

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Die periprozedurale kardiale Magnetresonanztomographie  
verbessert die Risikostratifizierung vor interventioneller  
Mitralklappenintervention**

—

**“The MyoClip Trial”**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jonathan Benedikt Marpert

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: PD Dr. med. Maximilian Spieker

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Patric Kröpil

Gott, gib uns die Gnade, mit Gelassenheit Dinge hinzunehmen,  
die sich nicht verändern lassen.

Den Mut, Dinge zu ändern, die verändert werden sollten,  
und die Weisheit, das eine vom anderen zu unterscheiden.

Reinhold Niebuhr

*Meinen Eltern*

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Spieker, M., Marpert, J., Afzal, S., Karathanos, A., Scheiber, D., Bönner, F., Horn, P., Kelm, M., Westenfeld, R., (2021), Right ventricular dysfunction assessed by cardiovascular magnetic resonance is associated with poor outcome in patients undergoing transcatheter mitral valve repair. PLoS ONE, (16) e0245637

Spieker, M., Marpert, J., Afzal, S., Scheiber, D., Bönner, F., Horn, P., Kelm, M., Westenfeld, R., (2021), Extent and determinants of left ventricular reverse remodeling in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. IJC Heart & Vasculature (34) 100804

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) stellt nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Vitium des Menschen dar und kann in eine primäre und eine sekundäre MI eingeteilt werden. Für Patienten mit hochgradiger MI und erhöhtem operativen Risiko hat sich die interventionelle Mitralklappenrekonstruktion mittels *edge-to-edge Repair* (TEER) als wirksame Therapieoption etabliert. Hierdurch kann die MI reduziert werden und so bei einem Großteil der Patienten eine symptomatische Besserung bedingen sowie ein linksventrikuläres reverse Remodeling (LVRR) induzieren. Allerdings profitieren trotz erfolgreicher Intervention nicht alle Patienten von der Therapie. Insbesondere bei Patienten mit sekundärer MI bleibt der prognostische Vorteil ungeklärt. Die kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) stellt den Goldstandard in der Beurteilung von Anatomie und Funktion des Herzens dar und ermöglicht zusätzlich die nicht-invasive Analyse der Myokardstruktur mittels Late Gadolinium Enhancement (LGE) und T1- und T2-Mapping-Verfahren. Über den Nutzen der Kardio-MRT-Diagnostik im Rahmen der interventionellen Mitralklappentherapie liegen bisher nur wenige Daten vor.

**Hypothese:** Die periprozedurale Kardio-MRT-Untersuchung ermöglicht eine verbesserte Patientenselektion für die Mitralklappenintervention und erlaubt die Vorhersage eines prognostisch relevanten LVRR im Intervall nach Intervention.

**Methode:** In diese Studie wurden 76 Patienten mit einer interventionsbedürftigen MI und hohem operativen Risiko eingeschlossen, die nach Beschluss des Herzteams die Indikation zur interventionellen Versorgung der MI aufwiesen. Die Patienten erhielten vor der Intervention eine Kardio-MRT-Untersuchung und wurden für ein Jahr lang klinisch nachverfolgt. Neben den Standardsequenzen im Kardio-MRT wurde eine Strain-Analyse zur exakten Beurteilung der globalen und lokalen linksventrikulären Funktion ergänzt. Darüber hinaus analysierten wir die Myokardtextur mittels LGE, T1- und T2-Mapping. Bei 42 Patienten erfolgte eine vergleichende Kardio-MRT-Untersuchung sechs Monate nach Intervention.

**Ergebnisse:** Drei Viertel der Patienten wiesen eine sekundäre MI auf, wohingegen 25% der Patienten eine primäre MI hatten. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrug  $46 \pm 12\%$ . Die Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomen lag im ersten Jahr bei 18%, die 1-Jahres-Mortalität bei 19%. Prädiktoren hierfür waren eine residuelle MI  $> 2^\circ$ , eine links- und rechtsatriale Fläche  $> 30\text{cm}^2$ , eine rechtsventrikuläre Dilatation, eine Niereninsuffizienz, ein global longitudinaler Strain  $< -15\text{cm/s}$  sowie eine erhöhte globale und septale T1-Zeit (für alle  $p < 0,05$ ). Ein LVRR, definiert als Abnahme des linksventrikulären end-diastolischen Volumenindex  $> 15\%$ , trat bei 38% der Patienten auf und war mit keinem klinischen Benefit assoziiert. Prädiktoren für das Auftreten eines LVRR nach sechs Monaten waren die LVEF, der globale longitudinale, zirkumferentielle und radiale Strain sowie das Verhältnis von MI-Volumen zum linksventrikulären end-diastolischen Volumenindex (alle  $p < 0,05$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Patientenselektionskriterien für eine TEER, die hauptsächlich auf klappenbezogenen Faktoren basieren, sollten die links- und rechtsventrikuläre Funktion einschließen. Darüber hinaus sollte die linksventrikuläre Struktur, berücksichtigt werden, welche mittels Kardio-MRT nicht-invasiv charakterisiert werden kann.

## Summary

**Background:** Mitral regurgitation (MR) is the second most common heart valve disease in humans after aortic stenosis. MR can be divided into primary and secondary MR. Interventional mitral valve reconstruction using edge-to-edge repair (TEER) has been established as an effective therapy for patients with severe MR and an increased surgical risk. The therapy can effectively reduce MR, resulting in symptomatic improvement in the majority of patients, and induce left ventricular reverse remodeling (LVRR). Despite successful intervention, not all patients benefit from the therapy. Especially in patients with secondary MR, the prognostic benefit remains unclear. Cardiac magnetic resonance imaging (cardiac MRI) is the gold standard for assessing the cardiac anatomy and function, and also allows non-invasive analysis of the myocardial structure using Late Gadolinium Enhancement (LGE) and T1- and T2-Mapping techniques. To date, there is limited data on the benefit of cardiac MRI diagnostics in the context of interventional mitral valve therapy.

**Hypothesis:** Cardiac MRI allows improved patient selection for mitral valve edge-to-edge repair and facilitates the prediction of prognostically relevant LVRR after the procedure.

**Method:** This study included 76 symptomatic patients with severe MR requiring intervention due to a high surgical risk. All patients were reviewed by the multidisciplinary heart team and deemed eligible for edge-to-edge repair. Prior to the intervention, patients underwent cardiac MRI examination and were followed for one year. In addition to the standard cardiac MRI sequences, strain analysis was added to accurately assess global and local left ventricular function. Myocardial structure was also analysed using LGE, T1 and T2 mapping. Forty-two patients underwent a second cardiac MRI examination six months after the intervention.

**Results:** Nearly 75% of patients presented with secondary MR, while 25% had primary MR. The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was  $46 \pm 12\%$ . The rehospitalization rate for heart failure symptoms within the first year was 18%, and the 1-year mortality rate was 19%. Predictors for this were residual MR  $> 2^\circ$ , left and right atrial area  $> 30\text{cm}^2$ , right ventricular dilatation, renal insufficiency, global longitudinal strain  $< -15\%$ , and increased global and septal T1 times (all  $p < 0,05$ ). LVRR, defined as a decrease in the left ventricular end-diastolic volume index  $> 15\%$ , occurred in 38% of patients and was not associated with any clinical benefit. Predictors for the onset of LVRR at six months were LVEF, global longitudinal, circumferential and radial strain, and the ratio of MR volume to left ventricular end-diastolic volume index (all  $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** Patient selection criteria for TEER, which are primarily based on valve-related factors, should include left and right ventricular function. In addition, the left ventricular structure, which can be characterized non-invasively using cardiac MRI, should also be considered in the selection process for optimal candidates.

## Abkürzungsverzeichnis

BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
COAPT	<i>Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation</i>
DMI	degenerative Mitralklappeninsuffizienz
ECV	extrazelluläre Volumenfraktion
EPI	<i>Echo-Planar-Imaging</i>
EROA	<i>effective regurgitation orifice area</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EVEREST II	<i>Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study II</i>
FA	<i>flip angle</i>
FOW	<i>field of view</i>
GLS	globaler longitudinaler Strain
HR	Hazard Ratio
HZV	Herzzeitvolumen
Kardio-MRT	kardiale Magnetresonanztomographie
KHK	koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LA	linkes Atrium, linksatrial
LGE	<i>late gadolinium enhancement</i>
LV	linker Ventrikel, linksventrikulär
LVEDV	linksventrikuläres end-diastolisches Volumen
LVEDVi	linksventrikulärer end-diastolischer Volumenindex
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer end-systolischer Durchmesser
LVESV	linksventrikuläres end-systolisches Volumen
LVESVi	linksventrikulärer end-systolischer Volumenindex
LVR	linksventrikuläres reverse Remodeling
LVSVi	linksventrikulärer Schlagvolumenindex
MHz	Megahertz
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MOLLI	<i>Modified Look Locker Inversions-Recovery Sequenz</i>
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Mitralklappenstenose

PAPi	Pulmonalarterien-Pulsatilitäts-Index
PAWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PISA	<i>proximal isovelocity surface area</i>
RA	rechtes Atrium; rechtsatrial
ROI	<i>Region of Interest</i>
RV	rechter Ventrikel; rechtsventrikulär
RVEDV	rechtsventrikuläres end-diastolisches Volumen
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESV	rechtsventrikuläres end-systolisches Volumen
Rvol	Regurgitationsvolumen
RVSVi	rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex
sPAP	systolischer pulmonal-arterieller Druck
SV	Schlagvolumen
T	Tesla
TAPSE	<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TE	Echozeit, <i>echo time</i>
TEE	transösophageale Echokardiographie
TEER	<i>transcatheter edge-to-edge repair</i>
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TR	Repetitionszeit, <i>time to repetition</i>
TRAMI	<i>Transcatheter Mitral Valve Interventions Registry</i>
TSE	Turbo-Spin-Echo
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	<b>Allgemeine Einführung</b>	<b>1</b>
1.2	<b>Definition Mitralklappeninsuffizienz</b>	<b>1</b>
1.3	<b>Epidemiologie</b>	<b>2</b>
1.4	<b>Ätiologie</b>	<b>2</b>
1.4.1	Degenerative (primäre) Mitralklappeninsuffizienz	2
1.4.2	Funktionelle (sekundäre) Mitralklappeninsuffizienz	2
1.5	<b>Pathophysiologie</b>	<b>3</b>
1.6	<b>Symptome</b>	<b>4</b>
1.7	<b>Diagnostik</b>	<b>4</b>
1.7.1	Transthorakale Echokardiographie	4
1.7.2	Transösophageale Echokardiographie	5
1.7.3	Labor	6
1.7.4	Herzkatheteruntersuchung	6
1.8	<b>Kardiale Magnetresonanztomographie</b>	<b>6</b>
1.8.1	Allgemeines	6
1.8.2	Physikalische Grundlagen	7
1.8.3	T1-Mapping	8
1.8.4	T2-Mapping	9
1.8.5	Strainanalyse mittels Feature Tracking	10
1.9	<b>Therapie der Mitralklappeninsuffizienz</b>	<b>10</b>
1.10	<b>Prognose</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>ZIELE DER ARBEIT</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>14</b>
3.1	<b>Studiendesign</b>	<b>14</b>
3.2	<b>Patientenkollektiv/ Probanden</b>	<b>14</b>
3.2.1	Einschlusskriterien	14
3.2.2	Ausschlusskriterien	14
3.3	<b>Technische Aspekte</b>	<b>15</b>
3.3.1	MitraClip	15
3.3.2	PASCAL-Device	16
3.4	<b>Kardiale Magnetresonanztomographie</b>	<b>16</b>
3.4.1	Kardio-Magnetresonanztomographie-Untersuchungsprotokoll	16
3.4.2	Kardiale Funktions- und Flussanalyse	17
3.4.3	Linksventrikuläre Strain-Analyse	17
3.4.4	Late Gadolinium Enhancement	18
3.4.5	T1-Mapping	18
3.4.6	T2-Mapping	18
3.4.7	Bildauswertung T1- und T2-Maps	19
3.5	<b>Statistische Testverfahren</b>	<b>21</b>

