospektiv ergänzt. Als Basis hierfür dienten klinikinterne Software wie Meona (Meona GmbH, Freiburg) und ISH (i.s.h. med, Cerner Corporation, Missouri). Auf diese Weise wurde im Nachhinein die Liste um weitere Daten wie Laborparameter, prä- und postinterventionelle Medikation und Merkmale ergänzt. Die Selektion der Patienten für diese Arbeit erfolgte aus dem Register und umfasste ausschließlich Patienten, die eine Rechtsherzkatheteruntersuchung vor Mitralklappenintervention erhalten hatten. Aus initial 257 Patienten konnten daher nur 239 Patienten eingeschlossen werden. Die Einteilung erfolgte nach Schweregrad der pulmonalen Hypertonie,

während zwischen primärer, sekundärer oder gemischter Genese nicht unterschieden wurde.

Alle echokardiographischen Parameter in dieser Studie wurden ursprünglich im echokardiographischen Labor des Universitätsklinikums Tübingen untersucht. [68-70]

Alle Patienten wiesen eine primäre und/oder sekundäre MI vom Grad II+ bis IV [63, 71] auf und blieben symptomatisch (New York Heart Association [NYHA]-Funktionsklasse II, III oder IV) trotz Behandlung mit stabilen maximalen Dosen leitliniengerechter medikamentöser Therapie und kardialer Resynchronisationstherapie (falls erforderlich).

Alle Fälle wurden von einem Herzteam beurteilt, welches sich aus einem Spezialisten für Herzinsuffizienz, einem interventionellen Kardiologen, einem Herz-Thorax-Chirurgen mit Erfahrung auf dem Gebiet der Mitralklappenerkrankung und einem Anästhesisten mit Erfahrung auf dem Gebiet der Herzinsuffizienz und Herzchirurgie zusammensetzte. [72] Alle Patienten wurden mit dem MitraClip®-Gerät (Abbott, North Chicago, Illinois, USA) behandelt. Der Pulmonal-arterielle Mitteldruck (mPAP), der systolische (PAPsys) und diastolische Pulmonalarteriendruck (PAPdia), PAWP, a-Welle, v-Welle, der pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR), der transpulmonale Druckgradient (TPG), der Herzindex (CI) und der Schlagvolumenindex (SVI) [73] wurden vor der M-TEER mittels Rechtsherzkatheter bestimmt. Der PAWP wurde einschließlich der v-Welle gemessen und end-expiratorisch beurteilt. Die pulmonale Hypertonie wurde gemäß den "ESC/ERS-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der pulmonalen Hypertonie" in Subkategorien eingeteilt. Wenn die PVR (Cut-off >2 WE für präkapilläre PH und CpcPH) [51] nicht verfügbar war, verwendeten wir den diastolischen Druckgradienten (DPG) sowie den TPG zur Unterscheidung zwischen isolierter postkapillärer PH (DPG < 7 mmHg, TPG ≤ 12 mmHg) und kombinierter post- und präkapillärer PH (DPG ≥ 7 mmHg, TPG > 12 mmHg). [53, 74]

Die meisten Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab, und bei denjenigen, bei denen eine solche aus logistischen Gründen nicht eingeholt werden konnte, genehmigte die Ethikkommission die retrospektive Datenanalyse. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (270/2011BO1, 237/2018BO2 bzw. 187/2023BO2). Die Studie steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und den Leitlinien für gute klinische Praxis.

2.2. Rechtsherzkatheteruntersuchung

Der Rechtsherzkatheter wurde über einen femoralen Zugang durchgeführt. Mit Hilfe der Seldinger-Technik wurde eine Schleuse in die Oberschenkelvene gelegt. Dann wurde ein Swan-Ganz-Katheter mit Standardmanipulationen unter Durchleuchtungskontrolle in den rechten Vorhof, die rechte Herzkammer und bis in die Arteria pulmonalis vorgeschoben. Dort wurde der pulmonalarterielle Wert aufgezeichnet, und der Katheter weiter vorgebracht bis er einen Ast einer der Lungenarterien verlegt und die Wellenform in einen PAWP-Wert übergang. Der Katheter wurde dann zurückgezogen, und die Drücke in den Lungenarterien, im rechten Ventrikel und im rechten Vorhof wurden nacheinander in expiratorischer Ruheposition gemessen. [75]

2.3. Überlebensresultate und prognostische Zusammenhänge

Alle Patienten wurden 360 Tage nachbeobachtet, um das zusammengesetzte klinische Ergebnis aus Gesamtmortalität (ACM) und/oder Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz (HFH) zu ermitteln. Die sekundären Ergebnisse bestanden aus den Einzelereignissen ACM oder HFH. 25 Patienten (10,5 %) sind in der klinischen Nachbeobachtung verloren gegangen. Bei 205 Patienten (85,8 %) wurde eine Nachuntersuchung mittels Echokardiographie durchgeführt. Nur Patienten mit klinischem Follow-up wurden in die Ergebnisanalysen einbezogen. Zusätzlich wurde ein Best-Case-Szenario (alle Patienten, die zur Nachbeobachtung verloren wurden, überlebten ohne

Ereignisse) und ein Worst-Case-Szenario (alle Patienten, die zur Nachbeobachtung verloren wurden, erlitten einen Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzversagen und/oder verstarben) analysiert. Die statistische Signifikanz zwischen den untersuchten Gruppen änderten sich nicht wesentlich, wenn sie mit diesen Ansätzen erneut analysiert wurden. [75]

2.4. Intervention

Die Interventionen wurden im Hybrid-Operationssaal des Universitätsklinikums Tübingen im Beisein eines Expertenteams und unter transösophagealer echokardiografischer Kontrolle durchgeführt. Eine Kontrolle mittels Röntgen-Durchleuchtung war ebenfalls möglich. Die Eingriffe erfolgten zu Anfangszeiten in Intubationsnarkose und ab 2015 zunehmend in tiefer Sedierung. Die durchschnittliche Dauer der Eingriffe lag zwischen 60-90 Minuten. Postprozedural erfolgte initial eine Verlegung auf die internistische Intensivstation und anschließend auf die Chest-Pain-Unit/Intermediate Care Unit. Mit zunehmender Routine war ab 2015 immer häufiger eine Direktverlegung auf die Intermediate Care Unit möglich. Transthorakale echokardiographische Verlaufskontrollen wurden routinemäßig nach drei bis sechs Monaten sowie nach einem Jahr durchgeführt.

2.5. Statistische Analysen

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 27.0 (IBM, USA) und GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc. USA) durchgeführt. Nicht-normalverteilte Daten wurden als Median mit Interquartilsbereich (IQR) oder als Anzahl und Prozentsatz dargestellt, sofern zutreffend. Kruskal-Wallis-Tests (H-Tests) wurden bei Bedarf angewandt, um Unterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen zu analysieren. Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalysen mit Vorwärtsvariablenauswahl wurden angewandt, um Zusammenhänge zwischen Überlebensergebnissen und hämodynamischen Parametern zu untersuchen, wobei klinische Faktoren als Kovariablen verwendet wurden. Die Methode der

zeitabhängigen Kovariablen wurde verwendet, um die Proportional-Hazard-Annahme des Modells zu überprüfen. Die Überlebensfunktionen wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven geschätzt. Zum Vergleich der Überlebensfunktionen wurde der Log-Rank-Test angewandt. Alle statistischen Tests waren zweiseitige Tests und das Signifikanzniveau wurde als $p\text{-Wert} \leq 0,05$ definiert.

3. Ergebnisse

3.1. Grundlegende Merkmale

Das Flussdiagramm der Studie ist in Abbildung 8 dargestellt. Die Ausgangscharakteristika der gesamten klinischen Kohorte, stratifiziert nach mPAP-Quartilen, sind in Tabelle 2 dargestellt. 239 Patienten mit primärer, sekundärer oder kombinierter MI wurden eingeschlossen. Bei einem Patienten war allerdings nur der PAWP-Wert verfügbar. Daher sind in Tabelle 2 nur 238 Patienten aufgeführt. Das mediane Alter betrug 78 Jahre, 37,8 % waren Frauen, 55,5 % hatten eine degenerative MI und 85,7 % eine MI III+. Patienten mit einem höheren mPAP waren tendenziell jünger und litten häufiger an einer besonders schweren MI und simultan an einer leichten Aortenstenose sowie an Kardiomyopathien. Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) war bei diesen Patienten ebenfalls häufiger und die Kreatininwerte waren höher, während die Nierenersatztherapie jedoch gleichmäßig verteilt war. Die Prävalenz der begleitenden Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI), die mit mPAP und PVR zusammenhängt, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patientengruppen.

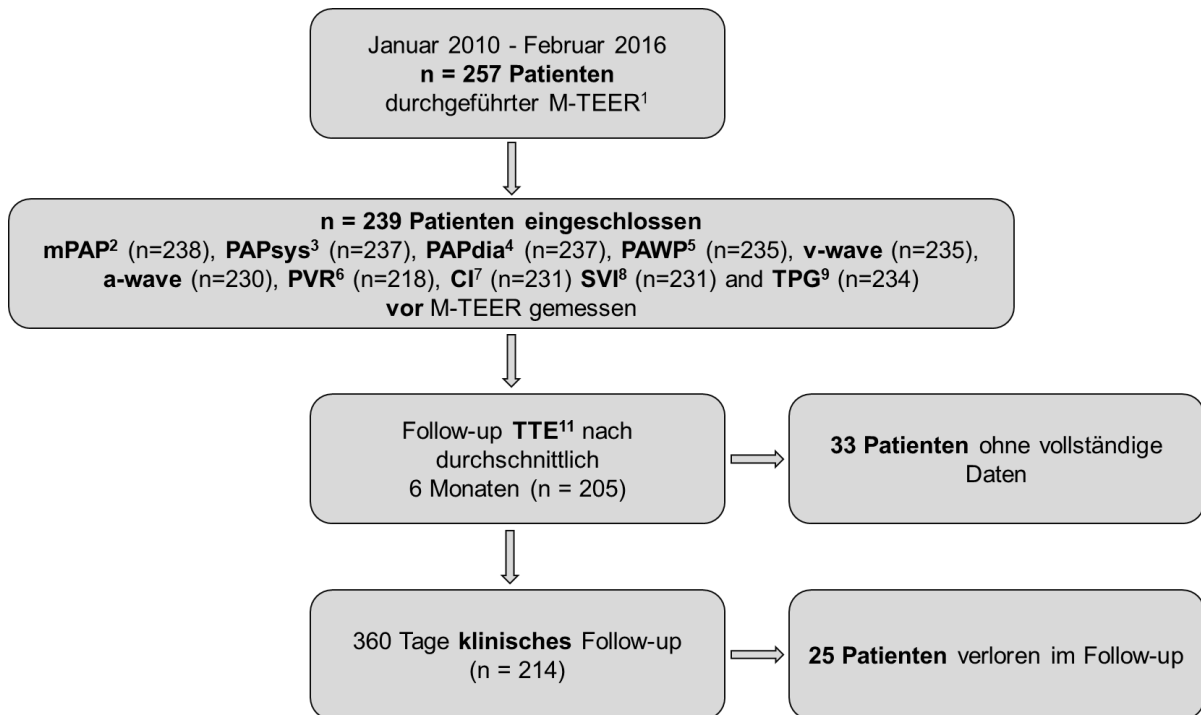


Abbildung 8: Flussdiagramm der Studienkohorte [75]

¹ Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur der Mitralklappe ² Pulmonalarterieller Mitteldruck.

³ Systolischer Pulmonalarteriellerdruck. ⁴ Diastolischer Pulmonalarteriellerdruck

⁵ Pulmonalkapillärer Verschlussdruck. ⁶ Pulmonal vaskulärer Widerstand. ⁷ Herzindex.

⁸ Schlagvolumenindex. ⁹ Transpulmonaler Druckgradient

*Hämodynamik extern bestimmt und daher nicht für diese Analyse verfügbar.

Tabelle 2: Klinische, echokardiografische und prozedurale Ausgangscharakteristika der Studienpopulation entsprechend dem mittleren pulmonalarteriellen Druck zu Studienbeginn. [75]

	Pulmonalarterieller Mitteldruck					p Wert ^a
	Gesamt (n = 238)	1. Quartil (n = 53)	2. Quartil (n = 60)	3. Quartil (n = 64)	4. Quartil (n = 61)	
Alter, Median (IQR), y	78 (72-82)	79 (74-85)	78 (74-82)	78 (71-82)	76 (70.0-81.0)	0.048
Weiblich, No. (%)	90 (37.8)	23 (43.4)	24 (40.0)	22 (34.4)	21 (34.4)	0.695
BMI, Median (IQR), kg	25.0 (22.7-27.9)	25.0 (21.2-28.9)	24.4 (22.3-27.6)	24.6 (22.8-27.7)	26.0 (23.0- 28.2)	0.259
Chronische Niereninsuffizienz , No. (%)	131 (55.0)	25 (47.2)	33 (55.5)	35 (54.7)	38 (62.3)	0.453
kontinuierliche Nierenersatzverfa hren, No. (%)	11 (4.6)	1 (1.9)	3 (5.0)	2 (3.1)	5 (8.2)	0.390
NYHA Klasse, No. (%)						
II	33 (13.9)	11 (20.8)	7 (11.7)	5 (7.8)	10 (16.4)	0.200
III	156 (65.5)	31 (58.5)	41 (68.3)	47 (73.4)	37 (60.7)	0.472
IV	49 (20.6)	11 (20.8)	12 (20.0)	12 (18.8)	14 (23.0)	0.950
KHK, No. (%)	177 (74.4)	35 (66.0)	44 (73.3)	54 (84.4)	44 (72.1)	0.140
Kardiomyopathie, No. (%)	125 (52.5)	22 (41.5)	27 (45.0)	37 (57.8)	39 (63.9)	0.049
Ischämische Kardiomyopathie, No. (%)	84 (35.3)	17 (32.1)	18 (30.0)	24 (37.5)	25 (41.0)	0.577
Vorhofflimmern, No. (%)	167 (70.2)	38 (71.7)	39 (65.0)	45 (70.3)	45 (73.8)	0.684
Vorhofflattern, No. (%)	12 (5.0)	4 (7.5)	2 (3.3)	4 (6.3)	2 (3.3)	0.648
Mitralklappenrep aratur, No. (%)	5 (2.1)	2 (3.8)	1 (1.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	0.818
Aortenklappenrep aratur, No. (%)	27 (11.3)	5 (9.4)	7 (11.7)	9 (14.1)	6 (9.8)	0.848
TAVI, No. (%)	12 (5.0)	1 (1.9)	5 (8.3)	4 (6.3)	2 (3.3)	0.384
ACVB, No. (%)	52 (21.8)	10 (18.9)	12 (20.0)	13 (20.3)	11 (27.9)	0.633
Kardiogener Schock, No. (%)	15 (6.3)	3 (5.7)	3 (5.0)	5 (7.8)	4 (6.6)	0.927
Schrittmacher, No. (%)	16 (6.7)	4 (7.5)	6 (10.0)	4 (6.3)	2 (3.3)	0.520
CRT, No. (%)	36 (15.1)	3 (5.7)	9 (15.0)	9 (14.1)	15 (24.6)	0.046
COPD, No. (%)	26 (10.9)	5 (9.4)	3 (5.0)	10 (15.6)	8 (13.1)	0.257
CVRF	Gesamt (n = 238)	1. Quartil (n = 53)	2. Quartil (n = 60)	3. Quartil (n = 64)	4. Quartil (n = 61)	p Wert ^a
Diabetes, No. (%)	71 (29.8)	14 (26.4)	17 (28.3)	16 (25.0)	24 (39.3)	0.294
Nikotin, No. (%)	39 (16.4)	7 (13.2)	7 (11.7)	9 (14.1)	16 (26.2)	0.115