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>22</b>
<b>4.1</b>	<b>Beschreibung der gesamten Patientenkohorte</b>	<b>22</b>
4.1.1	Allgemeine Patientencharakteristika	22
4.1.2	Transthorakale Echokardiographie vor Intervention	24
4.1.3	Rechtsherzkatheter vor Intervention	25
4.1.4	Kardiale Magnetresonanztomographie vor Intervention	26
4.1.5	Vergleich der kardialen Magnetresonanztomographie bei Patienten mit und ohne Follow-up	27
<b>4.2</b>	<b>Volumen- und Funktionsänderung nach interventioneller Mitralklappenrekonstruktion</b>	<b>29</b>
4.2.1	Kardiale Magnetresonanztomographie vor und nach Intervention	29
4.2.2	Strain-Analyse vor und nach interventioneller Mitralklappenreparatur	31
<b>4.3</b>	<b>Linksventrikuläres Remodeling nach Intervention</b>	<b>32</b>
4.3.1	Übersicht über linksventrikuläres Remodeling nach Intervention	32
4.3.2	Vergleich der kardialen Parameter in der Magnetresonanztomographie bei Patienten mit und ohne linksventrikulärem reverse Remodeling	33
4.3.3	Vergleich der MRT-Parameter bei Patienten ohne linksventrikulärem reverse Remodeling	35
4.3.4	Vergleich der MRT-Parameter bei Patienten mit linksventrikulärem reverse Remodeling	36
4.3.5	Myokardiale Struktur und linksventrikuläres Remodeling	39
4.3.6	Prädiktoren für linksventrikuläres reverse Remodeling nach Mitralklappenintervention	41
4.3.7	Einfluss des linksventrikulären Remodelings auf das Outcome	42
<b>4.4</b>	<b>Prädiktoren für klinisches Outcome</b>	<b>43</b>
4.4.1	Klinisches Follow-up	43
4.4.2	Univariate und multivariate Prädiktoren für das 1-Jahres-Überleben	43
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>45</b>
<b>5.1</b>	<b>Einführung in die Diskussion</b>	<b>45</b>
<b>5.2</b>	<b>Bewertung des Studienkollektivs</b>	<b>45</b>
<b>5.3</b>	<b>Durchführbarkeit der kardialen Magnetresonanztomographie im Rahmen der periinterventionellen Mitralklappenreparatur im Vergleich zur Echokardiographie</b>	<b>48</b>
<b>5.4</b>	<b>Ausmaß und Prädiktoren für ein linksventrikuläres reverse Remodeling</b>	<b>51</b>
5.4.1	Definition des linksventrikulären reverse Remodelings	51
5.4.2	Prävalenz des linksventrikulären reverse Remodeling	52
5.4.3	Prädiktoren für linksventrikuläres reverse Remodeling	53
<b>5.5</b>	<b>Prädiktoren für 1-Jahres-Mortalität</b>	<b>63</b>
5.5.1	Linksventrikuläres Remodeling als Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität	63
5.5.2	Prädiktoren in der kardialen Magnetresonanztomographie	64
5.5.3	Allgemeine Prädiktoren unabhängig von der kardialen Magnetresonanztomographie	71
<b>5.6</b>	<b>Limitation der Studie</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>76</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeine Einführung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) stellt nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Vitium des Menschen dar und kann in eine primäre (degenerative) sowie sekundäre (funktionelle) MI eingeteilt werden. Für Patienten mit hochgradiger primärer und sekundärer MI und erhöhtem perioperativem Risiko hat sich die interventionelle Mitralklappenrekonstruktion mittels "*transcatheter edge-to-edge repair*" (TEER) mit dem MitraClip als wirksame Therapieoption etabliert. Dieses Verfahren reduziert die MI und zeigt in Studien eine Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie in bestimmten Szenarien auch des Überlebens. Allerdings weist ein gewisser Anteil der Patienten trotz erfolgreicher Prozedur keinen klinischen Benefit auf. Gerade für Patienten mit sekundärer MI ist nicht geklärt, welche Patienten symptomatische oder sogar prognostische Vorteile durch die Intervention erfahren. Die kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) stellt den Goldstandard in der Beurteilung von Anatomie und Funktion des Herzens dar. Zusätzlich ermöglicht das Kardio-MRT durch das sog. Late Gadolinium Enhancement (LGE) und spezifische T1 und T2 Mapping-Verfahren Aufschluss über die Myokardstruktur. Bisher existieren nur wenige Daten über den diagnostischen und prognostischen Nutzen einer Kardio-MRT im Rahmen der interventionellen Mitralklappentherapie.

Hypothese: Die periprozedurale Kardio-MRT-Untersuchung erlaubt eine Risikostratifizierung der Patienten vor Intervention sowie Aussagen über das linksventrikuläre Remodeling nach erfolgreicher interventioneller Mitralklappentherapie.

Aus dieser Hypothese leiten wir folgende Ziele ab:

1. Mittels periprozeduraler Kardio-MRT-Untersuchung sollen die durch die interventionelle Mitralklappenrekonstruktion hervorgerufenen myokardialen Volumen- und Funktionsänderungen erfasst werden.
2. Es soll das Auftreten eines günstigen linksventrikulären Remodelings nach interventioneller Versorgung der MI evaluiert und der Einfluss auf das klinische Outcome analysiert werden. Ferner sollen Prädiktoren für das linksventrikuläre Remodeling identifiziert werden.
3. Es sollen Prädiktoren für das klinische Outcome (1-Jahres-Überlebens- und 1-Jahres-Rehospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz) herausgearbeitet werden. Ferner soll der prognostische Nutzen einer periprozeduralen Kardio-MRT-Untersuchung im Rahmen der Risikostratifizierung bewertet werden.

## 1.2 Definition Mitralklappeninsuffizienz

Die MI ist eine Erkrankung, bei der es entweder akut oder chronisch zur Schlussunfähigkeit der Mitralklappe (MK) kommt. Begründet ist diese Schlussunfähigkeit entweder durch einen strukturellen Schaden an den zwei Segelklappen selbst (z.B. durch einen Prolaps) oder durch funktionelle Veränderung am Halteapparat bzw. dem linken Ventrikel (LV) z.B. als Folge von regionalen Wandbewegungsstörungen nach Myokardinfarkt.

## 1.3 Epidemiologie

Die MI stellt nach der Aortenklappenstenose die zweithäufigste Herzklappenerkrankung in Europa dar (Iung et al., 2003, Cahill et al., 2021). Die Prävalenz von Herzklappenerkrankungen steigt mit dem Alter, so dass das Auftreten einer MI in der Altersgruppe der über 75-Jährigen bei knapp zehn Prozent liegt (Nkomo et al., 2006). Des Weiteren zeigen Nkomo et al. (2006) in ihrer bevölkerungsbasierten Studie zum Vorkommen von Herzklappenerkrankungen, dass das Auftreten einer MI geschlechtsunabhängig ist, wenn eine Altersadjustierung vorgenommen wird.

## 1.4 Ätiologie

### 1.4.1 Degenerative (primäre) Mitralklappeninsuffizienz

Die degenerative oder auch primäre MI (DMI) ist gekennzeichnet durch eine Schädigung der Klappenstruktur. Sie ist die häufigste Ursache für eine MI und kann wiederum durch diverse Auslöser begründet sein (Iung et al., 2003). Zum einen führt ein MK-Prolaps zur Schlussunfähigkeit der beiden Segel. Auslöser hierfür kann der Abriss der Chordae tendineae oder die Ruptur eines Papillarmuskels im Rahmen eines Myokardinfarktes, eines Thoraxtraumas oder auch einer Endokarditis sein. Außerdem ist der MK-Prolaps häufig bei Patienten mit Morbus Barlow zu beobachten. Hierbei handelt es sich um eine myxoide Mitralklappendegeneration, die zumeist bei jungen Patienten symptomlos auftritt und bei etwa 5% der gesamten Bevölkerung nachgewiesen werden kann (Fontana et al., 1991). Ebenso tritt ein MK-Prolaps mitunter im Zusammenhang mit Bindegewebsstörungen wie dem Ehlers-Danlos- oder dem Marfan-Syndrom auf (Camm et al., 2018).

Neben dem MK-Prolaps kann auch die direkte Perforation eines Segels infolge einer infektiösen Endokarditis zur primären MI führen (Habib et al., 2015). Gerade bei älteren Patienten stellt die Sklerosierung des Mitralklappenapparates eine häufige Ursache der MI dar.

### 1.4.2 Funktionelle (sekundäre) Mitralklappeninsuffizienz

Von der primären MI ist die sekundäre bzw. funktionelle MI abzugrenzen. Diese beruht im Gegensatz zur primären MI nicht auf einem direkten Schaden der Klappenstrukturen, sondern ist auf eine geometrische Verzerrung des subvalvulären Apparates zurückzuführen. Ursächlich dafür ist zumeist ein Missverhältnis zwischen dem Halteapparat der MK und dem LV, wie z.B. bei einer dilatativen Kardiomyopathie oder nach Myokardinfarkt (Camm et al., 2018).

Des Weiteren kann eine funktionelle MI auch durch die Dilatation des Mitralklappenannulus begründet sein. Auslöser für die Weitung kann die Dilatation des linken Atriums (LA) sein, welche sich durch ein langanhaltendes Vorhofflimmern (VHF) bildet (sog. atrial funktionelle MI) (Gertz et al., 2011).

## 1.5 Pathophysiologie

Um die Auswirkungen der MI auf das Herzkreislaufsystem zu verstehen, ist ein grundlegendes Verständnis der physiologischen Funktion der MK im Herzzyklus nötig. Diese soll im Folgenden grob skizziert werden. Nach Einstrom des Blutvolumens aus dem LA in den LV während der Diastole kommt es in der frühen Systole zum Schluss der MK. Dies geschieht, sobald der Druck im LV den Druck im LA übersteigt. Papillarmuskeln und Chordae tendineae halten über die spätsystolische Phase hinweg die MK geschlossen, sodass bei der Austreibungsphase der Blutstrom unidirektional über die Aortenklappe hinweg in die Aorta verläuft (Daut, 2019). Wenn nun die Schlussfähigkeit der MK gestört ist, kommt es während der systolischen Austreibungsphase zu einer Entleerung des LV in zwei Richtungen. Zum einen physiologisch in die Aorta zum anderen als Pendelvolumen in die entgegengesetzte Richtung ins LA. Dieser Teil des Blutvolumens wird als Regurgitationsvolumen (Rvol) bezeichnet und führt zu einem erhöhten Blutvolumen im LA, welches mit einer Vorlasterrhöhung einhergeht. Die Konsequenz ist eine Volumenüberlastung sowohl im LV als auch in den Pulmonalvenen, welches zur Ausbildung einer Lungenstauung führt. Hieraus kann sich bei einem chronischen Geschehen dann reaktiv eine pulmonale Hypertonie mit konsekutiver Rechtsherzbelastung manifestieren. Zur Kompensation des verminderten Herzzeitvolumens (HZV) trotz erhöhten Schlagvolumens (SV) reagiert der LV mit einem ventrikulären Remodeling. Über die Zeit kommt es bedingt durch die Volumenüberlastung zur ventrikulären Dilatation. Die Folge ist eine Weitung des Mitralklappenannulus mit Verschlechterung der MI im Sinne einer sich verstärkenden *feed-back* Schleife. Letztlich werden die Kompensationsmechanismen durch die Volumenüberlastung überschritten, so dass die Kontraktilität des LV abnimmt und die Ejektionsfraktion nicht mehr aufrechterhalten werden kann (Douedi and Douedi, 2022, Apostolidou et al., 2017, Maganti et al., 2010, Enriquez-Sarano et al., 2005).

Auslöser der Schlussfähigkeit der MK sind vielfältig und beruhen entweder auf einer einzelnen Funktionsstörung oder einer Kombination von: (1) MK-Prolaps als Folge einer Verlängerung bzw. Ruptur der Chordae tendineae oder eines Papillarmuskelabrisses; (2) Gewebeverlust der Klappensegel durch Retraktion oder Perforation der Klappen; (3) LV-Remodeling, welches zur geometrischen Distorsion des LV führt (4) Dilatation des Mitralklappenannulus (Camm et al., 2018).

Das Ausmaß des Rvol ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Unter anderem von der Regurgitationsöffnungsfläche der MK (*effective regurgitation orifice area* [EROA]), der Dauer der Systole und dem Druckgradienten über der MK (Camm et al., 2018). Dieser Druckgradient zwischen LA und LV besteht während der isovolumetrischen Kontraktion, der Austreibungsphase sowie der isovolumetrischen Relaxation. Abhängig von der Ätiologie der MI kommt es in unterschiedlichen Phasen der Systole zur Regurgitation. Die EROA ist dynamisch und variiert somit in Abhängigkeit vom Füllungszustand und der Kontraktilität des LV (Yellin et al., 1979, Yoran et al., 1979).

## 1.6 Symptome

Die Symptome der MI sind abhängig vom Schweregrad der Insuffizienz sowie von der Ätiologie. Dies beeinflusst die Geschwindigkeit des Auftretens und die damit verbundenen Kompensationsmöglichkeiten, so dass klinisch eine Unterscheidung in eine akute und chronische MI möglich ist.

Bei der chronischen MI können durch einen meist langjährigen Verlauf gewisse Kompensationsmechanismen greifen, so dass es vor allem zu Anfang der Erkrankung zu einem langen asymptomatischen Verlauf kommen kann. Die Kompensation besteht zum einen in der exzentrischen Hypertrophie des LV, welcher das HZV bei steigendem totalem SV aufrechterhält. Zum anderen kann anfangs das Rvol im LA durch eine Steigerung der Compliance kompensiert werden, so dass es nicht zur Druckerhöhung und Volumenüberladung im Pulmonalkreislauf kommt. Dieser Zustand kann unter Umständen für viele Jahre gehalten werden (Rosenhek et al., 2006). Im Falle einer Dekompensation wird die chronische MI entsprechend einer chronischen Herzinsuffizienz symptomatisch. Es kommt zur verminderten körperlichen Belastbarkeit sowie zu Dyspnoe (Camm et al., 2018).

Die akute MI ist gekennzeichnet durch den raschen Abfall der Nachlast und dem akuten Druckanstieg im LA, welcher sich auf den Lungenkreislauf und das rechte Herz auswirkt (Camm et al., 2018). Die Folge können ein kardiogener Schock mit Herzkreislaufversagen und das Auftreten eines Lungenödems sein (Douedi and Douedi, 2022).

## 1.7 Diagnostik

### 1.7.1 Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) stellt das primäre bildgebende Verfahren zur Beurteilung einer Herzklappeninsuffizienz dar. Mit Hilfe der TTE kann sowohl die Genese, der Schweregrad als auch die Reparaturfähigkeit der MI bestimmt werden. Gleichzeitig können die Funktion und der Einfluss der MI auf den LV sowie der Druckanstieg in der pulmonalen Strombahn abgeschätzt werden (Lancellotti et al., 2010b).

Zur Bestimmung des Schweregrades der MI werden mehrere Kriterien herangezogen, die immer unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren wie Herzfrequenz, Blutdruck sowie Vor- und Nachlast beurteilt werden müssen. Dies sind zum einen semiquantitative Kriterien wie die *Vena contracta*. Diese entspricht der schmalsten Stelle des Regurgitationsjets und repräsentiert die Regurgitationsöffnung. Ab einer Weite von über 7mm liegt definitionsgemäß eine hochgradige MI vor. Zugleich kommen quantitative Parameter wie die *proximal isovelocity surface area* (PISA) zum Einsatz, woraus unter anderem die EROA abgeleitet werden kann. Eine hochgradige DMI ist dabei definiert als eine EROA  $\geq 40\text{mm}^2$ , einem Rvol  $\geq 60\text{ml}$  und einer Regurgitationsfraktion  $> 50\%$  (Vahanian et al., 2021). Bei der sekundären MI sind die Schwellenwerte zur Beschreibung einer hochgradigen MI identisch, wobei unter gewissen Voraussetzungen (sog. *low-flow* Konditionen) eine Abweichung aus prognostischen Gründen geringer angesetzt wird (EROA  $> 30\text{mm}^2$  [bei ellipsenförmiger EROA]; Rvol  $> 45\text{ml}$  [bei *low-flow* Konditionen]) (Vahanian et al., 2021).

Neben der Bestimmung von Genese und Einteilung des Schweregrades kann über die TTE auch die hämodynamische Auswirkung auf das linke Herz ermittelt werden. In dieser Hinsicht konnten Nkomo et al. eine LV-Dilatation ohne Zeichen einer LV-Hypertrophie bei Patienten mit vorliegender hochgradigen MI nachweisen. Die LA-Größe kann als prognostischer Faktor vor einem operativen oder interventionellen MK-Eingriff dienen (Messika-Zeitoun et al., 2007, Iliadis et al., 2020). Außerdem kann im TTE eine konsekutive (oder ursächliche) Dilatation des LA erfasst und eine Erhöhung des pulmonalen Drucks anhand des Druckgradienten über der Trikuspidalklappe abgeschätzt werden. Ein systolischer pulmonal-arterieller Druck (sPAP) > 50mmHg weist bei Patienten mit primärer MI eine prognostische Relevanz auf und gilt daher als Indikation zur OP. In diesem Sinne konnten Barbieri et al. (2011) in ihrer Studie zeigen, dass Patienten mit einem mittleren sPAP > 50mmHg eine um 160% erhöhte Mortalität aufweisen.

Außerdem ist mittels TTE die Beurteilung der Rechtsherzfunktion sowie der Trikuspidalklappenfunktion möglich. Diesbezüglich zeigen Truong et al. (2021) in ihrer Metaanalyse, dass eine rechtsventrikuläre (RV) Funktionsminderung vor MitraClip-Implantation bei funktioneller MI mit einer erhöhten postinterventionellen Mortalität einhergeht (Hazard Ratio (HR) 1,79; 95% Konfidenzintervall (KI) 1,39-2,31;  $p < 0.001$ ). Darüber hinaus zeigen sie, dass dies auch für eine moderate bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) gilt (HR 1,61; 95% KI 1,11-2,33,  $p = 0,01$ ).

### **1.7.2 Transösophageale Echokardiographie**

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) soll als erweiterte Möglichkeit in der Diagnostik eingesetzt werden. Dabei ist eine präzisere Beurteilung der Klappenmorphologie sowie ihrer Läsionen möglich, wodurch eine verbesserte präoperative Therapieentscheidung gelingt (Camm et al., 2018). Mittels TEE kann der zugrundeliegende Mechanismus zur Entstehung der MI ermittelt werden. Dieser wird über die Carpentier Klassifikation eingeteilt. Typ I ist definiert als Klappenperforation oder die Dilatation des Klappenannulus. Bei Typ II kommt es zu einer Hypermobilität des/der Segel(s) in Folge eines Prolapses. Typ III weist eine eingeschränkte Klappenbeweglichkeit auf, wobei die Klappenbewegung bei Typ IIIa während der Systole und Diastole und bei Typ IIIb nur während der Systole eingeschränkt ist (Lancellotti et al., 2010a, Carpentier, 1983).

Eine weitere Indikation zur Durchführung der TEE besteht zudem bei unzureichender Aussagekraft der TTE (Lancellotti et al., 2010a) oder wenn der Verdacht auf eine Thrombose, Prothesendysfunktion oder Endokarditis besteht (Camm et al., 2018).

Bei der interventionellen Mitralklappenintervention nimmt die TEE eine herausragende Rolle im Rahmen der periinterventionellen Bildgebung ein. Sämtliche transkathetergestützte Verfahren erfolgen unter ständiger TEE-Kontrolle und Führung, so dass eine Intervention ohne TEE quasi undenkbar ist. Der Arbeitskreis Interventionelle Mitralklappentherapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK) empfiehlt in diesem Zusammenhang neben einem erfahrenen interventionellen Kardiologen auch einen Echokardiographen, der sich insbesondere mit der TEE-Diagnostik von Vitien auskennt (Boekstegers et al., 2013).

### 1.7.3 Labor

Laborchemisch gilt das *brain natriuretic peptide* (BNP) als Marker für die Herzinsuffizienz. Zudem stellt es einen zuverlässigen Prädiktor für das Outcome von Patienten mit MI dar. Detaint et al. (2005) zeigten in einer Studie mit 124 Patienten, dass ein erhöhter BNP-Spiegel von  $\geq 31\text{pg/ml}$  prognostisch ungünstig und mit einer signifikant geringen 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ( $72\pm 10\%$  vs.  $95\pm 5\%$ ,  $p = 0,03$ ) für Patienten mit DMI vergesellschaftet ist. Zusätzlich führten Detaint et al. (2005) an, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit mit einer Erhöhung des BNP-Spiegels je  $10\text{pg/ml}$  um 23% sinkt. Des Weiteren besitzt ein niedriges BNP-Level einen hohen negativen prädiktiven Wert, wodurch es eine klinisch relevante höhergradige MI und eine Herzinsuffizienz unwahrscheinlich macht (Camm et al., 2018).