Hyperlipidämie, No. (%)	126 (52.9)	23 (43.4)	34 (56.7)	35 (54.7)	34 (55.7)	0.468
Hypertension, No. (%)	190 (79.8)	41 (77.4)	46 (76.7)	49 (76.6)	54 (88.5)	0.277
Medikation bei Aufnahme	Gesamt (n = 238)	1. Quartil (n = 53)	2. Quartil (n = 60)	3. Quartil (n = 64)	4. Quartil (n = 61)	p Wert ^a
Betablocker, No. (%)	206 (86.6)	46 (86.8)	23 (88.3)	52 (81.3)	55 (30.2)	0.494
Digitoxin, No. (%)	26 (10.9)	5 (9.4)	8 (13.3)	7 (10.9)	6 (9.8)	0.907
ACE-I, No. (%)	152 (63.9)	34 (64.2)	41 (68.3)	36 (56.3)	41 (67.2)	0.489
ARBs, No. (%)	43 (18.1)	9 (17.0)	8 (13.3)	11 (17.2)	15 (24.6)	0.434
Spirolacton, No. (%)	58 (24.4)	10 (18.9)	14 (23.3)	18 (28.1)	16 (26.2)	0.680
Eplerenon, No. (%)	71 (29.8)	14 (26.4)	21 (35.0)	14 (21.9)	22 (36.1)	0.248
Torasemid, No. (%)	195 (81.9)	45 (84.9)	52 (86.7)	47 (73.4)	51 (83.6)	0.216
HCT, No. (%)	14 (5.9)	5 (9.4)	3 (5.0)	3 (4.7)	3 (4.9)	0.669
Xipamid, No. (%)	38 (16.0)	5 (9.4)	9 (15.0)	10 (15.6)	14 (23.0)	0.267
Laborwerte bei Aufnahme, Median (IQR)	Gesamt (n = 238)	1. Quartil (n = 53)	2. Quartil (n = 60)	3. Quartil (n = 64)	4. Quartil (n = 61)	p Wert ^a
Hb (g/dl)	12.1 (10.8-13.2)	12.1 (11.0-13.2)	12.3 (11.0-13.3)	11.3 (10.1-13.1)	12.3 (11.1-13.5)	0.069
eGFR (ml/min/1,73m ²)	52.6 (38.9-64.2)	52.0 (39.3-70.3)	54.1 (46.7-67.4)	48.1 (37.2-59.7)	51.2 (36.0-59.7)	0.066
Kreatinin (mg/dl)	1.2 (1.0-1.7)	1.2 (0.8 -1.5)	1.1 (1.0-1.3)	1.3 (1.0-1.8)	1.3 (1.0-1.8)	0.033
CRP (mg/dl)	0.6 (0.1-1.8)	0.4 (0.1-1.8)	0.5 (0.1-1.3)	0.7 (0.2-1.9)	0.7 (0.2-1.8)	0.543
Tnl (µg/l)	0.03 (0.03-0.05)	0.03 (0.02-0.04)	0.04 (0.03-0.06)	0.03 (0.03-0.06)	0.04 (0.03-0.05)	0.494
NT-proBNP (ng/l)	5086 (1901-10751)	4161 (1914-13861)	4883 (1084-8331)	5093 (2269-11247)	5934 (2851-10340)	0.875
Echokardiographie bei Aufnahme	Gesamt (n = 238)	1. Quartil (n = 53)	2. Quartil (n = 60)	3. Quartil (n = 64)	4. Quartil (n = 61)	p Wert ^a
Mitralinsuffizienz, No. (%)						
II + (Mittel- bis hochgradig)	32 (13.4)	4 (7.5)	12 (20.0)	8 (12.5)	8 (13.1)	0.278
III + (Hochgradig)	168 (70.6)	43 (81.1)	46 (76.7)	43 (67.2)	36 (59.0)	0.042
IV + (Massiv)	36 (15.1)	6 (11.3)	2 (3.3)	13 (20.3)	15 (24.6)	0.005
Aorteninsuffizienz, No. (%)						
I + (Mild)	120 (50.4)	26 (49.1)	32 (53.3)	34 (53.1)	28 (45.9)	0.819
II + (Mittelgradig)	3 (1.3)	0 (0)	1 (1.7)	2 (3.1)	0 (0)	0.345
Aortenstenose, No. (%)						
I + (Mild)	25 (10.5)	5 (9.4)	5 (8.3)	3 (4.7)	12 (19.7)	0.025
I + (Mild)	16 (6.7)	3 (5.7)	1 (1.7)	3 (4.7)	9 (14.8)	0.026

Trikuspidalinsuffizienz, No. (%)						
II + (Mittelgradig)	77 (32.4)	12 (22.6)	19 (31.7)	24 (37.5)	22 (36.1)	0.312
III + (Hochgradig)	16 (6.7)	2 (3.8)	4 (6.7)	8 (12.5)	2 (3.3)	0.156
LVEF, Median (IQR)	38 (30-50)	40 (30-55)	40 (30-50)	41 (30-54)	35 (28-45)	0.058
LVEF, No. (%)						
< 40% (HF _r EF)	137 (57.6)	26 (49.1)	34 (56.7)	32 (50.0)	44 (72.1)	0.051
41%-49% (HF _{mr} EF)	22 (9.2)	5 (9.4)	6 (10.0)	6 (9.4)	5 (8.2)	0.989
> 50% (HF _p EF)	79 (33.2)	21 (39.6)	20 (33.3)	26 (40.6)	12 (19.7)	0.055
Ätiologie der Mitral- insuffizienz, No (%)						
Primär	88 (36.8)	22 (41.5)	25 (41.7)	24 (37.5)	17 (27.9)	0.360
Sekundär	132 (55.5)	28 (52.8)	32 (53.3)	34 (53.1)	38 (62.3)	0.670
Kombiniert	18 (7.5)	3 (5.7)	5 (5.0)	6 (9.4)	6 (9.8)	0.662

^a Berechnet mit dem Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Variablen und dem Pearson χ^2 -Test für kategoriale Variablen.

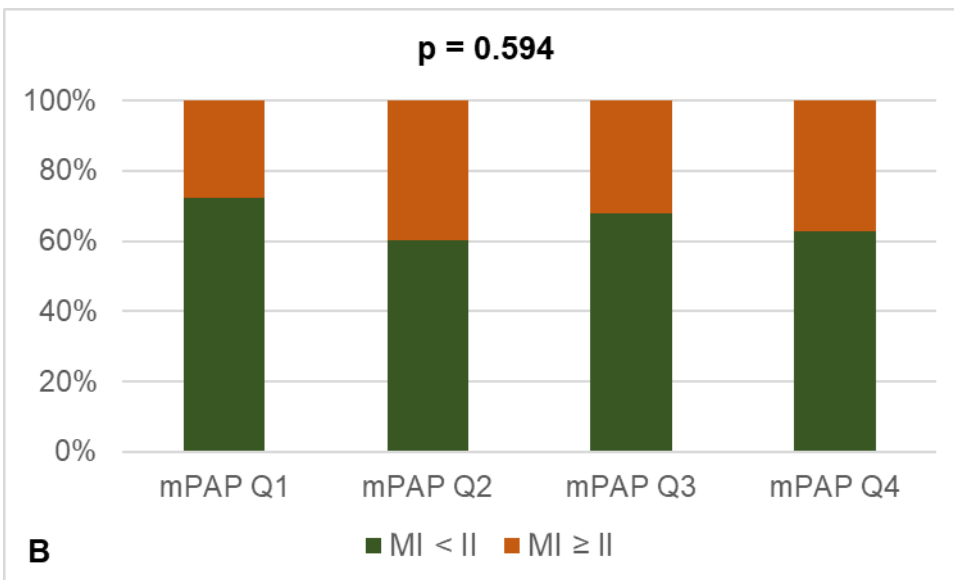
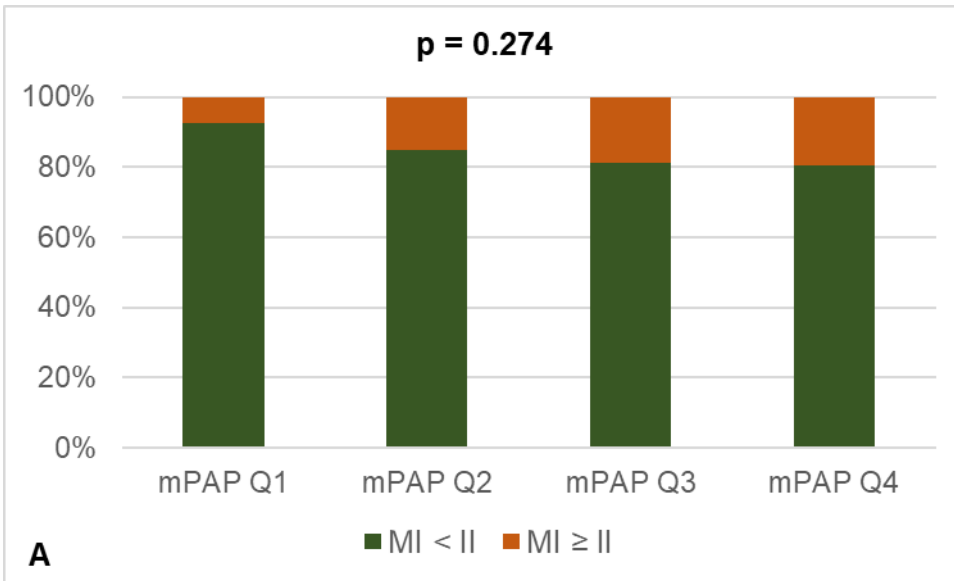
3.2. Erfolg des Verfahrens

Das MitraClip®-Verfahren wurde bei allen Patienten durchgeführt. Durch die Intervention wurde die MI bei 200 Patienten (83,7 %) auf einen leichten oder geringeren Schweregrad und bei 33 Patienten (13,8 %) auf einen mäßigen Schweregrad reduziert. Bei lediglich sechs Patienten (2,5 %) konnte keine relevante Reduktion der Insuffizienz erreicht werden. Nach einer Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten hatten 134 Patienten weiterhin eine leichte oder leicht bis mittelschwere MI (65,4 %), 61 Patienten eine mittelschwere MI (29,8 %) und zehn Patienten eine schwere MI (4,9 %). Eine MI Grad IV bei Studienbeginn war mit einem höheren mPAP (3. und 4. Quartil) vor der M-TEER verbunden. Die unmittelbare Verringerung der MI und der Erfolg des Verfahrens (MI < Grad II) waren nicht mit den hämodynamischen Parametern vor dem Eingriff verbunden (Tabelle 3, Abbildung 9).

Tabelle 3: Gutes Verfahrensergebnis (MR < Grad II) unmittelbar nach M-TEER und beim follow-up nach 6 Monaten, stratifiziert nach Quartilen (Q) der hämodynamischen Parameter. [75]

MI < Grad II nach M-TEER (%)				
mPAP Q1	mPAP Q2	mPAP Q3	mPAP Q4	p-Wert
49 (92.5%)	51 (85.0%)	52 (81.3%)	49 (80.3%)	0.274
PAPsys Q1	PAPsys Q2	PAPsys Q3	PAPsys Q4	
51 (92.7%)	48 (88.9%)	51 (75.0%)	50 (84.7%)	0.038
PAPdia Q1	PAPdia Q2	PAPdia Q3	PAPdia Q4	
41 (87.2%)	57 (86.4%)	51 (81.0%)	52 (85.2%)	0.783
PAWP Q1	PAWP Q2	PAWP Q3	PAWP Q4	
51 (91.1%)	47 (82.5%)	53 (82.8%)	48 (82.8%)	0.509
a-Welle Q1	a-Welle Q2	a-Welle Q3	a-Welle Q4	
48 (88.9%)	46 (85.2%)	49 (84.5%)	51 (81.0%)	0.699
v-Welle Q1	v-Welle Q2	v-Welle Q3	v-Welle Q4	
51 (87.7%)	51 (87.9%)	49 (81.7%)	49 (81.7%)	0.523
PVR Q1	PVR Q2	PVR Q3	PVR Q4	
47 (87.0%)	47 (85.5%)	47 (88.7%)	43 (76.8%)	0.316
TPG Q1	TPG Q2	TPG Q3	TPG Q4	
51 (87.9%)	48 (90.6%)	47 (79.7%)	53 (82.8%)	0.355
CI Q1	CI Q2	CI Q3	CI Q4	
45 (80.4%)	60 (88.2%)	40 (85.1%)	51 (85.0%)	0.685
SVI Q1	SVI Q2	SVI Q3	SVI Q4	
45 (81.8%)	49 (86.0%)	50 (87.7%)	47 (82.5%)	0.794

MI < Grad II nach sechs Monaten (%)				
mPAP Q1	mPAP Q2	mPAP Q3	mPAP Q4	p-Wert
34 (72.3%)	32 (60.4%)	36 (67.9%)	32 (62.7%)	0.594
PAPsys Q1	PAPsys Q2	PAPsys Q3	PAPsys Q4	
32 (68.1%)	35 (72.9%)	33 (58.9%)	34 (65.4%)	0.499
PAPdia Q1	PAPdia Q2	PAPdia Q3	PAPdia Q4	
26 (63.4%)	42 (70.0%)	34 (63.0%)	32 (65.3%)	0.857
PAWP Q1	PAWP Q2	PAWP Q3	PAWP Q4	
35 (71.4%)	35 (67.3%)	30 (60.0%)	33 (63.5%)	0.659
a-Welle Q1	a-Welle Q2	a-Welle Q3	a-Welle Q4	
31 (67.4%)	34 (70.8%)	30 (62.5%)	33 (60.0%)	0.666
v-Welle Q1	v-Welle Q2	v-Welle Q3	v-Welle Q4	
34 (68.0%)	33 (67.3%)	31 (62.0%)	36 (66.7%)	0.920
PVR Q1	PVR Q2	PVR Q3	PVR Q4	
33 (70.2%)	31 (66.0%)	34 (66.7%)	27 (58.7%)	0.697
TPG Q1	TPG Q2	TPG Q3	TPG Q4	
30 (58.8%)	32 (66.7%)	36 (70.6%)	35 (67.3%)	0.639
CI Q1	CI Q2	CI Q3	CI Q4	
27 (60.0%)	38 (65.5%)	31 (72.1%)	36 (67.9%)	0.677
SVI Q1	SVI Q2	SVI Q3	SVI Q4	
28 (62.2%)	35 (71.4%)	36 (66.7%)	33 (64.7%)	0.808