### 1.7.4 Herzkatheteruntersuchung

Die aktuelle Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie zum Management von Herzklappenerkrankungen empfiehlt die Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung vor chirurgischen oder interventionellen Eingriffen (Vahanian et al., 2021). Einerseits kann mittels Koronarangiographie eine koronare Herzerkrankung (KHK) abgeschätzt und ggf. eine begleitende Revaskularisierung geplant werden (Authors/Task Force et al., 2014, Knuuti et al., 2020). Andererseits ist ein Ausschluss einer KHK möglich. Indiziert ist eine Koronarangiographie nach Klasse I-Empfehlung der Leitlinie bei Patienten mit einer positiven Vorgeschichte für eine KHK, einer vermuteten myokardialen Ischämie, einer reduzierten systolischen LV Funktion, Männern über dem 40. Lebensjahr und postmenopausalen Frauen sowie bei Patienten mit einem oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren (Authors/Task Force et al., 2014, Knuuti et al., 2020, Neumann et al., 2019, Mach et al., 2020). Darüber hinaus wird bei jedem Patienten mit einer hochgradigen funktionellen MI eine invasive Evaluation mittels Herzkatheteruntersuchung empfohlen.

## 1.8 Kardiale Magnetresonanztomographie

### 1.8.1 Allgemeines

Das Kardio-MRT hat sich zu einem grundlegenden bildgebenden Verfahren in der Kardiologie entwickelt. Die Vorteile der Kardio-MRT liegen in der sehr hohen räumlichen Auflösung, der Möglichkeit zur 3-dimensionalen Darstellung und der nicht-invasiven Gewebeanalyse (in vivo) durch verschiedene Sequenzen. Durch den Einsatz von Kontrastmittel (KM) kann das diagnostische Spektrum der Kardio-MRT-Untersuchung erweitert werden. Hierdurch gelingt die Detektion von Perfusionsdefiziten, Fibrose und nekrotischen Prozessen im Herzgewebe sowie der Ausschluss von Thromben innerhalb der Herzhöhlen. Die Kardio-MRT ermöglicht somit die Abklärung unterschiedlicher kardialer Erkrankungen innerhalb einer Untersuchung.

Ein weiterer Vorteil der Kardio-MRT liegt darin, dass dieses Verfahren nicht auf radioaktive Strahlung angewiesen ist (Kumar and Bagur, 2015) und somit eine schonende Untersuchung für den Patienten darstellt.

Pathologische Gewebeeränderungen können in der Magnetresonanztomographie (MRT) nicht-invasiv mittels T1- und T2-Relaxationszeit visualisiert werden. Mit Hilfe neuer Mapping-Verfahren können diese nun auch quantitativ erfasst werden. Diese haben sich in den letzten Jahren bei verschiedenen Krankheitsbildern zunehmend in der Klinik etabliert.

## 1.8.2 Physikalische Grundlagen

### 1.8.2.1 Kernspinresonanz

Grundlage der MRT ist die Kernspinresonanz. Dieses physikalische Phänomen beruht darauf, dass ein Atomkern mit einer Ladung ausgestattet ist, die einen Spin (Eigendrehimpuls) besitzt. Dadurch erzeugt der Atomkern ein eigenes Magnetfeld, welches an ein äußeres Magnetfeld angelegt werden kann. Hierdurch richten sich die Atomkerne entlang der Feldlinien parallel und antiparallel aus. Im Rahmen dieser Ausrichtungsbewegung drehen sich die Kerne kegelförmig in Richtung des angelegten Magnetfeldes, wie ein rotierender Kreisel. Dies wird Präzessionsbewegung genannt. Die Geschwindigkeit, in der die Atomkerne präzedieren, wird als Präzessionsfrequenz bezeichnet. Diese kann durch die Lamorgleichung berechnet werden:  $\omega_0 = \gamma \times B_0$ . Dabei ist  $\omega_0$  die Präzessionsfrequenz gemessen in Megahertz (MHz);  $\gamma$  das sog. gyromagnetische Verhältnis, welches stoffspezifisch ist und für Wasserstoffprotonen 42MHz pro Tesla beträgt und  $B_0$  die Stärke des externen Magnetfeldes gemessen in Tesla (T) (Schild, 1997).

Mittels einer Radiowelle in Form eines Hochfrequenzimpulses gelingt es nun die Wasserstoffprotonen in ihrer longitudinalen Ausrichtung zum externen Magnetfeld abzulenken, so dass eine Transversalmagnetisierung entsteht. Dabei muss der Hochfrequenzimpuls der Larmofrequenz entsprechen. Dieses Phänomen wird als Resonanz bezeichnet. Der transversale Magnetvektor bewegt sich ebenfalls entsprechend der Präzessionsfrequenz und kann als Magnetresonanz-Signal detektiert werden (Schild, 1997).

### 1.8.2.2 Relaxation

Nach Abschalten des Hochfrequenzimpuls richten sich die Protonen allmählich wieder aus, und zwar in ihre ursprüngliche Ausrichtung entlang des externen Magnetfeldes. Im Zuge dessen geben sie die vorher aufgenommene Energie in Form einer Hochfrequenzwelle an die Umgebung ab, was durch den Begriff Relaxation beschrieben wird. So kehren die Protonen zurück auf ihr niedrigeres Energieniveau. Dabei entspricht die  $T_1$  Relaxation einer Zeitkonstante, die die Geschwindigkeit angibt, mit der 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung erreicht werden. Unter der  $T_2$  Zeitkonstante versteht man die transversale Relaxationszeit, in welcher die Transversalmagnetisierung auf 37% ihres Ausgangswertes abgefallen ist (Schild, 1997).

Das menschliche Gewebe weist neben einer unterschiedlichen Spindichte auch unterschiedliche T1- und T2-Relaxationszeiten auf. Dies wird zur Bildkonstruktion genutzt, indem über verschiedene Pulssequenzen (RF-Pulse, Gradienten, Akquisitionsfenster) die Relaxationszeiten variiert werden. Hierbei ergibt sich in Abhängigkeit der Komposition eine Bildakquise nach T1 oder T2 Eigenschaften, welches als Wichtung bezeichnet wird. Per Empfängerspule können diese Signale detektiert und miteinander verrechnet werden, so dass

eine graphische Rekonstruktion entsprechend der Gewebezusammensetzung möglich ist. Hierbei unterscheidet sich das physiologische Gewebe vom pathologisch veränderten, wodurch Nekrosen, Fibrosen oder ein interstitielles Ödem im konventionellen MRT visualisiert werden (Schild, 1997).

### 1.8.2.3 Late Gadolinium Enhancement

Die LGE-Technik gilt als etablierte Technik in der Kardio-MRT-Diagnostik zur Darstellung von fokalen Myokardveränderungen (Kramer et al., 2020) bei ischämischen (Kim et al., 2000) und nicht-ischämischen Kardiomyopathien (Gulati et al., 2013). Hierzu wird Gadolinium als intravenöses KM eingesetzt. Dieses besitzt paramagnetische Eigenschaften und führt ein eigenes lokales Magnetfeld mit sich, was zur Verkürzung der Relaxationszeit von Protonen beiträgt. Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen: Reichert sich ein Gewebe mit dem KM an, so verkürzt sich dessen T1-Zeit. In einem T1-gewichteten Bild führt dies wiederum zur Signalverstärkung, so dass ein verstärkter Kontrast zu einem Gewebe besteht, welches kein KM aufgenommen hat. Im Fall eines T2-gewichteten Bildes kommt es auf Grund der Verkürzung der T2-Zeit zu einer Abschwächung des Signals (Schild, 1997). Im Myokard kommt es dabei zur verstärkten Akkumulation des KM in pathologisch veränderten Regionen des Myokards, so dass im Bild vor allem dort ein verstärkter Kontrast entsteht (Schwitter et al., 1997).

Um eine fokale myokardiale Läsion zu visualisieren, wird eine *Inversion Recovery* Sequenz genutzt. Durch die Einstellung der Inversionszeit (*time to inversion*) ist es nun möglich das normale Myokard zu unterdrücken. Dies verschärft den Kontrast zwischen Narbengewebe und gesundem Myokard (Kim et al., 1996).

### 1.8.3 T1-Mapping

Beim myokardialen T1-Mapping handelt es sich um die örtliche Darstellung der korrespondierenden T1-Relaxationszeit für jedes Myokardvoxel (Messroghli et al., 2017). Zur Bildkonstruktion wird für jedes Voxel die Protonen-Spin-Gitter Relaxationszeit (longitudinale Relaxation) berechnet.

Um eine T1-Map zu erstellen, wird zumeist eine *Inversion Recovery Pulse* Sequenz genutzt. Diese basiert auf einem ortsunselektiven  $180^\circ$  Impuls, welcher die bestehende Magnetisierung invertiert, so dass die Wiederherstellung der longitudinalen Magnetisierung einsetzt. Nun erfolgt ein ortsselektiver  $90^\circ$  Anregungsimpuls, so dass die Magnetisierung in die transversale Ebene gerichtet wird. Diese Anregungsimpulse werden mehrmals mit einer unterschiedlichen Inversionszeit wiederholt, um eine komplette T1 Relaxation sicher zu stellen. Um dies zu garantieren, beträgt die Repetitionszeit (*time to repetition*, TR) mindestens die fünffache Länge der T1-Zeit. Die TR ist hierbei EKG-getriggert und wird durch das RR-Intervall determiniert, so dass eine Messung innerhalb mehrerer Herzschläge erfolgt (Burt et al., 2014, Taylor et al., 2016). Zur Minimierung von Bewegungsartefakten ist während des Messzyklus ein Atemstopp durchzuführen.

Eine gebräuchliche Sequenz bildet in diesem Feld die *Modified Look Locker Inversion-Recovery* Sequenz (MOLLI) (Messroghli et al., 2004), welche auch in dieser Studie verwendet wird. Neben dieser finden sich Varianten wie die *shortened* MOLLI (Piechnik et al., 2010), oder die normale *Look Locker* Sequenz, bei der eine Bildakquise über den

gesamten Herzzyklus abläuft. Dies hat jedoch den Nachteil, dass Schwankungen in der Bildqualität entstehen und so die Beurteilbarkeit beeinflusst wird (Burt et al., 2014).

Im Rahmen der MOLLI findet eine Bildakquisition zu einem festen Zeitpunkt des Herzzyklus wie beispielsweise der Enddiastole statt. Um dies zu gewährleisten, erfolgt eine EKG-getriggerte Bildgeneration zu jedem Herzschlag von elf Bildern über 17 Herzschläge hinweg. Dabei werden die Messdaten von mehreren Aufnahmen mit unterschiedlichen Inversionszeiten zusammengeführt und zu einem Datensatz verrechnet (Messroghli et al., 2004, Burt et al., 2014). Die MOLLI-Technik ist dabei gut reproduzierbar und zeigt ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Messroghli et al., 2007, Messroghli et al., 2004). Dies wird erreicht über eine *balanced steady-state free precession* (b-SSFP) Bildgebung, welche darüber hinaus eine geringere Tendenz zur Modulation der Relaxationskurve hat (Scheffler and Hennig, 2001).