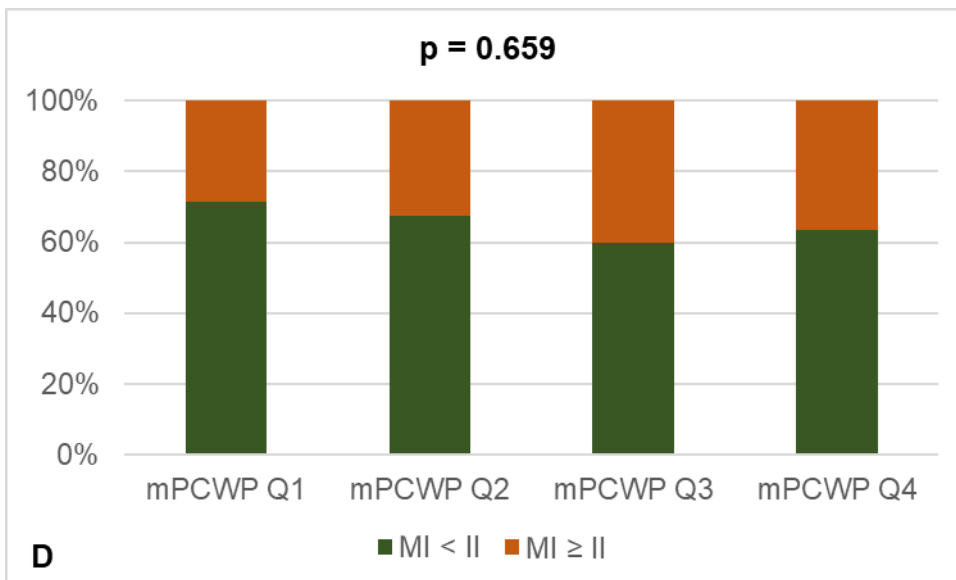
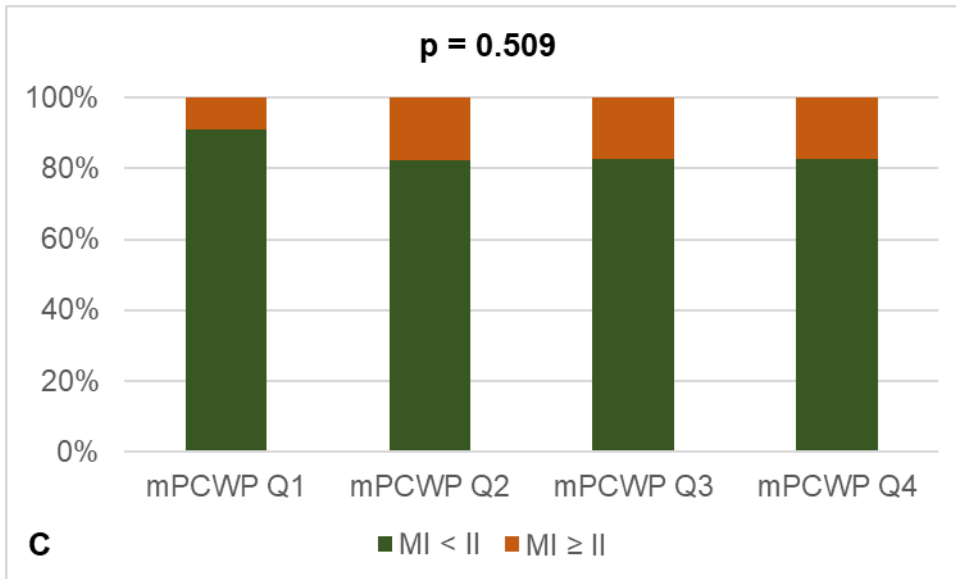
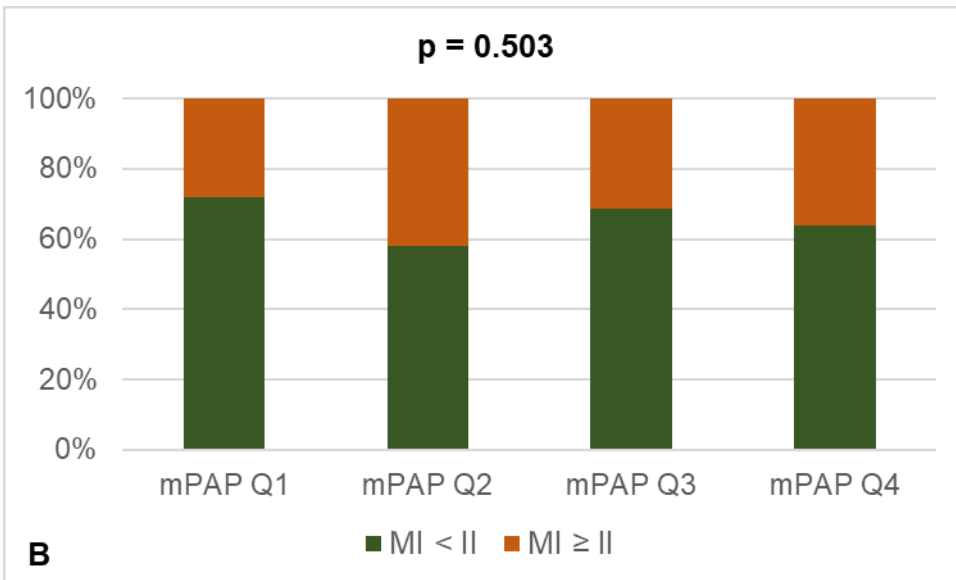
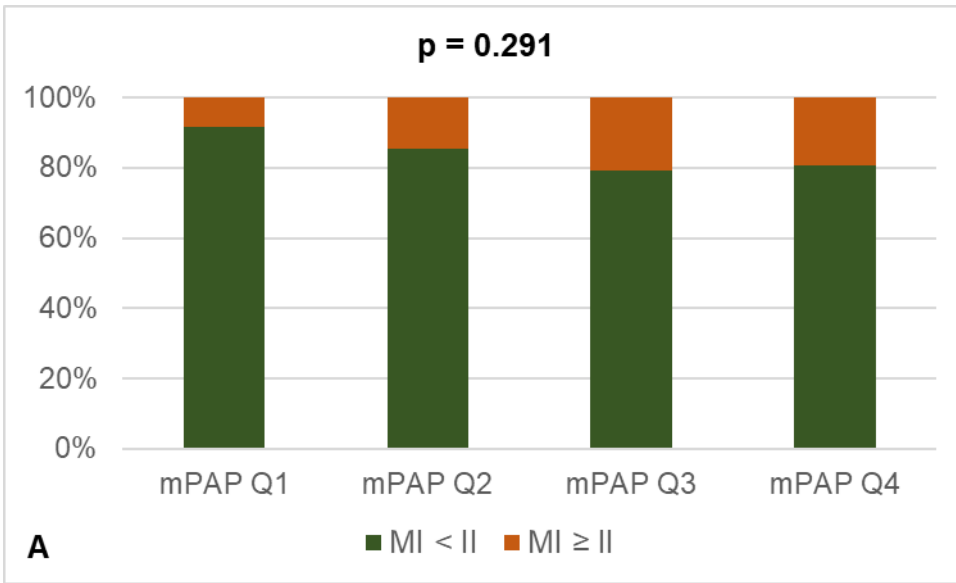


Abbildung 9: Verfahrensergebnis (MR < Grad II) unmittelbar nach M-TEER und bei der 6-monatigen Nachuntersuchung, stratifiziert nach mPAP und PAWP bei Studienbeginn. [75]

A und C: MR < Grad II (%) unmittelbar nach M-TEER.

B und D: MR < Grad II (%) nach 6 Monaten Follow-up.



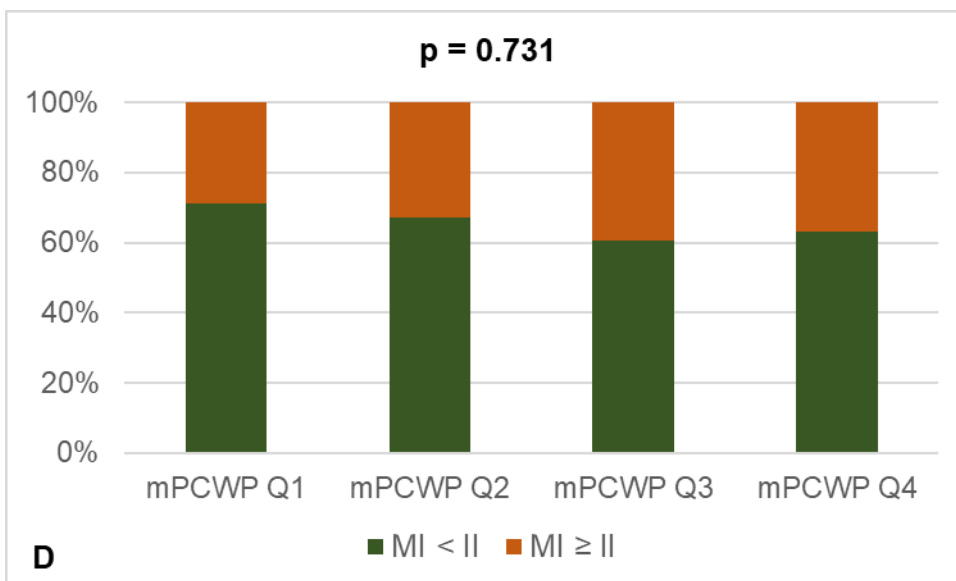
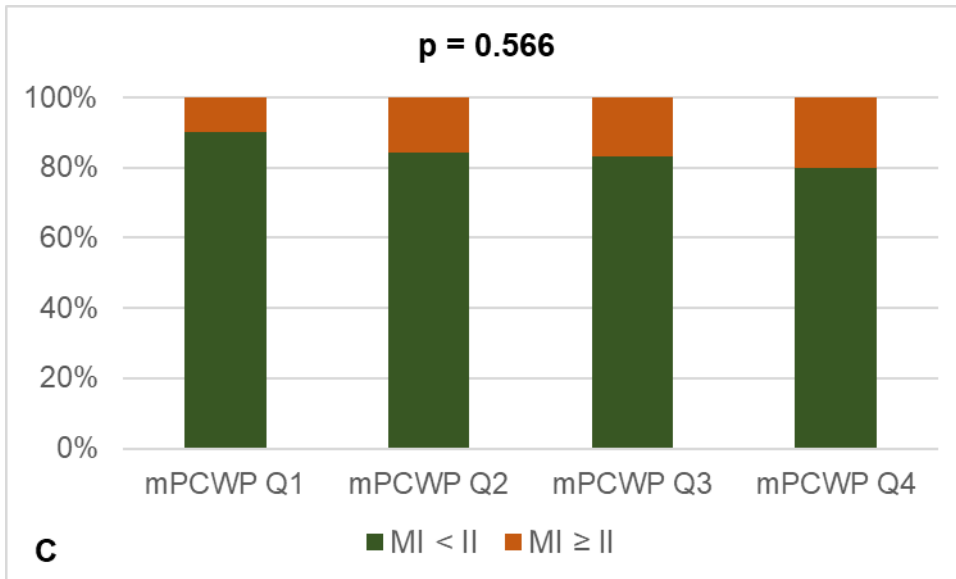


Abbildung 10: Verfahrensergebnis (MR < Grad II) unmittelbar nach M-TEER und bei 6-monatigen Nachbeobachtung, stratifiziert nach mPAP und PAWP zu Studienbeginn bei Patienten mit verfügbarer PVR. [75]

A und C: MR < Grad 2 (%) unmittelbar nach der M-TEER.

B und D: MR < Grad 2 (%) nach 6 Monaten Nachbeobachtung

3.3. Ergebnisse der Auswertungen

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den hämodynamischen Parameter, gemessen vor dem M-TEER und der Gesamtmortalität. Der kombinierte Endpunkt und die HFH alleine waren jedoch signifikant mit mPAP, PAWP, PAPdia, a-Welle bzw. v-Welle assoziiert. Bemerkenswert ist, dass weder PVR, TPG, CI noch SVI mit dem kombinierten Endpunkt, ACM und HFH, assoziiert waren (Tabelle 4 und Abbildungen 11 und 12). Die hämodynamischen Parameter in den Quartilen 1-4 sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Inzidenz von HFH im 3. und 4. mPAP-Quartil, gemessen vor M-TEER, war höher war als im 1. und 2. Quartil. Beim PAWP zeigte sich hingegen ein linearer Trend. Ein höherer mPAP vor M-TEER war mit einem erhöhten Risiko für HFH assoziiert. In multivariablen Analysen blieb der PAWP, gemessen vor M-TEER, auch nach Anpassung für Kovariaten unabhängig mit dem kombinierten Endpunkt und dem alleinigen Endpunkt HFH assoziiert (Tabelle 5).

Tabelle 4: Anzahl der Ereignisse, der Risikopatienten und Inzidenzrate pro 100 Personenjahre für den kombinierten Endpunkt, ACM und HFH, stratifiziert nach Quartilen der hämodynamischen Parameter. [75]

Ereignis	mPAP 1. Quartil	mPAP 2. Quartil	mPAP 3. Quartil	mPAP 4. Quartil	Log rank p
Kombinierter Endpunkt	10/46/21.7	14/53/26.4	23/56/41.1	26/59/44.1	0.040
ACM	7/46/15.2	12/52/23.1	12/56/21.4	12/54/22.2	0.802
HFH	5/46/10.9	6/53/11.3	17/56/30.4	21/58/36.2	0.002
	PAPsys 1. Quartil	PAPsys 2. Quartil	PAPsys 3. Quartil	PAPsys 4. Quartil	
Kombinierter Endpunkt	15/48/31.3	9/47/19.1	25/59/42.4	23/57/40.4	0.066
ACM	13/48/27.1	4/46/8.7	14/58/24.1	11/54/20.4	0.261
HFH	6/48/12.5	5/47/10.6	18/59/30.5	20/57/35.1	0.006

	PAPdia 1. Quartil	PAPdia 2. Quartil	PAPdia 3. Quartil	PAPdia 4. Quartil	
Kombinierter Endpunkt	9/39/23.1	14/60/23.3	26/54/48.1	23/59/39.0	0.028
ACM	6/39/15.4	9/60/15.0	16/52/30.8	11/56/19.6	0.208
HFH	5/39/12.8	9/60/15.0	18/54/33.3	17/59/28.8	0.042
	PAWP 1. Quartil	PAWP 2. Quartil	PAWP 3. Quartil	PAWP 4. Quartil	
Kombinierter Endpunkt	12/49/23.1	10/49/20.4	21/58/36.2	28/55/50.9	0.003
ACM	9/49/15.4	7/49/15.0	15/57/30.8	10/51/19.6	0.493
HFH	5/49/10.2	7/49/14.3	14/58/24.1	23/55/41.8	<0.001
	a-Welle 1. Quartil	a-Welle 2. Quaril	a-Welle 3. Quartil	a-Welle 4. Quartil	
Kombinierter Endpunkt	16/45/35.6	8/48/16.7	15/51/29.4	31/61/50.8	0.002
ACM	12/45/26.7	7/48/14.6	9/50/18.0	13/57/22.8	0.452
HFH	9/45/20.0	2/48/4.2	12/51/23.5	25/61/41.0	<0.001
	v-Welle 1. Quartil	v-Welle 2. Quartil	v-Welle 3. Quartil	v-Welle 4. QUartil	
Kombinierter Endpunkt	13/48/27.1	9/50/18.0	20/56/35.7	29/57/50.9	0.002
ACM	10/48/20.8	5/50/10.0	13/56/23.2	13/52/25.0	0.285
HFH	5/49/10.4	6/48/12.0	15/50/26.8	23/57/40.4	<0.001
	PVR 1. Quartil	PVR 2. Quartil	PVR 3. Quartil	PVR 4. Quartil	
Kombinierter Endpunkt	15/49/30.6	16/50/32.0	14/50/28.0	20/47/42.6	0.304
ACM	6/49/12.2	11/48/22.9	9/50/18.0	10/45/22.2	0.531
HFH	10/49/20.4	12/50/24.0	9/50/18.0	16/47/40.4	0.177

	TPG 1. Quartil	TPG 2. Quartil	TPG 3. Quartil	TPG 4. Quartil	
Kombinierter Endpunkt	23/56/41.1	11/47/23.4	17/51/33.3	20/56/35.7	0.365
ACM	9/54/16.7	9/46/19.6	11/50/22.0	12/55/21.8	0.924
HFH	17/56/30.4	6/47/24.0	11/51/18.0	15/56/40.4	0.177
	CI 1. Quartil	CI 2. Quartil	CI 3. Quartil	CI 4. Quartil	
Kombinierter Endpunkt	21/50/42.0	21/63/33.3	15/42/35.7	13/51/25.5	0.458
ACM	14/49/28.6	12/59/20.3	8/42/19.0	6/51/11.8	0.261
HFH	17/50/34.0	10/63/15.9	12/42/28.6	10/51/19.6	0.198
	SVI 1. Quartil	SVI 2. Quartil	SVI 3. Quartil	SVI 4. Quartil	
Kombinierter Endpunkt	19/52/36.0	21/53/38.5	14/51/27.5	16/50/32.0	0.637
ACM	12/50/24.0	12/51/23.5	8/51/15.7	8/49/16.3	0.630
HFH	13/52/25.0	15/53/28.3	9/51/17.6	12/50/24.0	0.669

* ACM = Gesamtmortalität; HFH = Hospitalisierung bei dekompensierter Herzinsuffizienz.

mPAP Q1 <24, mPAP Q2 ≥24 <30, mPAP Q3 ≥30 <37, mPAP Q4 ≥ 37 mmHg

PAPsys Q1 <39, PAPsys Q2 ≥39 <48, PAPsys Q3 ≥48 <59.5, PAPsys Q4 ≥ 59.5 mmHg

PAPdia Q1 <11, PAPdia Q2 ≥11 <17, PAPdia Q3 ≥17 <22, PAPdia Q4 ≥ 22 mmHg

PAWP Q1 <12, PAWP Q2 ≥12 <18, PAWP Q3 ≥18 <25, PAWP Q4 ≥ 25 mmHg

a-Welle Q1 <15, a-Welle Q2 ≥15 <28, a-Welle Q3 ≥22 <28, a-Welle Q4 ≥ 28 mmHg

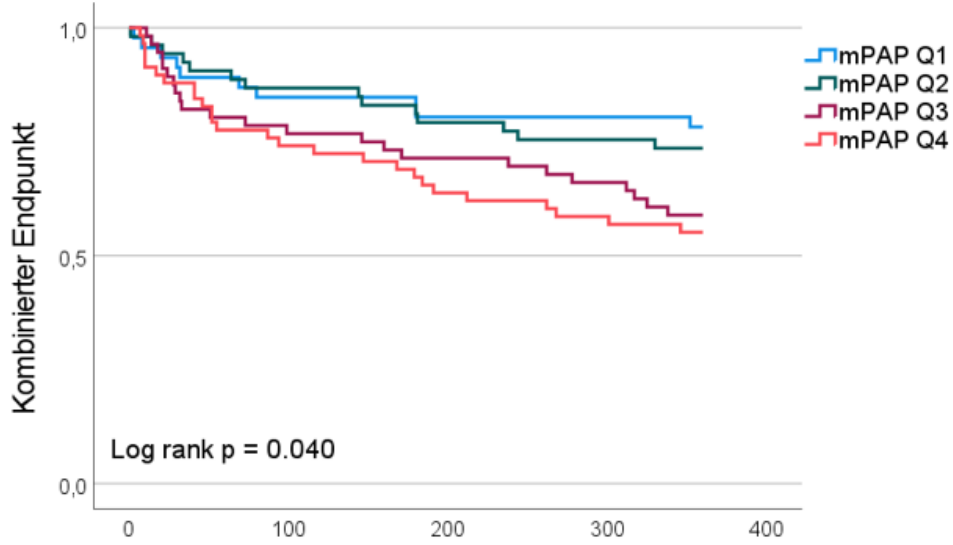
v-Welle Q1 <17, v-Welle Q2 ≥17 <26, v-Welle Q3 ≥26 <36, v-Welle Q4 ≥ 36 mmHg

PVR Q1 <1.8, PVR Q2 ≥1.8 <2.7, PVR Q3 ≥2.7 <4.3, PVR Q4 ≥ 4.3 WU

TPG Q1 <8.8, TPG Q2 ≥8.8 <12, TPG Q3 ≥12 <16, TPG Q4 ≥ 16 mmHg

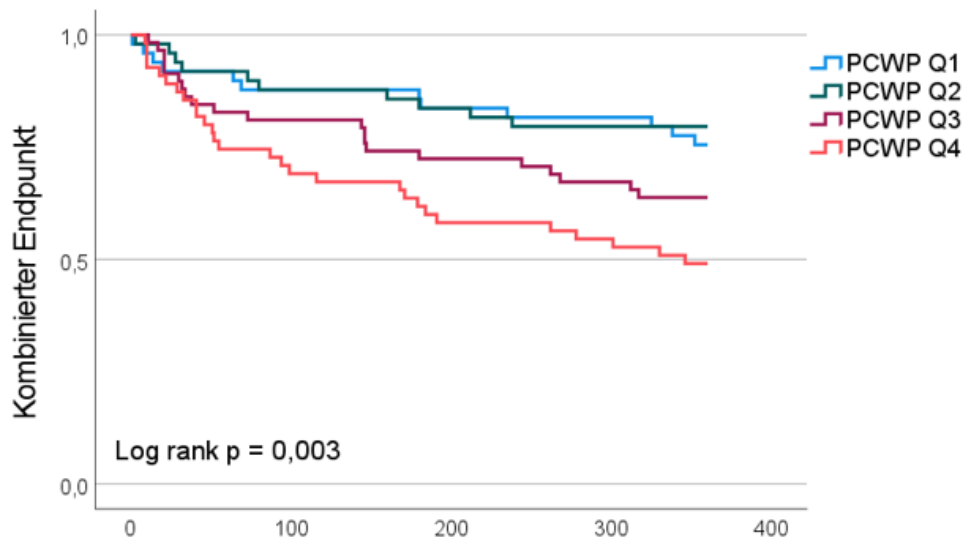
CI Q1 <1.8, CI Q2 ≥1.8 <2.2, CI Q3 ≥2.2 <2.8, CI Q4 ≥ 2.8 l/min/m²

SVI Q1 <23.7, SVI Q2 ≥23.7 <31.3, SVI Q3 ≥31.3 <41.8, SVI Q4 ≥41.8 ml/m²



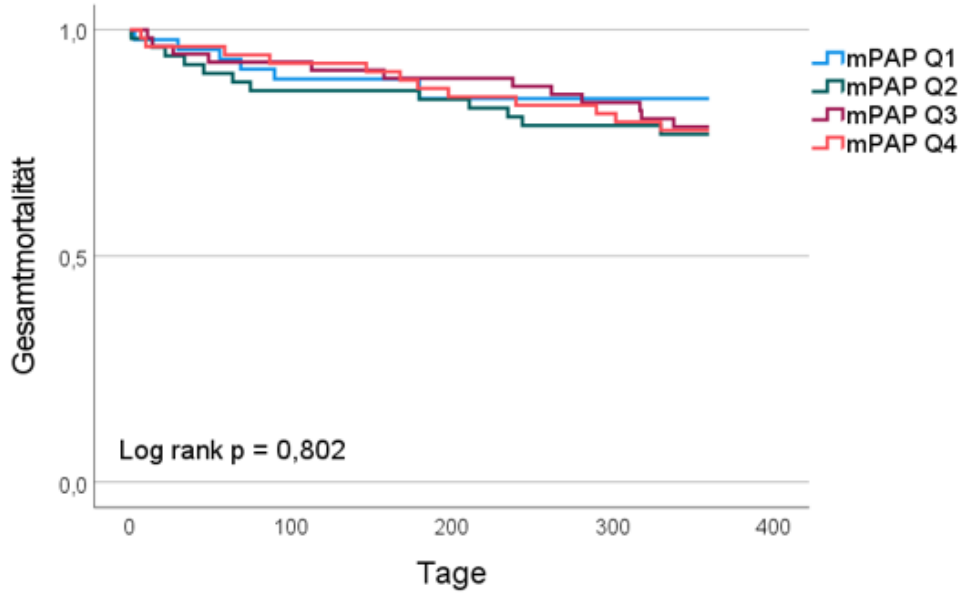
A

Tage			
45	39	37	37
52	46	42	40
55	43	40	37
57	43	37	34



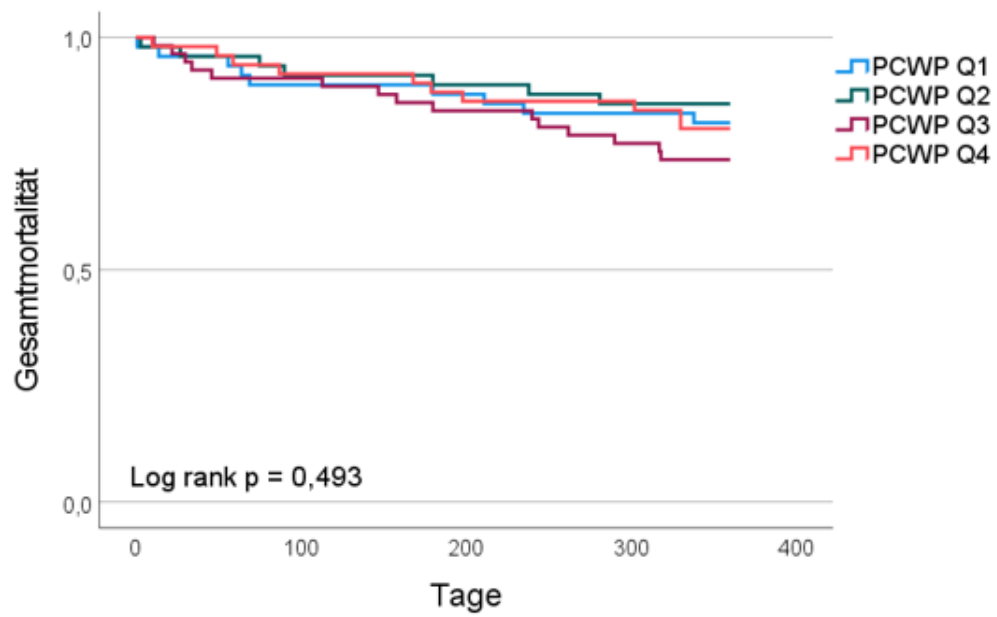
B

49	43	41	40
49	43	41	39
58	43	40	37
55	43	37	34



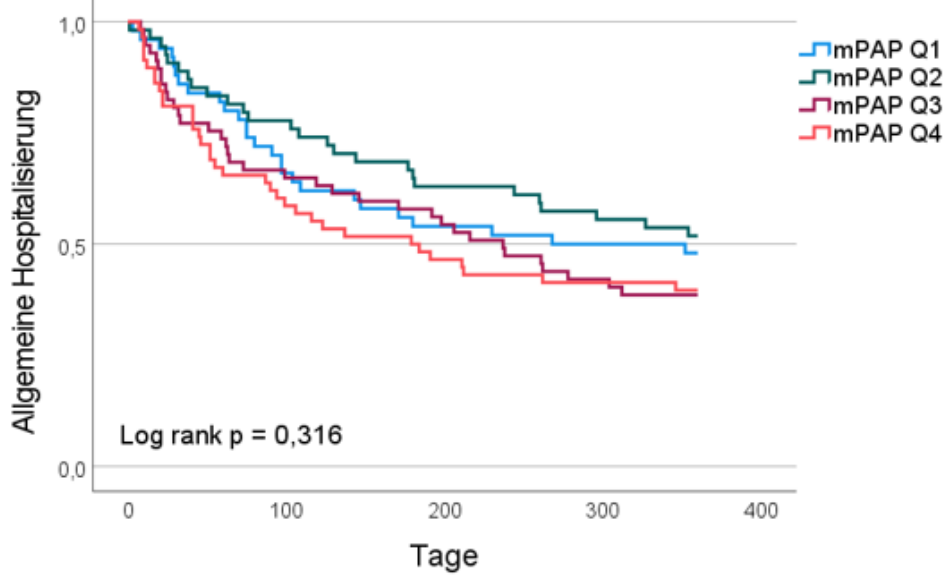
46	41	39	39
52	45	44	41
56	52	50	47
54	50	46	44

C



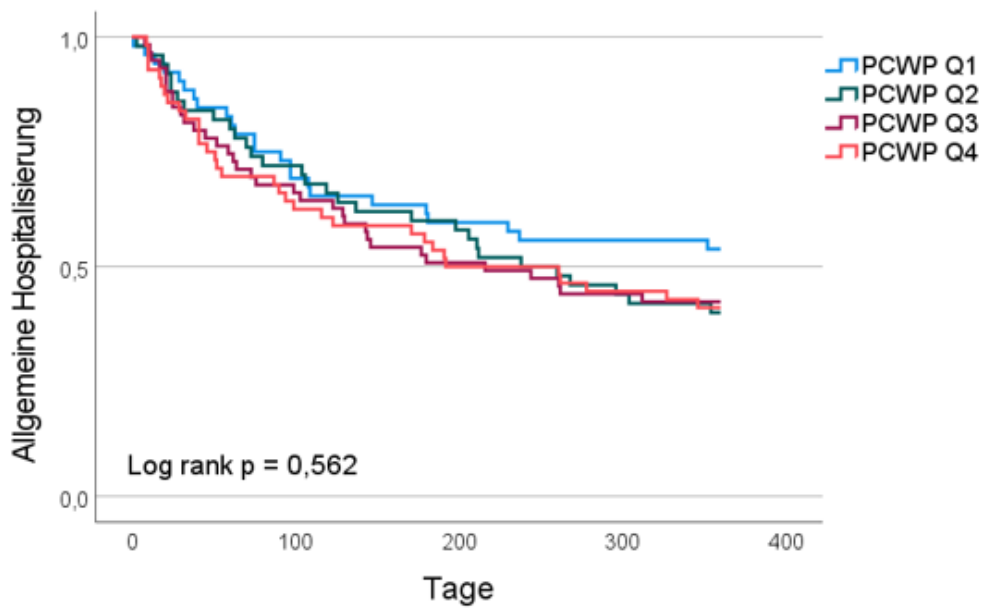
49	44	43	41
49	45	44	42
57	52	48	44
51	47	44	44