Aus den gemessenen Datensätzen werden meist automatisierte T1-Maps nach Inline-Bewegungskorrektur erstellt und zumeist farblich oder in unterschiedlichen Grautönen kodiert. Diese können dann mittels üblicher *Picture archiving and Communication* (PACS) Software abgebildet werden (Burt et al., 2014). Hierbei kann aus jedem Voxel die T1-Relaxationszeit der darin befindlichen Myozyten sowie des Interstitiums abgeleitet werden. Durch pathologische Veränderungen kommt es zur Verschiebung dieser Zeiten. Abhängig von der verwendeten Technik liegen bei einem 1.5T MRT die Normwerte des Myokards zwischen 900 und 1000ms (Salerno and Kramer, 2013). Eine Erhöhung der T1-Relaxationszeit geht häufig mit einer myokardialen Fibrose (Diao et al., 2016, Nakamori et al., 2018), einem Myokardödem (Ugander et al., 2012) oder einer Amyloidablagerung (Karamitsos et al., 2013) einher. Eine Eisenüberlagerung (Sado et al., 2015) führt charakteristischerweise zur T1-Relaxationszeit-Verkürzung (Haaf et al., 2016).

Neben dem nativen T1-Mapping, welches in der hiesigen Studie Anwendung gefunden hat, kann die Untersuchung um die intravenöse Gabe eines gadoliniumhaltigen KM erweitert werden. Die sog. *post-contrast* T1-Zeit verkürzt sich im Falle einer Fibrose, da das KM, welches einen relaxierenden Effekt aufweist, länger im myokardialen Interstitium verbleibt (Vogel-Claussen et al., 2006). Allerdings ist die Aussagekraft der *post-contrast* T1-Zeit durch interindividuelle Einflussgrößen wie Hämatokrit und Nierenfunktion eingeschränkt (Gai et al., 2011, Mewton et al., 2011). Darüber hinaus kann durch die Berechnung der nativen und *post-contrast* T1-Zeit unter Berücksichtigung des Hämatokrits die myokardiale extrazelluläre Volumenfraktion (ECV) ermittelt werden. Ein erhöhter ECV ist neben einer Amyloidablagerung vor allem auf eine Akkumulation von Kollagen I im extrazellulären Matrixraum zurückzuführen, weshalb durch die Berechnung des ECV auch eine Myokardfibrose detektiert werden kann (Flett et al., 2010, Miller et al., 2013a, Fontana et al., 2012, Haaf et al., 2016).

#### **1.8.4 T2-Mapping**

Nach Higgins et al. (1983) besteht eine lineare Korrelation zwischen der im MRT gemessenen T2-Zeit und dem Wassergehalt im Myokard. Durch Ischämie hervorgerufene myokardiale Ödeme können im Herzmuskelgewebe von Hunden auftreten und zu einer Erhöhung des Wassergehalts im Gewebe führen. Dies spiegelt sich in einer erhöhten T2-Relaxationszeit im MRT wider.

Beim T2-Mapping wird die Proton-Spin-Relaxationszeit (T2) für jedes Voxel in einem definierten Gewebe dargestellt. Diese T2-Werte werden über ein T2-gewichtetes Imaging über verschiedene Echozeiten (*echo time*, TE) mit einer langen TR generiert, um den Effekt der longitudinalen Relaxation zu minimieren (Dekkers and Lamb, 2018). Die akquirierten T2 Zeiten repräsentieren den freien Wassergehalt im Gewebe, so dass eine Quantifizierung eines Ödems vorgenommen werden kann. Im klinischen Alltag haben sich unterschiedliche Sequenzen für das T2-Mapping etabliert. In dieser Studie kam die Gradienten-Spinecho Sequenz (GRASE) zum Einsatz.

### 1.8.5 Strainanalyse mittels Feature Tracking

Das sog. *Feature tracking* Kardio-MRT basiert auf der Nachbearbeitung von standardisierten *steady state free precession* (SSFP) *Cine-Images*, vergleichbar mit der echokardiographischen *speckle tracking* Technik. Dabei werden softwaregesteuert innerhalb der standardisierten Kurz- und Langachsenbilder die endo- und epikardialen Grenzen erfasst und daraus die Ein- und Auswärtsbewegung des Herzens abgeleitet (Schuster et al., 2016). Daraus lässt sich für den linken und rechten Ventrikel der longitudinale, zirkumferentielle und radiale Strain sowohl global als auch segmental bestimmen. Dabei scheinen die globalen Strainwerte für den LV besser reproduzierbar zu sein als die segmentalen Werte (Morton et al., 2012, Augustine et al., 2013).

## 1.9 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Therapie der MI sollte entsprechend den Empfehlungen der aktuellen *European Society of Cardiology* (ESC) (Vahanian et al., 2021) erfolgen. Dabei gestaltet sich die Therapie in Abhängigkeit der MI-Genese als differenziert. Im Folgenden sollen sowohl die Indikationen als auch die therapeutischen Optionen der primären und der sekundären MI nach aktuellen ESC-Leitlinien aufgezeigt werden.

Beim Vorliegen einer primären, hochgradigen und symptomatischen MI besteht die Indikation zur operativen Versorgung, sofern ein akzeptables Operationsrisiko besteht (Vahanian et al., 2021). Dieses Operationsrisiko wird dabei vorab durch das Herzteam abgeschätzt. Weitere Indikationen zur operativen Versorgung bestehen bei einer asymptomatischen MI, wenn eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq 60\%$ , ein linksventrikulärer end-systolischer Durchmesser (LVESD)  $\geq 40\text{mm}$ , ein sPAP  $> 50\text{mmHg}$ , ein LA-Volumen  $\geq 60\text{ml/m}^2$  oder ein LA-Durchmesser  $\geq 55\text{mm}$  vorliegen oder ein VHF neu aufgetreten ist (Vahanian et al., 2021). Diese Kriterien bedingen einen prognostisch ungünstigen Verlauf und sind durch zahlreiche Studien belegt (Grigioni et al., 2018, Tribouilloy et al., 2009, Essayagh et al., 2019, Rusinaru et al., 2011, Barbieri et al., 2011, Szymanski et al., 2015).

Die erste Wahl der operativen Therapie fällt auf die Mitralklappenreparatur, da diese im Gegensatz zum Mitralklappenersatz mit einer höheren Überlebensrate einhergeht. Falls diese allerdings nicht möglich ist, z.B. bei einer starken Sklerosierung des Klappenapparats, sollte ein Mitralklappenersatz angestrebt werden.

Eine Alternative zur operativen Therapie bietet die kathetergestützte Mitralklappenintervention. Diese wird angewandt, wenn ein erhöhtes operatives Risiko oder eine Kontraindikation zur operativen Therapie vorliegt. Unter den kathetergestützten

Verfahren hat sich dabei die TEER mittels MitraClip oder PASCAL-Device etabliert. Die aktuellen Leitlinien empfehlen die TEER im Rahmen der DMI mit einer IIb-Empfehlung (Vahanian et al., 2021). Die Patienten sollten folgende Kriterien erfüllen: (1) Vorliegen einer klinischen Symptomatik, (2) Erfüllung der echokardiographischen Eignungskriterien, (3) Beurteilung durch das Herzteam als inoperabel oder mit hohem Operationsrisiko und darüber hinaus (4) ein zu erwartender klinischer Nutzen (Feldman et al., 2011, Feldman et al., 2015, Buzzatti et al., 2019, Sorajja et al., 2017)

In der *Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study II* (EVEREST II) konnte gezeigt werden, dass die TEER ein sicheres therapeutisches Verfahren ist. In diese Studie wurden 279 Patienten eingeschlossen, von denen 184 Patienten eine TEER und 95 einen chirurgischen Eingriff erhielten. Es zeigte sich, dass bei in den ersten 30 Tagen nach der TEER bei 15% der Patienten unerwünschte Ereignisse wie Tod, Schlaganfall, notfallmäßige kardiochirurgische Intervention, Transfusionen, usw. auftraten. In der Gruppe der operativen Klappenversorgung lag diese Quote bei 45% ( $p < 0,001$ ) (Feldman et al., 2011). Des Weiteren wurde innerhalb von EVEREST II keine Device-Embolisation und auch keine relevante Mitralklappenstenose (MS) durch die TEER festgestellt (Feldman et al., 2011). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, also das Überleben, das Ausbleiben einer kardiochirurgischen Intervention aufgrund einer Klappendysfunktion sowie die Reduktion der MI unter Grad III innerhalb der ersten zwölf Monate gelang in der Gruppe der TEER in 55% und in der operativen Gruppe in 73% ( $p = 0,007$ ) (Feldman et al., 2011).

Hinsichtlich der Therapie der sekundären MI ist das medikamentöse Regime Mittel der Wahl und geht eng mit den Empfehlungen zur Herzinsuffizienztherapie einher (Ponikowski et al., 2016). Zusätzlich sollte bei diesen Patienten die Indikation zu einer kardialen Resynchronisationstherapie evaluiert werden. Im Falle einer ausgereizten konservativen Therapie sollte bei weiterhin bestehenden Symptomen eine Mitralklappenintervention in Betracht gezogen werden (Vahanian et al., 2021). Diese gestaltet sich in Abhängigkeit der Risikokonstellation und der Komorbiditäten des Patienten unterschiedlich und sollte durch das Herzteam evaluiert werden.

Bei Patienten mit hochgradiger sekundärer MI, welche für eine kardiochirurgische Mitralklappenintervention geeignet sind, kann diese durchgeführt werden. Allerdings ist die Indikation auf Grund des hohen operativen Risikos und der fehlenden Evidenz für einen Überlebensvorteil restriktiv zu stellen (Wu et al., 2005, Acker et al., 2014). Des Weiteren ist eine kardiochirurgische Intervention indiziert, wenn zeitgleich die Indikation zur koronararteriellen Bypassoperation zur KHK-Behandlung gestellt ist oder es einer anderen offener Intervention bedarf (Acker et al., 2011, Deja et al., 2012).

In der Mitra-FR-Studie zeigt Obadia et al. (2018), dass sich die interventionelle Therapie mittels TEER nur unwesentlich von der alleinigen medikamentösen Therapie unterscheidet. Diesbezüglich zielt der primäre Endpunkt der Studie auf die Mortalität und die Hospitalisierungsrate auf Grund einer Herzinsuffizienz innerhalb eines Jahres ab. Dabei kommt es bei der Interventionsgruppe innerhalb von 12 Monaten in 24,5% der Fälle (37 von 152 Patienten) zur ursachenunabhängigen Gesamtmortalität. Im Vergleich dazu stehen 22,5% (34 von 152 Patienten) Verstorbene auf Seiten der Kontrollgruppe. Gleiches gilt für ungeplante Krankenhausaufenthalte wegen Herzinsuffizienz. Knapp 50% der Patienten aus den jeweiligen Gruppen mussten innerhalb von 12 Monaten hospitalisiert werden (48,7% Interventionsgruppe vs. 47,4% Kontrollgruppe).

Im Gegensatz dazu steht die amerikanische *Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation* Studie (COAPT) (Stone et al., 2018), welche bei 614 herzinsuffizienten Patienten mit mittlerer bis hochgradiger MI ebenfalls die Hospitalisierungsrate zwischen Interventionsgruppe und der alleinigen medikamentösen Therapie vergleicht. Während eines Beobachtungszeitraumes von 24 Monaten konnte eine Hospitalisierung von 35,8% in der Interventionsgruppe und von 67,9% in der Kontrollgruppe dokumentiert werden ( $p < 0,001$ ). Ein signifikanter Unterschied zeigt sich in der COAPT-Studie auch bei der Mortalität. In der Interventionsgruppe betrug die Mortalität innerhalb von zwei Jahren bei 29,1% vs. Kontrollgruppe 46,1% ( $p < 0,001$ ).