D



E

50	33	27	25
54	42	34	30
57	37	31	24
58	34	27	24



F

52	36	31	29
50	36	29	22
59	39	30	26
56	35	28	25

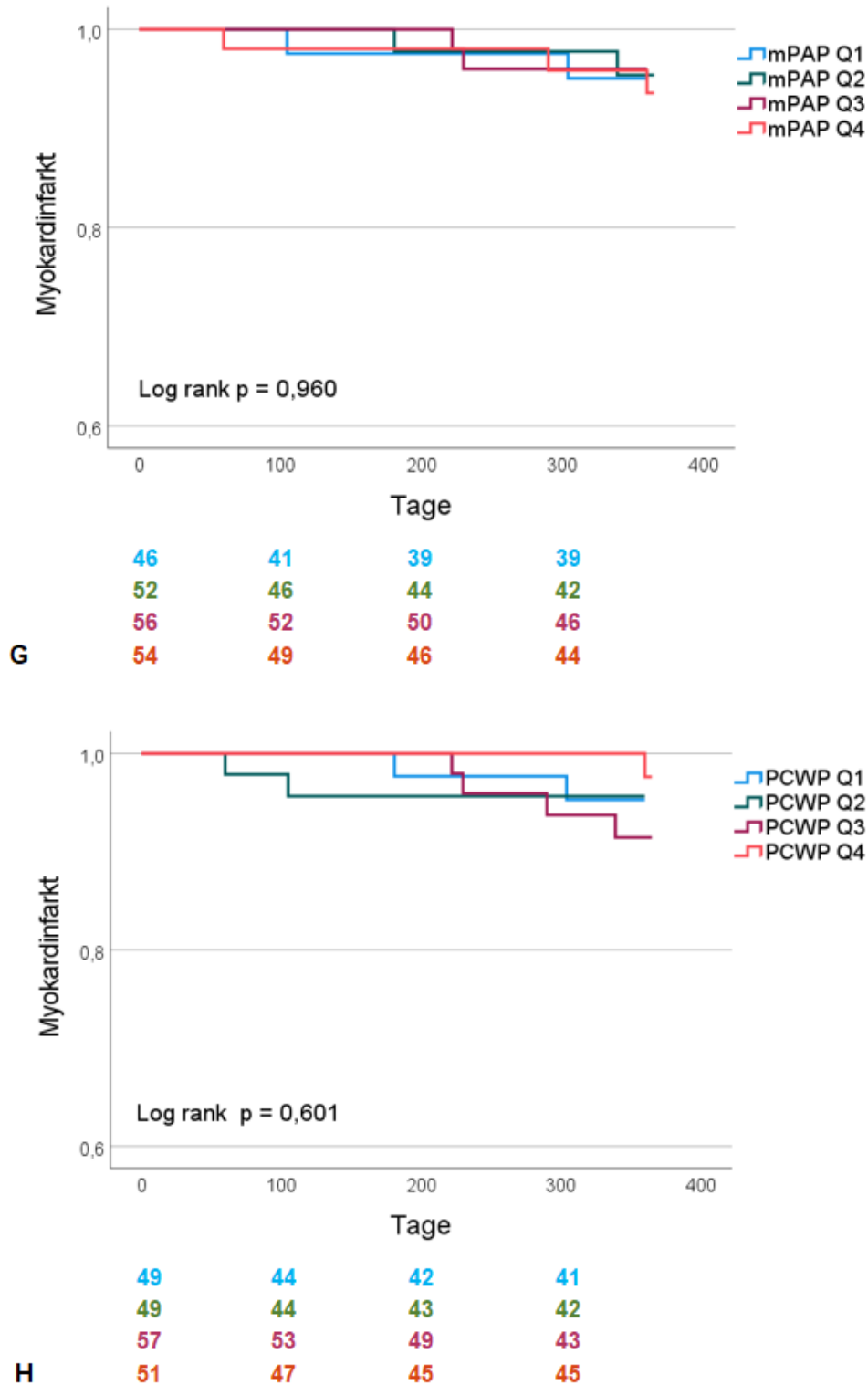
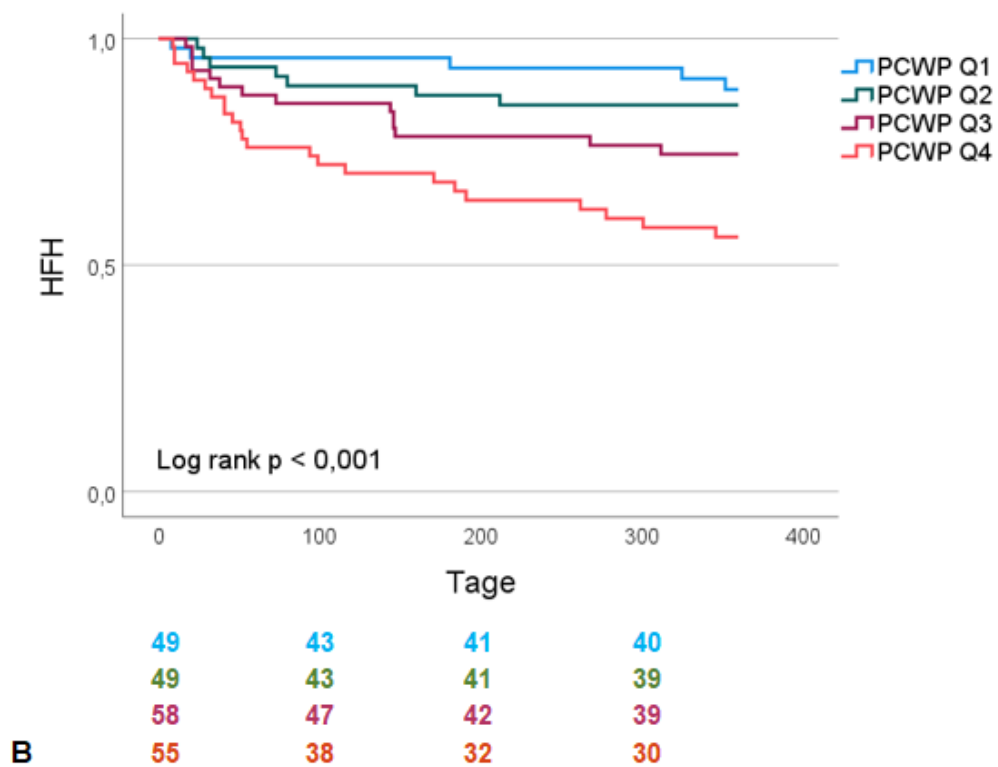
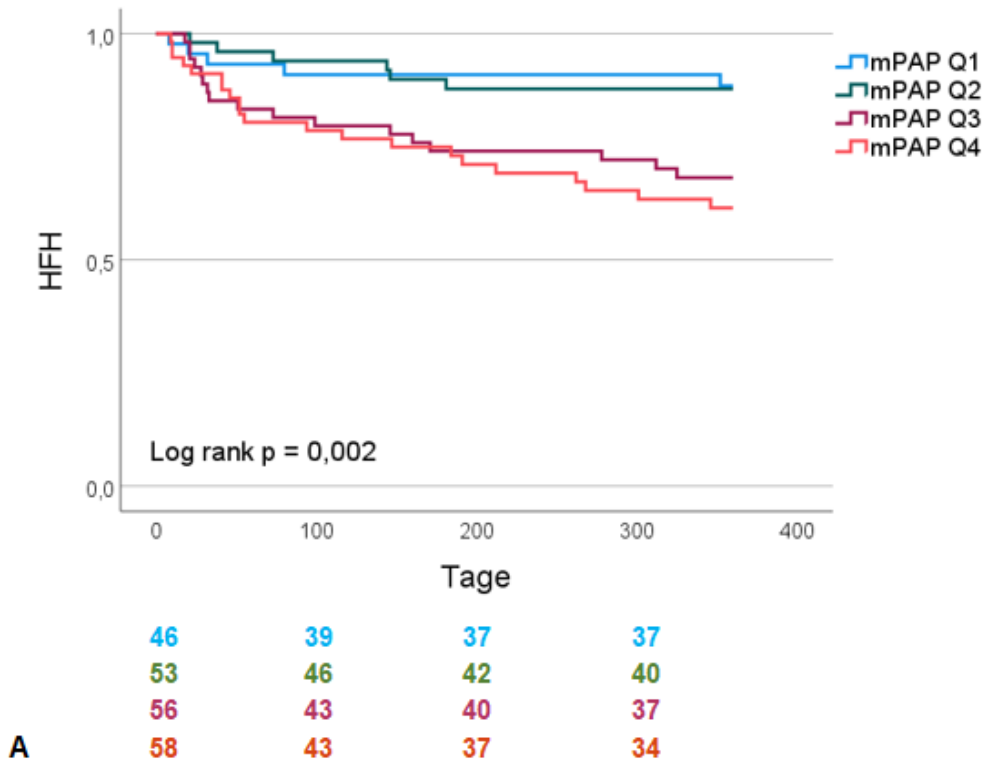


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität und/oder herzinsuffizienzbedingte Rehospitalisierung) (A, B), die Gesamtmortalität (C, D), die allgemeine Hospitalisierung (E, F) und den Endpunkt Myokardinfarkt (G, H) stratifiziert nach mPAP und PAWP zu Studienbeginn. [75]



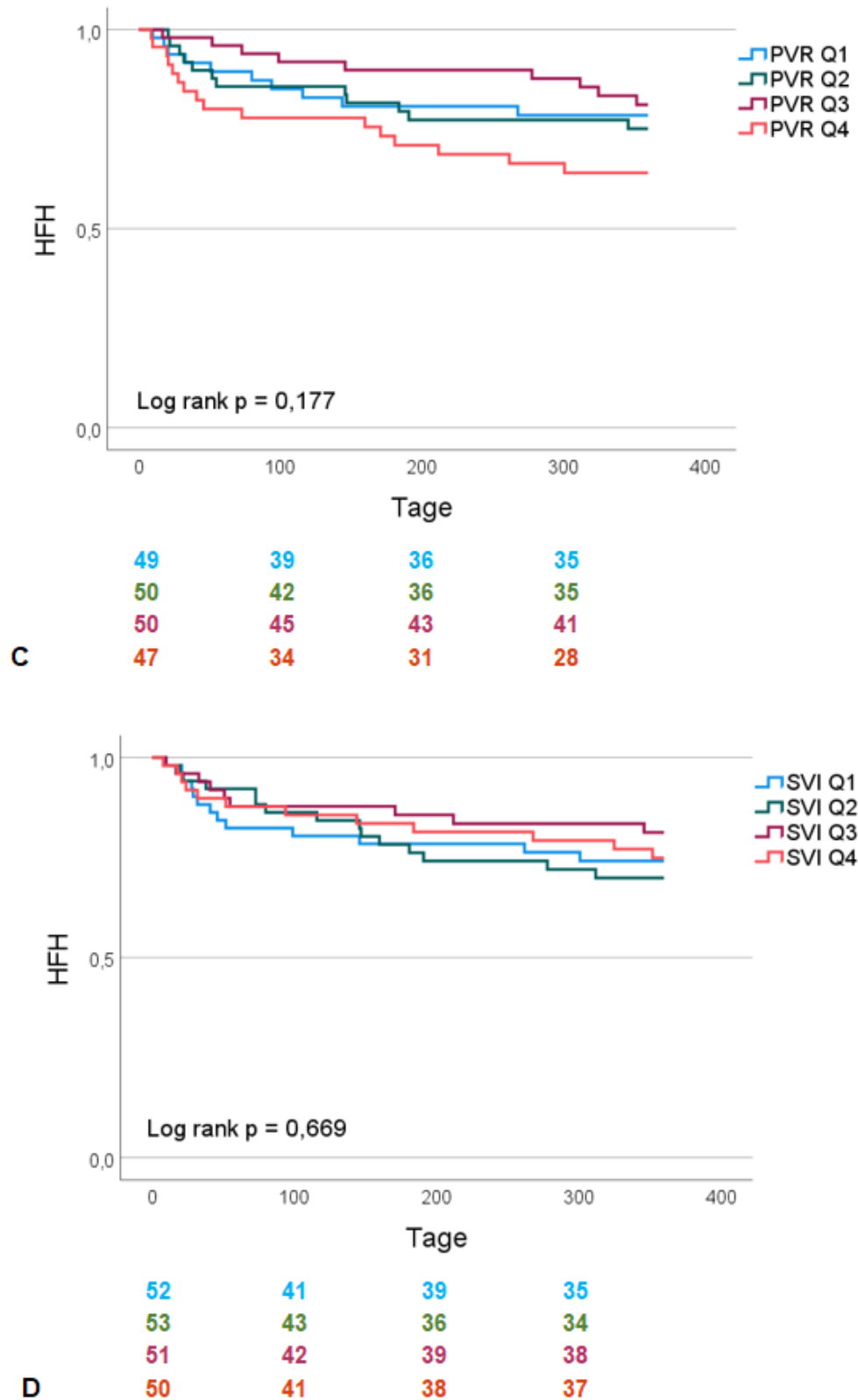


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für herzinsuffizienzbedingte Rehospitalisierung stratifiziert nach mPAP (A), PAWP (B), PVR (C) bzw. SVI (D) zu Studienbeginn. [75]

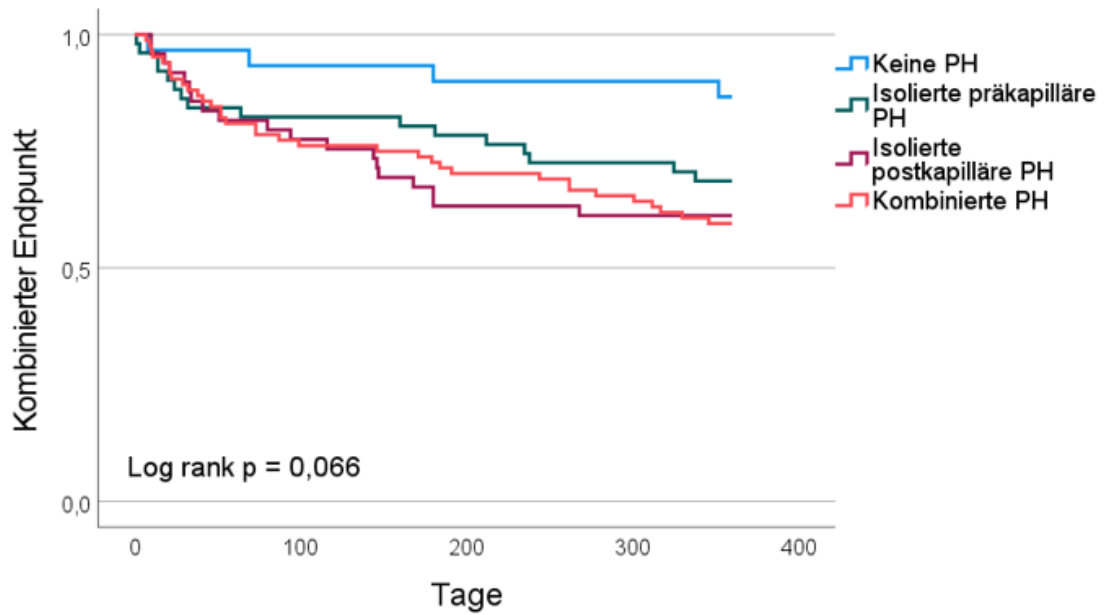
Tabelle 5: Cox-Regressionsanalysen mit Vorwärtsvariablenauswahl, welches die unabhängige Assoziation von PAWP mit dem kombinierten Endpunkt und HFH nach Anjustierung für Kovariaten zeigen. [75]

Variabel	HR (95% CI)	p (Kombinierter Endpunkt)
Hb	0.81 (0.71-0.92)	0.001
CRT	1.93 (1.09-3.43)	0.025
PAWP Quartile	1.31 (1.04-1.64)	0.022
Variabel	HR (95% CI)	p (HFH)
PAWP Quartile	1.75 (1.31-2.33)	<0.001

Inkludierte Variablen: Alter, CMP, CRT, Hb, Kreatinin, MI, AS, TI, LVEF, mPAP, PAPsys, PAPdia, PAWP, a-Welle and v-Welle

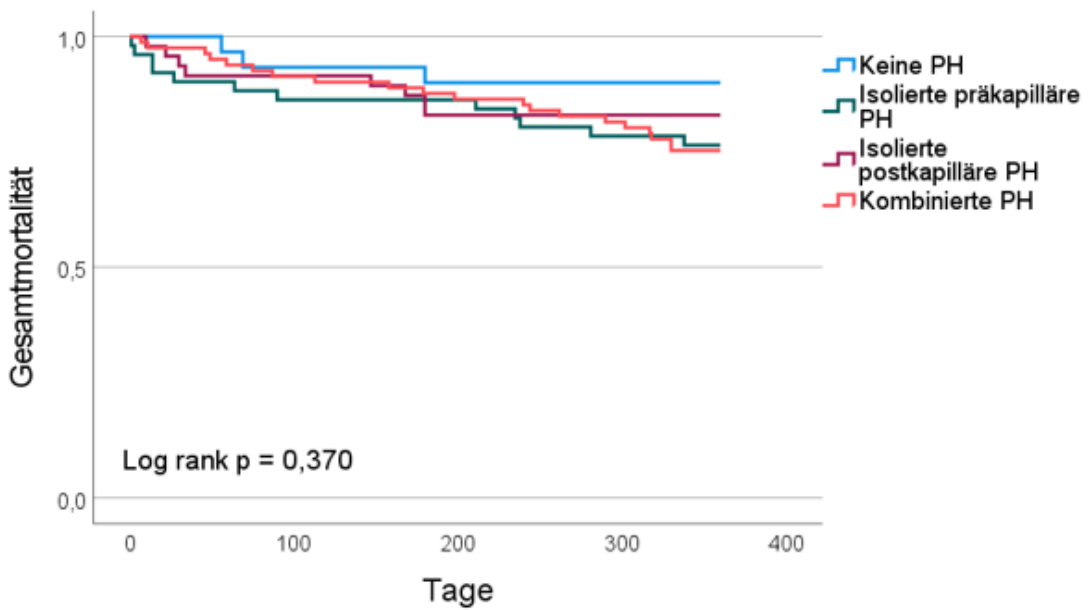
3.4. Klassifizierung der pulmonalen Hypertonie

205 Patienten litten an einer pulmonalen Hypertonie (85,8 %). Davon hatten 59 Patienten (28,8 %) eine präkapilläre PH, 53 (25,9 %) eine isoliert postkapilläre PH und 91 (44,4 %) eine kombiniert prä- und postkapilläre PH. Während der Nachbeobachtungsphase wurden innerhalb dieser Subgruppen festgestellt, dass eine Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz bei Patienten mit postkapillärer oder kombinierter PH signifikant häufiger war. (Abbildung 13) Insgesamt wurde lediglich zwei Patienten ohne PH (6,7 %) und acht Patienten mit präkapillärer PH (15,7 %), während 13 Patienten mit IpcPH (26,5 %) und 26 Patienten mit kombinierter CpcPH (31,0 %) eingeliefert wurden. Bemerkenswert ist, dass weder PVR noch TPG mit den Ergebnissen assoziiert waren, wohingegen Parameter, die auf eine Linksherzerkrankung hindeuten, wie z. B. die v-Welle und der PAWP, dies waren. Wir vermuten daher, dass die postkapilläre Komponente der pulmonalen Hypertonie die treibende Kraft hinter dem Risiko einer wiederholten Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz ist. Es bestand keine signifikante Korrelation der Subklassifikation der pulmonalen Hypertonie mit den anderen Endpunkten (Abbildung 13; A, B, D, E).



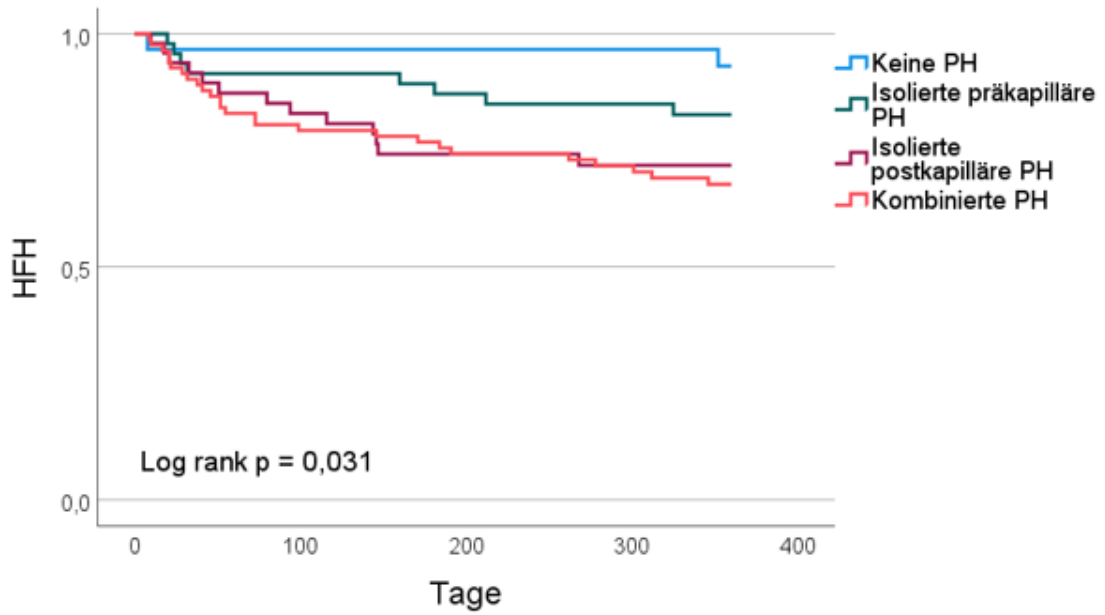
A

30	28	27	27
51	42	40	37
49	38	31	30
84	64	59	55



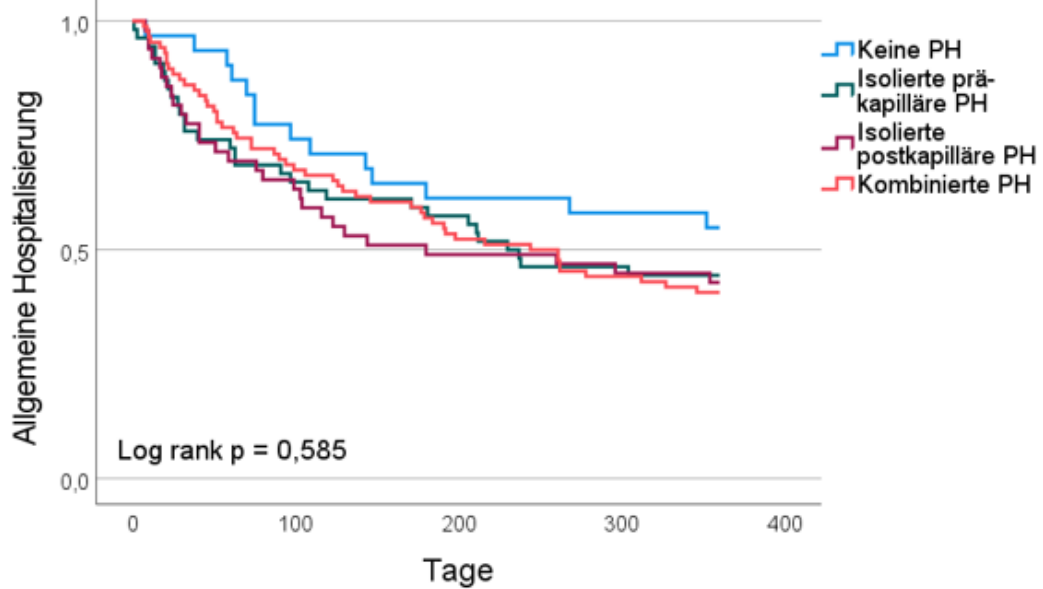
B

30	28	27	27
51	44	44	40
47	43	39	39
81	74	70	66



C

30	28	27	27
51	42	40	37
49	38	31	30
84	64	59	55



D

31	23	19	18
54	35	31	25
49	31	24	22
86	58	45	38

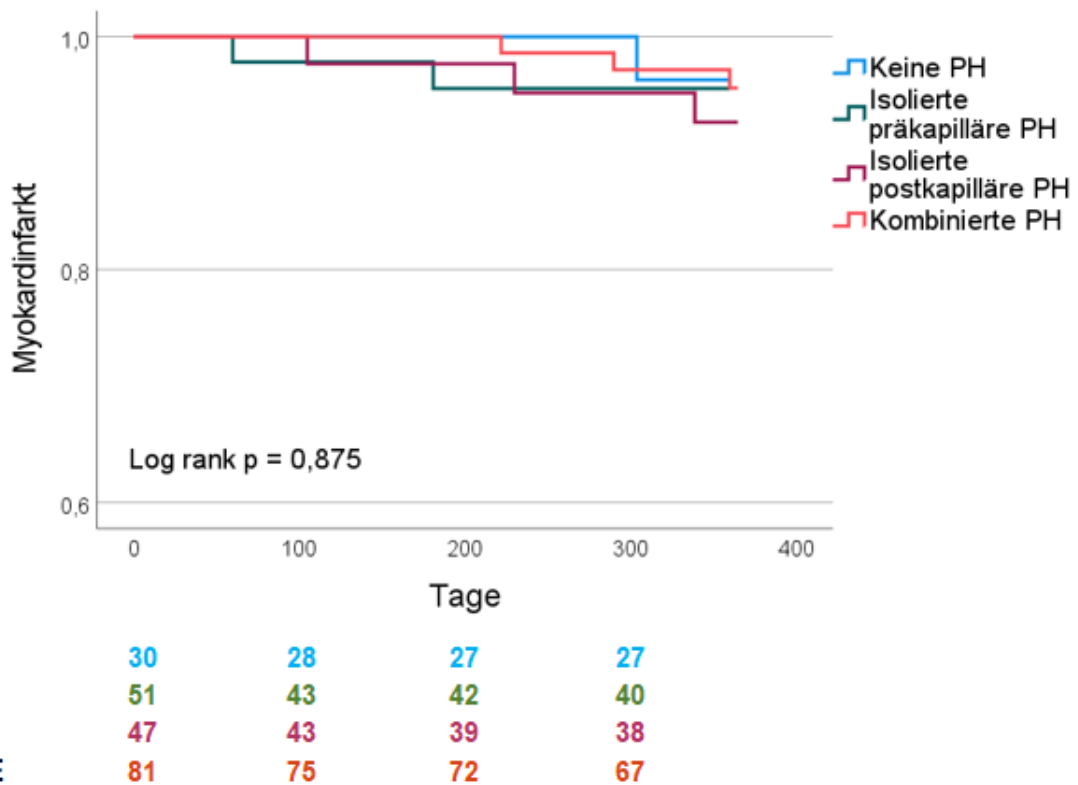


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität und/oder herzinsuffizienzbedingte Rehospitalisierung) (A), die Gesamtmortalität (B), die herzinsuffizienzbedingte Rehospitalisierung (C), die allgemeine Hospitalisierung (D) und den Endpunkt Myokardinfarkt (E) stratifiziert nach den Subklassifikationen der pulmonalen Hypertonie zu Studienbeginn.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit ergab, dass erstens der pulmonal-arterielle Druck vor dem M-TEER weder mit dem Erfolg des Verfahrens noch mit der Verringerung der Mitralinsuffizienz nach dem Eingriff verbunden war. Zweitens war der pulmonal-arterielle Wedge-Druck bei Studienbeginn signifikant und unabhängig mit dem kombinierten Endpunkt und der herzinsuffizienzbedingten Rehospitalisierung nach M-TEER verbunden. Letztens war der pulmonal-arterielle Druck nicht mit der Gesamtmortalität assoziiert.

Frühere Studien haben gezeigt, dass ein höherer pulmonal-arterieller Druck bei Patienten, die sich einem M-TEER unterziehen, mit einer schlechteren Prognose verbunden ist als bei Patienten ohne signifikante pulmonale Hypertonie. Tigges et al. [62] untersuchten die Effizienz der MitraClip®-Therapie bei Patienten ohne, mit leichter und schwerer pulmonaler Hypertonie, welche durch den echokardiographisch erhobenen systolischen pulmonalarteriellen Druck ermittelt wurden. Ähnlich zu unseren Ergebnissen zeigten sie, dass der Erfolg des Eingriffs und die Reduzierung der MI in allen Gruppen erreicht wurden. Unsere Studie zeigte vergleichbare Ergebnisse, allerdings auf der Grundlage von invasiv gemessenen Werten. Weder der mPAP noch der PAWP vor M-TEER waren mit dem Erfolg des Eingriffs oder der Reduktion der MI unmittelbar nach der M-TEER oder nach 6 Monaten assoziiert. Dies deutet darauf hin, dass der Eingriff auch bei Patienten mit schwerer PH eine effektive Alternative darstellt.