Unter Berücksichtigung der COAPT-Studie wurde die TEER in den Leitlinien von einer IIb-Empfehlung zu einer IIa-Empfehlung für geeignete Patienten hochgestuft. Schließlich gibt es neben dem TEER-Verfahren noch weitere Therapieoptionen wie z.B. Annuloplastieverfahren wie das Cardioband-System® oder das Carillon Device. Diese zielen auf eine Verkleinerung des MK-Annulus ab. Diese Verfahren sind derzeit im Forschungsinteresse und daher noch nicht klinisch etabliert, könnten aber in Zukunft eine zunehmende Rolle bei der Behandlung der sekundären MI spielen.

## **1.10 Prognose**

Die Prognose der MI ist stark von ihrer Genese abhängig. Die chronische asymptomatische hochgradige MI weist eine 5-Jahressterblichkeitsrate von  $22\pm 3\%$  auf, wobei die Sterblichkeitsrate durch eine rein kardiale Genese  $14\pm 3\%$  beträgt (Enriquez-Sarano et al., 2009). Neben einer symptomatischen MI gibt es weitere Prädiktoren, die in zahlreichen Studien für ein schlechtes Outcome sprechen: Alter des Patienten, Schweregrad der MI (vor allem EROA), VHF, pulmonale Hypertonie, Dilatation des LA, Vergrößerung des LVESD und eine reduzierte LV-Funktion (Enriquez-Sarano et al., 2009, Enriquez-Sarano et al., 2005, David et al., 2013, Tribouilloy et al., 2009, Barbieri et al., 2011).

Im Gegensatz dazu steht die akute MI, meist entstanden im Rahmen einer Myokardischämie, welche als kardiologischer Notfall gilt. Nach der Ruptur eines Papillarmuskels bzw. dem Riss einer Chorda tendinea kommt es zur hochgradigen primären symptomatischen MI. (Lavie and Gersh, 1990) Das Geschehen ist hoch akut und mit einer schlechten Prognose assoziiert (Barzilai et al., 1990).

## 2 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit untersuchen wir die Hypothese, ob eine Risikostratifizierung mittels perioperativer Kardio-MRT-Untersuchung eine Aussage über das linksventrikuläre Remodeling nach erfolgreicher TEER erlaubt. Aus dieser Überlegung leiten wir die folgenden Ziele ab:

- 1) Mittels periprozeduraler Kardio-MRT-Untersuchung wollen wir die myokardialen Volumen- und Funktionsänderungen nach erfolgreicher interventioneller Mitralklappenrekonstruktion erfassen. Hintergrund dieser Überlegung ergibt sich aus der aktuellen Studienlage. Insbesondere echokardiographisch basierte Studien zeigen eine Verbesserung der kardialen Funktion. Um diese kardialen Veränderungen präzise zu erfassen, soll eine Kardio-MRT Untersuchung vor und nach TEER durchgeführt werden.
- 2) Im Rahmen der Kardio-MRT-Untersuchung soll auch das Auftreten eines linksventrikulären reverse Remodelings (LVRR) nach interventioneller Versorgung der MI evaluiert werden. Unter LVRR versteht man eine Volumenreduktion des LV in der Enddiastole. In diesem Zusammenhang soll analysiert werden, ob eine Korrelation zwischen einem LVRR und einem verbesserten klinischen Outcome besteht. Ferner sollen Prädiktoren für das Auftreten eines LVRR identifiziert werden. Hierzu ziehen wir neben den klinischen Eigenschaften der Patienten auch die Untersuchungsergebnisse der Kardio-MRT-Untersuchung heran. Neben den klassischen Kardio-MRT-Parametern wollen wir dabei auch die Myokardstruktur analysieren, um deren Einfluss auf die Entwicklung eines LVRR zu verstehen. In diesem Rahmen werden neben dem LGE auch neue T1- und T2-Mapping-Verfahren eingesetzt.
- 3) Schließlich sollen auch Prädiktoren für das klinische Outcome nach TEER identifiziert werden. Hierzu soll neben der 1-Jahres-Überlebensrate auch die Rehospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomen herangezogen werden. Auch in dieser Analyse soll ein Schwerpunkt auf den Ergebnissen der Kardio-MRT-Untersuchung gelegt werden, da wir den Nutzen der periprozeduralen Kardio-MRT-Untersuchung für die Risikostratifizierung der interventionellen Mitralklappenrekonstruktion evaluieren wollen.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

In den Jahren 2017 bis 2020 haben wir prospektiv 41 Patienten, die sich einer interventionellen Mitralklappenbehandlung unterzogen haben, in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden im oben genannten Zeitraum in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf mittels TEER (MitraClip/PASCAL-Device) behandelt. Die Patienten wurden im Rahmen von Screeninguntersuchungen für die Studie rekrutiert und im Anschluss longitudinal nachverfolgt. Weitere 35 Patienten aus den Jahren 2013 bis 2017 wurden retrospektiv in die Studie eingeschlossen. Für diese Patienten lagen Kardio-MRT-Befunde und Daten unter protokollgleichen Bedingungen vor.

Bei allen Patienten wurde vor der Mitralklappenintervention eine Kardio-MRT-Untersuchung durchgeführt. Bei 42 Patienten wurde sechs Monate nach dem Eingriff eine Kardio-MRT-Untersuchung durchgeführt. Um das 1-Jahres-Überleben und den klinischen Verlauf der Patienten zu ermitteln, haben sich diese entweder in der ambulanten Mitralklappensprechstunde vorgestellt oder wir kontaktierten diese telefonisch.

Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigte die Studie am 20.11.2017 (Studiennummer: 6110R, Registrierungs-ID: 2017084403). Diese wurde am 20.09.2018 um den Einschluss retrospektiver Patientendaten erweitert (Studiennummer: 6110R, Registrierungs-ID: 2017084403).

### **3.2 Patientenkollektiv/ Probanden**

#### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Zentrales Einschlusskriterium für die Studie bildet die bereits geplante Therapie der MI mittels TEER (MitraClip/ PASCAL-Device). Die Indikation zu dieser Therapie wurde in einer kardiologisch-kardiochirurgischen Konferenz („Herzteam“), bestehend aus Kardiologen, Kardiochirurgen und Anästhesisten, anhand der ESC-Leitlinien (Vahanian et al., 2021) diskutiert und die Indikation hierzu gestellt.

Patienten mit bestehender Indikation, einem Alter von  $> 18$  Jahren und einer schriftlichen Einverständniserklärung wurden entsprechend in die Studie eingeschlossen.

#### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

Studienteilnehmer, bei denen eine Kontraindikation für eine Kardio-MRT-Untersuchung vorliegt, wurden von der Studie ausgeschlossen. Kontraindikationen sind das Tragen von ferromagnetischen Gegenständen am Körper. Dazu gehören Herzschrittmacher oder Defibrillatoren, die nicht MRT-tauglich sind, sowie Aneurysma-Clips. Außerdem schlossen wir Patienten von der Studie aus, die aufgrund von Klaustrophobie oder ihrer körperlichen

Konstitution nicht im Kardio-MRT untersucht werden konnten. Nicht verwertbare Bilder aus der Kardio-MRT-Untersuchung (z.B. aufgrund von Artefakten) führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie. Schwangere und stillende Frauen wurden nicht zur Studie zugelassen. Ebenso wurden Patienten unter 18 Jahren nicht in die Studie aufgenommen.

Bei Vorliegen eines der Ausschlusskriterien oder bei Widerruf der Einwilligungserklärung wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen.

### **3.3 Technische Aspekte**

#### **3.3.1 MitraClip**

Vor der Implantation des MitraClip oder PASCAL-Device wurden allen Patienten im Rahmen eines Screenings mittels TTE und TEE untersucht. Zusätzlich wurde eine Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung vor Intervention durchgeführt. Ebenso erfolgte eine Lungenfunktionsprüfung sowie eine angiologische Untersuchung mittels Sonographie der Femoralarterien und der Carotiden zur weiteren Einschätzung des perioperativen Risikos. Das MI-Screening erfolgte nach den aktuellen Leitlinien und wurde um eine Kardio-MRT-Untersuchung ergänzt. Nach dem Eingriff fand ebenfalls eine weitere TTE-Kontrolle etwa drei bis fünf Tagen vor der Entlassung des Patienten statt. Weitere TTE-Kontrollen erfolgten bei Wiedervorstellung in der Mitralklappensprechstunde drei und zwölf Monate nach der Intervention.

Alle Eingriffe fanden im Herzkatheterlabor der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Düsseldorf statt. Ein Team aus zwei Kardiologen und einem Echokardiographen führten die Interventionen durch.

Die Implantation des MitraClip® (Abbot, Abbot Park, USA) erfolgte unter standardisierten Bedingungen. Nach venöser Punktion der Leiste wird ein Katheter ins rechte Atrium (RA) eingeführt. Unter Fluoroskopie und TEE-Kontrolle folgt die transeptale Punktion und Platzierung der transeptalen Schleuse. Über diese wird ein Führungsdraht bis in die linke obere Pulmonalvene vorgeschoben. Anschließend wird über den Draht ein Führungskatheter zusammen mit dem MitraClip im LA platziert. Draht und Dilatator werden gemeinsam entfernt. Im LA wird der MitraClip oberhalb der MK positioniert und die Device-Arme geöffnet. Nachdem der MitraClip in den LV vorgeschoben wurde, werden während des Zurückziehens das anteriore und posteriore Segel der MK mit den Device-Armen gefasst. Bevor der MitraClip in seiner finalen Position gelöst wird, wird das Ergebnis hinsichtlich der Reduktion der Insuffizienz mittels TEE kontrolliert. Bei unbefriedigendem Ergebnis kann der MitraClip erneut gelöst und repositioniert werden oder weitere MitraClips implantiert werden. Im Anschluss wird der MitraClip gelöst und die Endkontrolle durchgeführt. Dabei wird sowohl die Reduktion der MI als auch der mittlere Druckgradient über der MK als Hinweis auf eine mögliche iatrogene MS erfasst.

Nach der Intervention wird eine reguläre antithrombotische Therapie eingeleitet. Diese beginnt standardisiert für einen Monat in Form einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung unter Clopidogrel 75mg und Acetylsalicylsäure 100mg einmal täglich. Anschließend wird die Thrombozytenaggregationshemmung als Monotherapie mit

Acetylsalicylsäure für ein halbes Jahr fortgeführt. Bei entsprechender Indikation (z.B. VHF) wird die Therapie (von Beginn an) durch eine Antikoagulation ergänzt.

Um den Therapieerfolg zu kontrollieren, wurde nach der Intervention eine standardisierte Kontrolle nach einem festen Schema durchgeführt. Vor der Entlassung wurde eine TTE- und Laborkontrolle durchgeführt. Im Verlauf folgte eine echokardiographische Kontrolle nach drei und zwölf Monaten.