In der Literatur wird eine Assoziation von PH mit HFH und ACM beschrieben. In der vorliegenden Studie wurde PH mit HFH, aber nicht mit ACM in Verbindung gebracht, was widersprüchlich zu sein scheint. Dies kann jedoch durch verschiedene Gründe erklärt werden. In erster Linie könnte eine längere Nachbeobachtungszeit als 360 Tage zu Unterschieden bei der ACM geführt haben. Diese Hypothese wird durch andere Studien auf diesem Gebiet gestützt. Matsumoto et al. zeigten bei einer kleineren Studienpopulation als die vorliegende Arbeit, einen signifikanten Unterschied in der ACM stratifiziert nach PH. Allerdings war der signifikante Unterschied erst nach 720 Tagen und noch nicht 360 Tagen Nachbeobachtungszeit zu sehen [63]. In einer Substudie der

COAPT-Studie betrug die Nachbeobachtungszeit für ACM ebenfalls 24 Monate. Die Unterschiede in Bezug auf die ACM, die nach PAPsys stratifiziert wurden, waren nach 24 Monaten Nachbeobachtung am stärksten ausgeprägt, auch wenn nach 12 Monaten bereits eine Tendenz erkennbar waren. Interessanterweise unterschied sich die Rate der Hospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss nicht zwischen Patienten mit einem hohen PAPsys-Wert > 50 mmHg und einem niedrigeren PAPsys-Wert < 50 mmHg, gemessen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses [64]. Tehrani et al. konnten in einer 12-monatigen Nachbeobachtung einen Zusammenhang zwischen einem unmittelbaren Anstieg des mPAP nach M-TEER und HFH, aber nicht ACM nachweisen. Auch hier war die Stichprobengröße klein [76]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Masiero et. al in einer kürzlich veröffentlichten Studie. In einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 681 Tagen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertonie und der ACM bei einer aber ebenfalls sehr kleinen Studienkohorte von 71 Patienten in einem 10-Jahres-Zeitraum. Hier wurde ein Cutoff von mPAP > 20 mmHg gewählt. Allerdings wurde keine Subanalyse hinsichtlich der Schwere der PH durchgeführt. Interessanterweise und ebenfalls im Gegensatz zu unseren Ergebnissen erwies sich der PVR als Prädiktor für unerwünschte Ereignisse selbst nach Bereinigung um Confounder. Ein erhöhter PVR geht mit der präkapillären pulmonalen Hypertonie und damit Erkrankungen, die nicht mit Linksherzerkrankungen assoziiert sind, einher und liefert damit eine mögliche Erklärung für die erhöhte Inzidenz der unerwünschten Ergebnisse mit steigendem PVR. Etwaige Komorbiditäten, die den erhöhten PVR erklären, können im Patientenkollektiv von Masiero et. al maskiert sein. Während wir zeigen konnten, dass der PAWP, als Parameter, der auf eine Linksherzerkrankung hindeutet, signifikant und unabhängig mit dem kombinierten Endpunkt und der HFH assoziiert ist. Ein mögliches Selektionsbias im Patientenkollektiv von Masiero et. al könnte durch die Auswahl der Patienten, die eine vorherige Rechtsherzkatheteruntersuchung erhielten, entstanden sein. Diese wurde nur bei 71 von insgesamt 152 Patienten, die in dem genannten 10-Jahre-Zeitraum einen M-TEER erhielten, durchgeführt. [77]

Andererseits konnten Tigges et al. eine Korrelation des PAPsys mit ACM, aber nicht mit der Rehospitalisierung darstellen [62]. In einer großen retrospektiven Analyse von Al-Bawardy et al. wurde eindeutig ein Zusammenhang zwischen erhöhtem pulmonalem Arteriendruck und HFH sowie ACM nachgewiesen. Im Vergleich zu der vorliegenden Studienkohorte, waren die Patienten bei Al-Bawardy tendenziell älter und litten häufiger an einer primären MI. In meiner Kohorte waren signifikant mehr Patienten mit höherem mPAP, gemessen vor M-TEER, mit einer kardialen Resynchronisationstherapie versorgt als Patienten mit niedrigerem mPAP, was einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte. In der Studie von Al-Bawardy et al. sind keine Informationen zur Häufigkeit des CRTs verfügbar. Bemerkenswert ist, dass über 4000 Patienten in diese Analyse eingeschlossen wurden, was die statistische Aussagekraft deutlich erhöht [65]. Nita et al. konnte anhand einer Studienkohorten, die am selben Zentrum einen M-TEER erhielten und in zwei Gruppen unterteilt wurden (M-TEER vor 2016 und nach 2016), zeigen, dass im Vergleich zu der vor 2016 behandelten Kohorte, die Patienten die danach behandelt wurden eine signifikant niedrigere 3-Jahres-Gesamtmortalität aufwiesen. Eine schwere PH, definiert als PAPsys > 60 mmHg, war nur bei Patienten, die vor 2016 behandelt wurden ein Prädiktor der Langzeitmortalität. Während bei Eingriffen, die nach 2016 erfolgten, keine Korrelation mehr festgestellt werden konnte. [78] Unsere Studienkohorte fällt ebenfalls in den ersten Zeitraum bis 2016, allerdings ist auch hier die Nachbeobachtungszeit länger als in unserer Analyse und der alleinige Fokus auf den PAPsys entspricht einer unvollständigen Evaluation der PH und etwaiger zugrundeliegender ursächlicher Komorbiditäten. Der echokardiographisch bestimmte Cut-off von > 60 mmHg erscheint zudem relativ hoch. Nita et al. nehmen an, dass Patienten mittlerweile zu einem früheren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf behandelt werden und dadurch von einem besseren Langzeitüberleben profitieren als Patienten, die zu Beginn der M-TEER-Ära therapiert wurden. [78]

Mehrere Studien zeigen, dass PH bei Linksherzerkrankungen mit ACM assoziiert ist, wobei Patienten, die aufgrund von HF hospitalisiert wurden, eine deutlich höhere Sterblichkeitsrate aufweisen als Patienten, die nie hospitalisiert wurden.

Zum Teil weisen diese Studien einen Nachbeobachtungszeitraum von weit mehr als 12 Monate auf und sind jedoch veraltet, da neuere therapeutische Strategien zur Behandlung der Herzinsuffizienz (z. B. CRT, modernste Medikamente) noch nicht verfügbar waren. [79-81]. Cappola et al. stellen beispielsweise fest, dass bei Patienten mit einer Myokarditis der pulmonalarterielle Mitteldruck eine besonders gute Vorhersage der Mortalität innerhalb eines Jahres ermöglicht, während der prognostische Wert des mPAP bei anderen Kardiomyopathien viel geringer ist [80]. Vergleicht man die aktuelle Studie mit wegweisenden Studien zur Herzinsuffizienz wie der DAPA-HF-Studie [82], so zeigt sich, dass die Auswirkungen auf die HFH insbesondere bei einer Nachbeobachtungszeit von 360 Tagen viel ausgeprägter sind als die Auswirkungen auf die ACM. Auch hier betrug die Nachbeobachtungszeit 24 Monate. In einer großen internationalen Kohorte von Patienten, die wegen HF hospitalisiert wurden, war eine frühere HF-Hospitalisierung in unbereinigten und teilweise bereinigten Analysen mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert, jedoch nicht unabhängig mit der 180-Tage-Mortalität nach Bereinigung um Patientenmerkmale. In dieser Studie betrug die 180-Tage-Mortalität 11,9 % bei Patienten ohne vorherige HFH gegenüber 15,5 % bei Patienten mit vorheriger HFH. Daher vermuten wir, dass die Kombination aus einer begrenzten Nachbeobachtungszeit, einer mäßigen Stichprobengröße und dem Stand der Technik der Therapie der Schlüsselfaktor dafür ist, dass PH und HFH im aktuellen Kollektiv nicht mit ACM assoziiert sind.

Wir konnten zeigen, dass der PAWP vor M-TEER, auch nach Anpassung für Kovariaten, unabhängig mit dem kombinierten Endpunkt und der rezidivierenden HFH assoziiert war. In dieser Analyse war der PAWP vor M-TEER der stärkste Prädiktor für HFH, was wir als neuartig und als eine Stärke unserer aktuellen Untersuchung betrachten. Eine kürzlich publizierte Studie von Ubben et. al zeigte ebenfalls eine Korrelation der Gesamtmortalität mit der Höhe des PAWP. Weitere Untersuchungen zum Einfluss auf andere Endpunkte, wie HFH, bleiben dieser Studie allerdings fern. Etwaige zugrundeliegende Komorbiditäten könnten auch in der Kohorte von Ubben et. al demaskiert sein, da auch hier ein höherer PVR ein Prädiktor der ACM zu sein scheint. [66]

Die meisten früheren Studien definierten die pulmonale Hypertonie auf der Grundlage des systolischen PAP, welcher in der transthorakalen Echokardiographie erhoben wurde. Der Cut-off, der zur Definition einer pulmonalen Hypertonie gewählt wurde, wurde in jeder Studie unterschiedlich definiert, was einen Vergleich erschwert. [63, 64, 78] Zudem entspricht der reine Fokus auf den PAPs einer unvollständigen Evaluation des hämodynamischen Status des einzelnen Patienten. In unserer retrospektiven Studie wurde versucht, diese Limitation zu überwinden, indem nur Patienten mit einer Rechtsherzkatheteruntersuchung vor M-TEER eingeschlossen wurden. Auf diese Weise können wir genauere Informationen zur pulmonalen Hypertonie liefern als echokardiografische Messungen, die durch die Bildqualität oder das Vorhandensein einer Trikuspidalklappeninsuffizienz verzerrt sein können. Darüber hinaus können die Auswirkungen der postkapillären pulmonalen Hypertonie auf die Prognose beurteilt werden, was bei echokardiographischen Messungen kaum möglich ist. Wie bereits erwähnt zeigen einige Studien eine Korrelation des pulmonalen vaskulären Widerstands mit der Gesamtmortalität ohne auf die möglichen ursächlichen Komorbiditäten einzugehen, die einem erhöhtem PVR zugrunde liegen können. [66, 77]

Umgekehrt konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Patienten mit vorbestehender pulmonaler Hypertonie und hochgradiger Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz von einem M-TEER profitieren können. Es zeigte sich eine rasche Verbesserung der rechtsseitigen Hämodynamik mit Reduktion des systolischen Pulmonalarteriendruckes, eine gebesserte rechtsventrikuläre Funktion, eine signifikante Reduktion der Trikuspidalklappeninsuffizienz, sowie einen Anstieg der Schlagvolumen- und Herzindizes. [83-85]. In Verbindung mit den vorliegenden Daten dieser Arbeit können wir annehmen, dass der M-TEER bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie trotzdem sicher und effektiv durchzuführen ist und sogar möglicherweise einen positiven Effekt auf den pulmonalarteriellen Druck haben kann. Dies wird unterstützt durch die Arbeit von Nita et. al. [78] In der vorliegenden Arbeit wurde die Rechtsherzfunktion und Trikuspidalklappeninsuffizienz nach M-TEER nicht explizit untersucht. Dies sollte bei zukünftigen Analysen allerdings analysiert werden. Insbesondere konnte in

weiteren Publikation gezeigt werden, dass die Trikuspidalklappeninsuffizienz ein unabhängiger Prädiktor der ACM zu sein scheint. [78, 86] Allerdings ist die Studienlage im Bezug auf die Relevanz einer gleichzeitig bestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz noch diskrepant [87] und bedarf weiterer Forschung, insbesondere der Zusammenhang der PH und der Schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz.

In einer großen, kürzlich publizierten Metaanalyse wurden zehn Studien mit insgesamt ca. 28.000 Patientenfälle, die einen M-TEER erhielten, untersucht. [88] Fünf von zehn Studien konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der PH und HFH feststellen, wie dies auch bei uns der Fall war. Ebenfalls konnte eine Assoziation der Schwere der PH mit ACM und kardiogener Tod nach 30 Tagen und zwei Jahren dargestellt werden. In einer Subgruppenanalyse der sehr heterogenen Indikatoren der Ergebnisse kamen Wei et. al zu dem Schluss, dass die Heterogenität vor allem auf die verschiedenen PH-Messmethoden, die PH-Diagnosekriterien und den PH-Schweregrad zurückzuführen ist. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kam eine zweite große Metaanalyse, wobei in dieser Analyse die Bewertung der Auswirkungen der PH auf Langzeitergebnisse nur mit Vorsicht genossen wird. [89] Daher ist es wichtig geeignete Vorbereitungs- und Behandlungsstrategien für Patienten mit MI und gleichzeitig bestehender PH zu entwickeln, um ihre Prognose zu verbessern. [88]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der pulmonalarterielle Verschlussdruck vor dem Mitralklappeneingriff ein wertvoller Parameter zur Identifizierung von Patienten mit hohem HFH-Risiko, auch nach erfolgreicher M-TEER, sein könnte. Patienten mit einem hohen pulmonal-arteriellen Wedgedruck vor der M-TEER könnten von einer intensiveren Anbindung und einer strengeren medizinischen Überwachung nach dem Eingriff profitieren, um erneute Krankenhauseinweisung zu vermeiden. Es sind allerdings weitere prospektive Studien erforderlich, um die Ergebnisse zu validieren und festzustellen, ob ein früherer Eingriff die klinischen Ergebnisse verbessert. Ebenfalls ist ein längerer Beobachtungszeitraum von mehr als einem Jahr notwendig, um die Assoziation

der PH mit ACM nach M-TEER zu reevaluieren, die in mehreren Studien gezeigt werden konnte. [62, 63, 65, 66]

4.1. Limitationen

Die vorliegende Studie weist mehrere Einschränkungen auf. Erstens handelt es sich um eine retrospektive Studie und damit anfällig für Verzerrungen und Fehlinterpretationen. Zweitens ist die Zahl der eingeschlossenen Patienten gering und in einem Zentrum rekrutiert worden. Drittens war das Studienkollektiv recht heterogen und bestand aus Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie sowie primärer und sekundärer MI oder einer Kombination aus beidem. Allerdings spiegelt dies auch eine "reale" Situation wider. Viertens umfasst unsere Studie keine prospektive Validierungskohorte. Fünftens ging eine beträchtliche Anzahl von Patienten für eine Nachuntersuchung verloren. Letztens ist eine wesentliche Einschränkung unvollständige Daten zur PVR. Allerdings erbrachte eine Analyse der Patienten mit verfügbaren PVR-Daten keine wesentlich anderen Ergebnisse.

5. Zusammenfassung

Insgesamt wird in der Literatur ein schlechteres langfristiges Outcome bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und interventioneller Mitralklappenrekonstruktion beschrieben. So zeigen einige Studien, dass in den ersten 30 Tagen nach M-TEER das Risiko für eine schwere Komplikation (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) und Mortalität vergleichbar ist. Nach einem Jahr postinterventionell zeichnete sich jedoch ein signifikanter Anstieg der Mortalität, der Myokardinfarkte und Schlaganfälle in Patienten mit fortgeschrittener pulmonaler Hypertonie ab. Nichtsdestotrotz zeigt sich, dass der MitraClip® im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie auch bei pulmonaler Hypertonie hinsichtlich der Mortalität nach 24 Monaten und der Re-Hospitalisierung überlegen ist

Am Uniklinikum Tübingen werden seit 2010 MitraClip®, auch bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie, durchgeführt. In dieser Studie wurden 239 Patienten mit symptomatischer höhergradiger MI (Grades II+), die eine M-TEER erhielten, eingeschlossen. Bei allen Patienten wurden präinterventionell umfangreiche invasive hämodynamische Messungen mittels Rechtsherzkatheter durchgeführt. mPAP und PAWP, gemessen vor M-TEER, waren weder mit dem Erfolg des Verfahrens, der sofortigen Verringerung der MI noch mit der verbleibenden MI nach sechs Monaten assoziiert. Der kombinierte Endpunkt (Gesamt mortalität (ACM) und/oder herzinsuffizienzbedingte Rehospitalisierung (HFH)) und die HFH unterschieden sich nach M-TEER signifikant, wenn sie nach mPAP, PAWP, PAPdia, a-Welle und v-Welle stratifiziert wurden. ACM war nicht mit den oben genannten Parametern assoziiert. Weder PVR, TPG, CI noch SVI waren mit dem kombinierten Endpunkt oder HFH assoziiert. In multivariablen Analysen war der PAWP unabhängig mit dem zusammengesetzten Ergebnis und der HFH assoziiert. PVR und SVI wurden nicht mit den Ergebnissen in Verbindung gebracht.

Zusammenfassend war der PAWP, gemessen vor M-TEER, signifikant und unabhängig mit HFH assoziiert und könnte als wertvoller Parameter zur Identifizierung von Patienten mit hohem HFH-Risiko nach M-TEER dienen. Der

pulmonal-arterielle Druck vor der M-TEER hatte keinen Einfluss auf die ACM und den Erfolg des Verfahrens. Wir postulieren daher, dass die postkapillare Komponente der PH als treibende Kraft hinter dem HFH-Risiko dient.

6. Literaturverzeichnis

1. Douedi, S. and H. Douedi, *Mitral Regurgitation*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
2. Mirabel, M., et al., *What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?* *Eur Heart J*, 2007. **28**(11): p. 1358-65.
3. J, B., et al., *Basislehrbuch Innere Medizin*. Vol. 6. Auflage. 2006: Elsevier.
4. Tang, G.H., et al., *Transcatheter mitral valve replacement: design implications, potential pitfalls and outcomes assessment*. *Cardiol Rev*, 2015. **23**(6): p. 290-6.
5. Nyman, C.B., et al., *Transcatheter Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Clip*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018. **31**(4): p. 434-453.
6. Carpentier, A., D.H. Adams, and F. Filsoufi, *Carpentier's Reconstructive Valve Surgery*. 1. Edition ed. 2010: Saunders.
7. Silbiger, J.J. and R. Bazaz, *Contemporary insights into the functional anatomy of the mitral valve*. *Am Heart J*, 2009. **158**(6): p. 887-95.
8. D., K., et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19. Auflage ed. 2015: Mc Graw Hill Education.
9. Schlant, R., et al., *Hurst's The Heart*, ed. Auflage. Vol. . 1994: Mac Graw Hill.
10. HR., Z. and B. G., *HerzAkutMedizin. Ein Manual für die kardiologische, herzchirurgische, anästhesiologische und internistische Praxis*. 2. Auflage ed. 2006, Darmstadt: Steinkopff Darmstadt.
11. Watanabe, N., *Acute mitral regurgitation*. *Heart*, 2019. **105**(9): p. 671-677.
12. Pfannmüller, B. and M.A. Borger, *Mitralklappeninsuffizienz: Warum und wann operiert werden sollte*. *Dtsch Arztebl International*, 2018. **115**(13): p. -4-.
13. Enriquez-Sarano, M., C.W. Akins, and A. Vahanian, *Mitral regurgitation*. *Lancet*, 2009. **373**(9672): p. 1382-94.
14. Schaefer, A., *Sekundär-funktionelle Mitralinsuffizienz bei Herzinsuffizienz: Tabletten oder Messer?* *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*, 2009. **34**(2): p. 118-123.
15. Lapp, H. and K. I., *Das Herzkatheterbuch (2014) Diagnostische und interventionelle Katheterindikation*. . 4. Auflage ed. 2014: Thieme.
16. Yared, K., K.M. Lam, and J. Hung, *The use of exercise echocardiography in the evaluation of mitral regurgitation*. *Curr Cardiol Rev*, 2009. **5**(4): p. 312-22.
17. Herold, G., *Innere Medizin 2019*. 2018 ed. 2019: Herold, Gerd.
18. Baldus, S., et al., *Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. *Der Kardiologe* 2018. **2**: p. 128-144.
19. Monin, J.L., et al., *Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes*

- diagnostic accuracy and outcome implications.* J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(2): p. 302-9.
20. Enriquez-Sarano, M., et al., *Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography.* J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(4): p. 1129-36.
 21. Gosling, A., et al., *The Value of Dynamic Three-Dimensional Proximal Isovelocity Surface Area: Preventing Unnecessary Mitral Valve Replacement in a High-Risk Patient.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019. **33**(2): p. 566-572.
 22. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.* Eur Heart J, 2022. **43**(7): p. 561-632.
 23. Sugeng, L., L. Weinert, and R.M. Lang, *Real-time 3-dimensional color Doppler flow of mitral and tricuspid regurgitation: feasibility and initial quantitative comparison with 2-dimensional methods.* J Am Soc Echocardiogr, 2007. **20**(9): p. 1050-7.
 24. Lancellotti, P., et al., *Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013. **14**(7): p. 611-44.
 25. Enriquez-Sarano, M., et al., *Determinants of pulmonary venous flow reversal in mitral regurgitation and its usefulness in determining the severity of regurgitation.* Am J Cardiol, 1999. **83**(4): p. 535-41.
 26. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.* Eur Heart J, 2021.
 27. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
 28. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.* Eur Heart J, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
 29. Tribouilloy, C.M., et al., *Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications.* Circulation, 1999. **99**(3): p. 400-5.
 30. Enriquez-Sarano, M., et al., *Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation.* Circulation, 1994. **90**(2): p. 830-7.
 31. Badhwar, V., et al., *Longitudinal outcome of isolated mitral repair in older patients: results from 14,604 procedures performed from 1991 to 2007.* Ann Thorac Surg, 2012. **94**(6): p. 1870-7; discussion 1877-9.
 32. Le Tourneau, T., et al., *Echocardiography predictors and prognostic value of pulmonary artery systolic pressure in chronic organic mitral regurgitation.* Heart, 2010. **96**(16): p. 1311-7.
 33. Hoffmann, G., G. Lutter, and J. Cremer, *Durability of bioprosthetic cardiac valves.* Dtsch Arztebl Int, 2008. **105**(8): p. 143-8.

34. Sidhu, P., et al., *Mechanical or bioprosthetic valves in the elderly: a 20-year comparison*. Ann Thorac Surg, 2001. **71**(5 Suppl): p. S257-60.
35. Jamieson, W.R., et al., *Carpentier-Edwards supraannular porcine bioprosthesis evaluation over 15 years*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**(6 Suppl): p. S49-52.
36. Jamieson, W.R., et al., *Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(4): p. 994-1000.
37. Praz, F., S. Windecker, and S. Kapadia, *PASCAL: A New Addition to the Armamentarium of Transcatheter Repair Systems for Mitral Leaflet Approximation*. JACC Cardiovasc Interv, 2019. **12**(14): p. 1379-1381.
38. Abbott. *MITRACLIP™ TRANSCATHETER MITRAL VALVE REPAIR. 2025* [cited 2025 01.03.2025]; Available from: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/mitraclip.html>.
39. Gaemperli, O. and R. Corti. *MitraClip for the treatment of mitral regurgitation*. 2012.
40. Frerker, C., et al., *Mitralklappeninterventionen*. Herz, 2015. **40**(5): p. 752-758.
41. Nishimura, R.A., et al., *Mitral valve disease--current management and future challenges*. Lancet, 2016. **387**(10025): p. 1324-34.
42. Stone, G.W., et al., *Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 1: clinical trial design principles: A consensus document from the mitral valve academic research consortium*. Eur Heart J, 2015. **36**(29): p. 1851-77.
43. Alsidawi, S. and M. Effat, *Peri-procedural management of anti-platelets and anticoagulation in patients undergoing MitraClip procedure*. J Thromb Thrombolysis, 2014. **38**(3): p. 416-9.
44. Boekstegers, P., et al., *Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system*. Clin Res Cardiol, 2014. **103**(2): p. 85-96.
45. Kalbacher, D., et al., *Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry*. Int J Cardiol, 2019. **277**: p. 35-41.
46. Maisano, F., et al., *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, 2013. **62**(12): p. 1052-1061.
47. Feldman, T., et al., *Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation*. N Engl J Med, 2011. **364**(15): p. 1395-406.
48. Vakil, K., et al., *Safety and efficacy of the MitraClip(R) system for severe mitral regurgitation: a systematic review*. Catheter Cardiovasc Interv, 2014. **84**(1): p. 129-36.
49. Ad, N., et al., *Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients*. Ann Thorac Surg, 2016. **102**(2): p. 573-9.

50. Nashef, S.A., et al., *EuroSCORE II*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 734-44; discussion 744-5.
51. Humbert, M., et al., *2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. Eur Heart J, 2022. **43**(38): p. 3618-3731.
52. Hoeper, M.M., et al., *A global view of pulmonary hypertension*. Lancet Respir Med, 2016. **4**(4): p. 306-22.
53. Galie, N., et al., *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2016. **37**(1): p. 67-119.
54. Galie, N., et al., *[2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]*. Kardiol Pol, 2015. **73**(12): p. 1127-206.
55. Stephan Rosenkranz, S.F., Daniel Dumitrescu, Christiana A. Eichstaedt, H. Ardeschir Ghonfrani, Christian Opitz, Heinrike Wilkens, Marius M. Hoeper, *Kommentar zu den Leitlinien (2022) der ESC/ERS zur Diagnostik und Behandlung der pulmonalen Hypertonie*. Kardiologie, 2024.
56. Hoeper, M.M., et al., *Pulmonary Hypertension*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(5): p. 73-84.
57. Sitbon, O., et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2005. **111**(23): p. 3105-11.
58. Opitz, C., *Pulmonale Hypertonie: Was ist neu?* Dtsch Arztebl International, 2017. **114**(13): p. -4-.
59. Suri, R.M., et al., *Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets*. JAMA, 2013. **310**(6): p. 609-16.
60. Singh, I., K.C. Ma, and D.A. Berlin, *Pathophysiology of Pulmonary Hypertension in Chronic Parenchymal Lung Disease*. Am J Med, 2016. **129**(4): p. 366-71.
61. Simonneau, G., et al., *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2019. **53**(1).
62. Tigges, E., et al., *Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry*. Eur J Heart Fail, 2018. **20**(3): p. 585-594.
63. Matsumoto, T., et al., *Impact of pulmonary hypertension on outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing percutaneous edge-to-edge repair*. Am J Cardiol, 2014. **114**(11): p. 1735-9.
64. Ben-Yehuda, O., et al., *Pulmonary Hypertension in Transcatheter Mitral Valve Repair for Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial*. J Am Coll Cardiol, 2020. **76**(22): p. 2595-2606.

65. Al-Bawardy, R., et al., *Association of Pulmonary Hypertension With Clinical Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair*. JAMA Cardiol, 2020. **5**(1): p. 47-56.
66. Ubben, T., et al., *Association of pulmonary hypertension with the outcome in patients undergoing edge-to-edge mitral valve repair*. Heart, 2024. **110**(11): p. 800-807.
67. Ahmed, A., et al., *In-hospital outcomes of transcatheter mitral valve repair with Mitraclip in patients with pulmonary hypertension: Insights from the National Inpatient Sample*. Catheter Cardiovasc Interv, 2019. **94**(1): p. E30-E36.
68. Grayburn, P.A. and J.D. Thomas, *Basic Principles of the Echocardiographic Evaluation of Mitral Regurgitation*. JACC Cardiovasc Imaging, 2021. **14**(4): p. 843-853.
69. Patzelt, J., et al., *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*. J Am Heart Assoc, 2019. **8**(13): p. e011366.
70. Zuern, C.S., et al., *Galectin-3 is associated with left ventricular reverse remodeling and outcome after percutaneous mitral valve repair*. Int J Cardiol, 2018. **263**: p. 104-110.
71. Stone, G.W., et al., *Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure*. N Engl J Med, 2018. **379**(24): p. 2307-2318.
72. Mizera, L., et al., *Deceleration capacity of heart rate predicts 1-year mortality in patients undergoing transcatheter edge-to-edge mitral valve repair*. Clin Cardiol, 2023. **46**(5): p. 529-534.
73. Hooper, M.M., et al., *Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D42-50.
74. Galie, N., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2009. **30**(20): p. 2493-537.
75. Jaeger, P., et al., *Impact of pulmonary hypertension on outcomes after TEER in patients suffering from mitral regurgitation*. Clin Res Cardiol, 2024.
76. Tehrani, D.M., et al., *Change in Invasively Measured Mean Pulmonary Artery Pressure After Transcatheter Mitral Valve Repair Is Associated With Heart Failure Readmission*. Cardiol Res, 2021. **12**(5): p. 302-308.
77. Masiero, G., et al., *Impact of Updated Invasive Right Ventricular and Pulmonary Hemodynamics on Long-Term Outcomes in Patients With Mitral Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair*. Am J Cardiol, 2025. **234**: p. 99-106.
78. Nita, N., et al., *Long-Term Mortality after Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair Significantly Decreased over the Last Decade: Comparison between Initial and Current Experience from the MiTra Ulm Registry*. J Clin Med, 2024. **13**(8).

79. Abramson, S.V., et al., *Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy*. Ann Intern Med, 1992. **116**(11): p. 888-95.
80. Cappola, T.P., et al., *Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk*. Circulation, 2002. **105**(14): p. 1663-8.
81. Damy, T., et al., *Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure*. Eur Heart J, 2010. **31**(18): p. 2280-90.
82. McMurray, J.J.V., K.F. Docherty, and P.S. Jhund, *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Reply*. N Engl J Med, 2020. **382**(10): p. 973.
83. Ahmed, A.S., *Auswirkungen einer interventionellen Mitralklappentherapie (Mitraclip) auf die Rechtsherzfunktion und die Trikuspidalklappeninsuffizienz*, in *Klinik für Innere Medizin und Kardiologie des Herzzentrums Dresden*. 2024, Technischen Universität Dresden. p. 80.
84. Mandurino-Mirizzi, A., et al., *Haemodynamic impact of MitraClip in patients with functional mitral regurgitation and pulmonary hypertension*. Eur J Clin Invest, 2021. **51**(12): p. e13676.
85. Rashi, Y., et al., *Pulmonary artery pressures and outcomes after MitraClip*. ESC Heart Fail, 2020. **7**(6): p. 4071-4079.
86. Chitturi, K.R., et al., *Clinical Impact of Tricuspid Regurgitation on Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation*. Cardiovasc Revasc Med, 2022. **41**: p. 1-9.
87. Groger, M., et al., *Impact of concomitant tricuspid regurgitation on outcome after edge-to-edge mitral valve repair*. Catheter Cardiovasc Interv, 2023. **102**(3): p. 528-537.
88. Wei, Z., et al., *The impact of pulmonary hypertension on prognosis in moderate-to-severe mitral regurgitation patients treated with transcatheter edge-to-edge mitral valve repair: a comprehensive meta-analysis*. Front Cardiovasc Med, 2024. **11**: p. 1489674.
89. Neppala, S., et al., *Impact of pulmonary hypertension on short and long-term outcome after mitral transcatheter edge-to-edge repair: A meta-analysis*. Cardiovasc Revasc Med, 2025.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung Innere Medizin III Kardiologie und Angiologie der medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Jürgen Schreieck durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Meinrad Gawaz, Prof. Dr. med. Jürgen Schreieck, Prof. Dr. med. Tobias Geisler, Prof. Dr. med. Rath und mich.

Die Datenerhebung wurden überwiegend von mir mit Unterstützung durch Frederic Schwarz, Miriam Euper, Ioannis Toskas, Jessica-Kristin Henes, Serhii Shcherbyna, Prof. Dr. med. Peter Seizer, Prof. Dr. med. Harald Langer und Prof. Dr. med. Andreas E. May durchgeführt.

Die statistische Analyse und Auswertung erfolgten nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Dominik Rath durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 31. März 2025

Philippa U. Jaeger

8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Jaeger P, Toskas I, Henes JK, Shcherbyna S, Schwarz F, Euper M, Seizer P, Langer H, May AE, Geisler T, Gawaz M, Schreieck J, Rath D. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after TEER in patients suffering from mitral regurgitation. *Clin Res Cardiol.* 2025 Feb;114(2):203-214. doi: 10.1007/s00392-024-02442-1. Epub 2024 Apr 2. PMID: 38565712; PMCID: PMC11839688.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Schreieck und meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Rath für ihre wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase dieser Dissertation.

Herrn Prof. Dr. Gawaz danke ich für die zahlreichen fachlichen Ratschläge und Unterstützung während der gesamten Fertigstellung dieser Arbeit.

All denen, die mich bei der Datenerhebung unterstützt haben bin ich ebenfalls dankbar.