### **3.3.2 PASCAL-Device**

Das PASCAL-Device® (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) besteht aus einem zentralen Abstandhalter (*Spacer*) mit einem Durchmesser von 10mm, der als Füller in der Öffnung der MI fungiert. Das Device wird mit zwei Paddels (25mm lang) und zwei Verschlüssen (10mm lang) an den Mitralklappensegeln befestigt. Die Größe entspricht etwa dem 1,5-fachen eines MitraClips. Die Verschlüsse können sowohl simultan als auch unabhängig voneinander geschlossen werden, um die Klappensegel auch in komplexen anatomischen Situationen fassen zu können (Praz et al., 2017).

Die Implantation des PASCAL-Device erfolgt bis zur Positionierung des Amplatz Superstiff im LA analog zum oben beschriebenen Vorgehen beim MitraClip. Anschließend wird das PASCAL-Device unter TEE-Kontrolle in den LA eingebracht, während dieser mit einem steuerbaren Katheter in Richtung MK vorgeschoben wird. Nach Passieren der Klappenebene mit geöffneten Paddeln werden die Segel der MK entweder simultan oder einzeln gefasst. Daraufhin wird der Sitz des Device überprüft, die ausreichende Reduktion der MI kontrolliert und der transvalvuläre Gradient gemessen. Bei zufriedenstellendem Ergebnis (MI-Reduktion; keine relevante MS) wird das Device final freigesetzt. Bei inadäquater Reduktion der MI kann das Device gelöst und korrigiert werden oder durch weitere Devices eine suffizientere Reduktion erreicht werden. Mit dem Einsatz des PASCAL-Device werden zwei Öffnungen in der MK erzeugt (Praz et al., 2017). Die Nachsorge der behandelten Patienten sowie die antithrombotische Einstellung erfolgte wie bei den Patienten nach MitraClip-Intervention.

## **3.4 Kardiale Magnetresonanztomographie**

### **3.4.1 Kardio-Magnetresonanztomographie-Untersuchungsprotokoll**

Die MRT-Untersuchung der Patienten erfolgte an einem Standard 1,5T Scanner (Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) mit einer 32-Kanal-Phasenspule in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Vor der Untersuchung klärte ein Arzt aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie alle Patienten über die Untersuchung auf, wobei die Patienten schriftlich einwilligten. Ein speziell geschulter technischer Assistent bereitete die Patienten für die Kardio-MRT-Untersuchung vor und führte diese unter Aufsicht eines erfahrenen Kardiologen durch.

Die erste Kardio-MRT-Untersuchung fand statt, nachdem das Herzteam die Entscheidung für eine interventionelle Mitralklappentherapie getroffen hatte. Dazu nahmen die Patienten

einen ambulanten Termin in der Klinik wahr oder die Untersuchung fand während des stationären Aufenthaltes statt. Die erste Kardio-MRT-Untersuchung wurde nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll mit klinisch etabliertem KM wie Gadolinium DTPA (Gadovist, Bayer Healthcare) durchgeführt. Die Untersuchung dauerte ca. 45 Minuten.

Der zweite Untersuchungstermin fand im Rahmen der routinemäßigen ambulanten Nachsorge sechs Monate nach interventioneller Mitralklappenreparatur statt. Diese Untersuchung erfolgte ohne KM und dauerte in der Regel 30 Minuten.

Innerhalb beider Sitzungen wurden verschiedene Pulssequenzen zur Beurteilung der globalen Herzfunktion und der regionalen Wandbewegung durchgeführt. Diese Untersuchungssequenzen sind im Folgenden aufgeführt:

### 3.4.2 Kardiale Funktions- und Flussanalyse

Um die Struktur und Funktion des Herzens zu analysieren, wurde eine *Cine*-Sequenzaufnahme per *steady state free precession* (SSFP) Sequenz generiert: TR/TE = *shortest/shortest*; Anregungswinkel (*flip angle*, FA) = 60°; *spatial resolution* = 1,5 x 1,5 x 8mm<sup>3</sup>; 35 *phases*; end-expiratorisch. Diese wird sowohl in den standardisierten Längsachsenschnitten (Zwei-, Drei- und Vierkammerblick) als auch im Kurzachsenschnitt durchgeführt. Zur Berechnung des end-diastolischen und end-systolischen Volumens sowie des Schlagvolumens und des LVEF wurde eine Volumetrie nach der Scheibchensummationsmethode durchgeführt. Das entsprechende SV wurde als Differenz zwischen dem linksventrikulären end-diastolischen Volumen (LVEDV) und dem linksventrikulären end-systolischen Volumen (LVESV) bzw. dem rechtsventrikulären end-diastolischen Volumen (RVEDV) und dem rechtsventrikulären end-systolischen Volumen (RVESV) berechnet. Das effektive SV wurde dagegen aus der Differenz zwischen dem LV-Vorwärtsstrom in die Aorta und dem Rückstrom berechnet. Die Auswertung der Daten erfolgte mit kommerzieller offline-Software (cmr42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Canada und Extended Workspace, Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland) (Spieker et al., 2021b).

### 3.4.3 Linksventrikuläre Strain-Analyse

Der Strain als Deformationsparameter gibt die Verkürzung bzw. Verdickung des Myokards an und wird nach folgender Formel berechnet (Pavlopoulos and Nihoyannopoulos, 2008):

$$\text{Strain} = [\text{Länge}(\text{enddiastolisch}) - \text{Länge}(\text{endsystolisch})] / \text{Länge}(\text{enddiastolisch})$$

Zur Berechnung des globalen longitudinalen Strains (GLS) wurden Schichtaufnahmen für die lange Herzachse im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick EKG-getriggert zum enddiastolischen und endsystolischen Zeitpunkt angefertigt. Zur Bestimmung des zirkumferentiellen und radialen Strains wurden die Aufnahmen ebenfalls zum enddiastolischen und endsystolischen Zeitpunkt in der kurzen Herzachse durchgeführt. Zur weiteren Berechnung wurden die basalen, midventrikulären und apikalen Aufnahmen verwendet. Die verwendete Kardio-MRT-Sequenz entspricht den *Cine*-Aufnahmen, die auch für die kardiale Funktions- und Flussanalyse eingesetzt wurden.

Im Rahmen des *Post-Processing* konnte mittels entsprechender kommerzieller Software (Image-Arena Version 3.0 and 2D Cardiac Performance Analysis MR Version 1.1.0; TomTec Imaging Systems Unterschleißheim, Deutschland) die Endo- und Epikardgrenzen für die weitere Berechnung ermittelt werden. Hierbei fand eine automatisierte Eingrenzung statt, die anschließend vom Untersucher kontrolliert und für jedes Bild manuell adjustiert wurde. Im Anschluss erfolgte die automatische Berechnung des globalen longitudinalen, zirkumferentiellen und radialen Strains. Dabei wurden sowohl regionale Daten, die eine Rekonstruktion innerhalb des 17-Segmente-Modells der *American Heart Association* (Cerqueira et al., 2002) ermöglichen, als auch ein globales Ergebnis ermittelt.

#### **3.4.4 Late Gadolinium Enhancement**

Die LGE-Sequenz wurde mit Hilfe einer 3-dimensionalen *gradient-spoiled turbo fast field echo sequence* zusammen mit einer nichtselektiven *inversion recovery (pre-pulse-triggered to end-diastole)* erzeugt. Diese deckte den gesamten LV ab.  $TR/TE = shortest/shortest$ ;  $FA = 15^\circ$ ;  $spatial\ resolution = 1,5 \times 1,7 \times 10\ mm^3$ ; *patient-adapted prepulse delay = 200-300*, endexpiratorisch atemanhaltend. Als KM kam Gadolinium-DTPA (Gadovist, Bayer Healthcare) zur Anwendung.

#### **3.4.5 T1-Mapping**

Mit Hilfe der MOLLI-Sequenz wurde die native T1-Map für die weitere Auswertung akquiriert. Die Akquisition erfolgte zum Zeitpunkt der Enddiastole. Diese wurde über ein EKG-getriggert. Gleichzeitig fand eine respiratorische Navigation statt. Folgende Parameter wurden bei dieser Sequenz verwendet:  $TR/TE = shortest/shortest$ ;  $FA = 35^\circ$ ;  $FOW = 300 \times 300 \times 46\ mm^3$ ;  $spatial\ resolution = 2,2 \times 2,4 \times 10\ mm^3$ ; *EPI-Faktor (Anzahl der Bildechos) = 3 mit einem Abstand von 8ms (interecho spacing)*.

Im Anschluss erfolgte eine automatische Korrektur der Eigenbewegung des Herzens sowie der Atemverschiebung mittels *Motion Correction*. Aus diesen Daten wurde automatisch für jedes einzelne Pixel die T1-Relaxationszeit in Millisekunden berechnet und als T1-Map wiedergegeben.

#### **3.4.6 T2-Mapping**

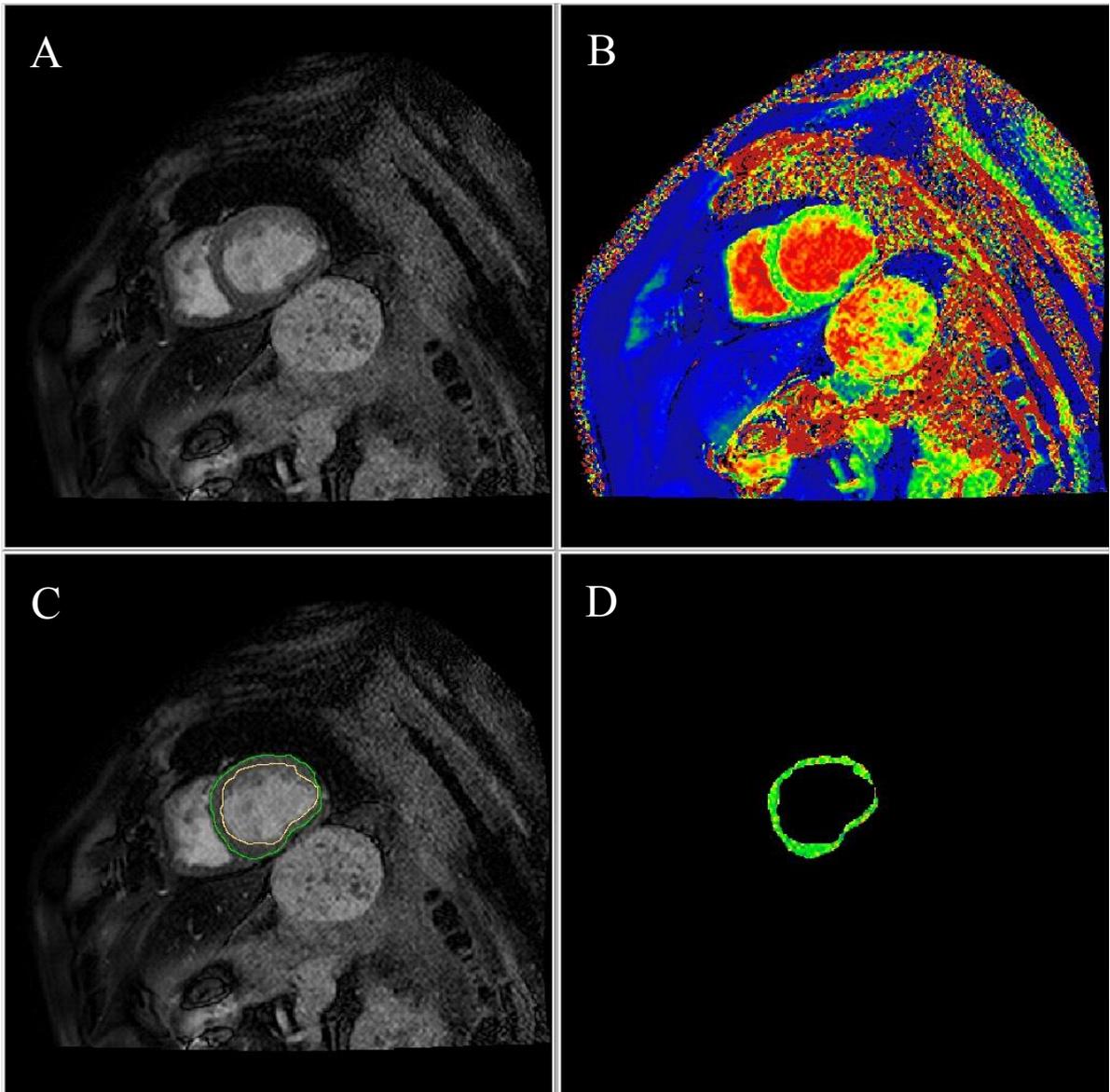
Für die Gewinnung der T2-Daten kam die bereits erwähnte GRASE-Sequenz zum Einsatz. Hierbei handelt es sich um eine Kombination aus einer Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) und einer *Echo-Planar-Imaging*-Sequenz (EPI). Wie bei der TSE wurde eine Serie von mehreren refokussierenden  $180^\circ$ -Impulsen und einer zusätzlichen ungeraden Anzahl von Gradientenechos für jeden Spin verwendet. Die Sequenz wurde nach den RR-Intervallen getriggert, und es wurde eine respiratorische Navigation eingesetzt. Die folgenden Parameter wurden angewandt:  $TR = 1\ RR\text{-Intervall}$ ;  $TE = 10\ ms$ ; *EPI-Faktor (Anzahl der Gradientenechos) = 7*; *Anzahl der Bildechos = 15 mit einem Abstand von 8ms (interecho spacing)*;  $FA = 90^\circ$ ;  $FOW = 300 \times 388 \times 46\ mm^3$ ;  $spatial\ resolution\ 2 \times 2 \times 10\ mm^3$ ; endexpiratorisch atemanhaltend. Durch ein *double inversion block blood pulse* konnten blutbedingte Artefakte subendokardiale unterdrückt werden.

### 3.4.7 Bildauswertung T1- und T2-Maps

Für die Auswertung der T1- und T2-Mapping-Sequenzen wurde eine spezielle Software auf der Basis von LABView (National Instruments, Austin, TX) verwendet. Dieses Programm ermöglicht die Berechnung der entsprechenden T1- und T2-Werte für das gesamte Myokard oder für ein definiertes Areal, welches als *Region of Interest* (ROI) bezeichnet wird. Die globalen T1/T2-Werte des LV wurden durch Quantifizierung des Myokards in den drei Kurzschnittschnitten bestimmt. Dazu erfolgte eine manuelle Konturierung innerhalb der Epi- und Endokardgrenzen. In Abb. 1 ist dieser Vorgang beispielhaft dargestellt.

Um einen Partialvolumeneffekt an den Grenzen zwischen Blut und Perikard bzw. Endokard zu vermeiden, wurde eine manuelle Konturierung innerhalb der Epi- und Endokardgrenzen durchgeführt (Schelbert and Messroghli, 2016). Dabei wurden visuell abgrenzbare Artefakte, die zum Teil in den basalen Schichten durch den MitraClip erzeugt wurden, abgegrenzt und nicht in die Auswertung einbezogen. Aus den jeweils markierten Myokardgrenzen ergab sich der zu analysierende Myokardabschnitt, der von der Software automatisiert in ein entsprechendes Histogramm überführt wurde. Zusätzlich berechnete die Software weitere Informationen, bestehend aus Mittelwert, Median und Standardabweichung. Zur Berechnung der globalen T1/T2-Zeit wurden die Mittelwerte aus den berechneten Werten der basalen, midventrikulären und apikalen Ebene gebildet. Zusätzlich erfolgte eine Analyse der septalen T1/T2-Zeit. Hierzu wurde ebenfalls in allen drei Kurzschnittsabschnitten eine ROI im septalen Bereich manuell eingezeichnet. Auch hier erfolgte eine Mittelwertberechnung, indem die drei entsprechenden regionalen T1/T2-Zeiten addiert und anschließend durch drei dividiert wurden. Um eine sinnvolle Auswertung durchführen zu können, wurde dabei auf eine Mindestgröße von 100 Pixeln geachtet.

Sowohl die globalen als auch die septalen T1- und T2-Werte wurden vor und nach dem TEER ermittelt.



**Abb. 1: Auswertung der T1 Maps durch Bestimmung der *Region of Interest*.** Die vier Bilder zeigen beispielhaft jeweils einen Kurzachsenschnitt des linken Ventrikels auf basaler Ebene vor Mitralklappenintervention. Dabei stellt Bild A dem T1w Imaging Bild und Bild B die entsprechende T1-Map dar. Durch das Markieren der endokardialen (gelb) und epikardialen (grün) Grenzen des linken Ventrikels, abgebildet in Bildabschnitt C, kann die *Region of Interest* in der T1-Map berechnet werden. Die ROI ist dabei in Bildabschnitt D repräsentiert. Hieraus ermittelt die Software das entsprechende Histogramm für das eingezeichnete Areal.

### 3.5 Statistische Testverfahren

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe spezieller Software. Verwendet wurden Sigma Stat (Systat Software Inc., San Jose, Kalifornien, USA) und GraphPad Prism 7 (Graphpad Software, San Diego, USA).

Die kategorialen Variablen werden in Prozent oder als Anzahl angegeben. Sie wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder dem exakten Test nach Fischer ausgewertet.

Sofern nicht anders angegeben, werden kontinuierliche Variablen als arithmetische Mittelwerte angegeben. Zusätzlich wird die Standardabweichung (SD) hinter dem Symbol „±“ angegeben. Um aus den erhobenen und generierten Daten dieser Stichprobe Rückschlüsse auf die Grundgesamtheit ziehen zu können, wurde für kontinuierliche Variablen der gepaarte und ungepaarte *student t-test* verwendet. Der ungepaarte t-Test dient dem Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen, während der gepaarte t-Test die Untersuchung von voneinander abhängigen Daten ermöglicht. Voraussetzung für die statistische Auswertung mittels *student t-test* ist die Annahme, dass die Stichproben normalverteilt sind.

In der univariaten und multivariaten Analyse wurden alle Variablen bezogen auf die 1-Jahres-Mortalität untersucht. Alle Variablen mit einem p-Wert  $< 0,05$  in der univariaten Analyse und mit klinischer Relevanz wurden in die multivariate Analyse einbezogen. Diese wurden mittels Cox-Regressionsmodell bestimmt. Die Ergebnisse der logistischen Regression werden als Odds Ratio mit KI angegeben.

Das Signifikanzniveau der statistischen Analyse wurde auf 5% festgelegt, so dass ein p-Wert  $< 0,05$  als signifikant angesehen werden kann.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Beschreibung der gesamten Patientenkohorte**

#### **4.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika**

In die Studie wurden 76 Patienten eingeschlossen, bei denen vor der Mitralklappenintervention ein Kardio-MRT durchgeführt wurde. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug  $78 \pm 8$  Jahre, 55% der eingeschlossenen Patienten waren weiblich. Bei einem Großteil der Patienten lagen kardiovaskuläre Erkrankungen vor (Tabelle 1): 86% der Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, 21% einen behandlungsbedürftigen Diabetes mellitus, 16% der Patienten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und 72% der Patienten eine KHK. Ein Viertel der Patienten (24%) hatte vorab eine koronare Bypassoperation erhalten und 14% der Patienten eine vorherige Herzklappenoperation. Drei Viertel der Patienten hatten eine funktionelle Genese der MI und ein Viertel der Patienten eine degenerative Ursache. Der durchschnittliche logistische EuroScore lag bei  $24,1 \pm 16\%$ . Drei Viertel der Patienten (75%) klagten über eine führende Dyspnoe-Symptomatik (NYHA III/IV). Der mediane NT-proBNP-Wert betrug 2510ng/ml (1159-4372).

<b>Patientencharakteristika (n=76)</b>	
Alter (Jahre)	78±8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25±5
Weibliches Geschlecht, n (%)	42 (55)
Arterielle Hypertonie, n (%)	65 (86)
Diabetes mellitus, n (%)	16 (21)
Peripher arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	12 (16)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	55 (72)
Z.n. koronarer Bypassoperation, n (%)	18 (24)
Z.n. Herzklappenchirurgie, n (%)	11 (14)
Vorhofflimmern, n (%)	47 (62)
Degenerative MI, n (%)	19 (25)
Funktionelle MI, n (%)	57 (75)
Logistischer EuroSCORE (%)	24,1±16,4
NYHA III/IV, n (%)	57 (75)
<i>Laborwerte</i>	
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,4±0,9
eGFR (ml/min)	50±20
Hämoglobin (mg/dl)	12±2
NT-proBNP (pg/ml), z (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	2510 (1159-4372)

**Tabelle 1: Patientencharakteristika.** Übersicht über die klinische und laborchemische Aufstellung der gesamten Studienkohorte. Abk.: BMI = Body-Mass-Index; Z.n. = Zustand nach; NYHA = *New York Heart Association*; MI = Mitralklappeninsuffizienz; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NT-proBNP = N-terminales pro-natriuretisches Peptid (pg/ml); n = Anzahl; kg = Kilogramm; m<sup>2</sup> = Quadratmeter; mg = Milligramm; dl = Deziliter; ml = Milliliter; min = Minute; pg = Pikogramm; z = Median; Q<sub>1</sub> = erstes Quartil; Q<sub>3</sub> = drittes Quartil.

#### 4.1.2 Transthorakale Echokardiographie vor Intervention

Von den 76 Patienten der Gesamtkohorte lagen die Ergebnisse des präinterventionellen Ruhe-TTE für 73 Patienten vor. Die mittlere LVEF betrug  $46\pm 12\%$ . Knapp zwei Drittel der Patienten (64%) hatten eine hochgradige MI in Ruhe, während 36% der Patienten eine mittelgradige MI in Ruhe aufwiesen. Das echokardiographisch berechnete MI Rvol betrug  $46\pm 24\text{ml}$ , und der mittlere Gradient über der MK  $2,6\pm 1,4\text{mmHg}$ . Bei den Patienten mit mittelgradiger MI unter Ruhebedingungen wurde eine weiterführende Diagnostik mittels Belastungs-TTE durchgeführt, bei der sich eine hochgradige MI unter Belastung demaskierte (Daten hier nicht aufgeführt). Ein Viertel der Patienten (24%) wies eine begleitende hochgradige TI im TTE auf. Der mittlere sPAP lag bei  $40\pm 14\text{mmHg}$ , die *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) lag bei  $18\pm 4\text{mm}$ .

Transthorakale Echokardiographie (in Ruhe) vor Intervention (n=76)	
LVEF (%)	46±12
LVEDD (mm)	53±8
Grad der MI	
Grad II, n (%)	27 (36)
Grad III, n (%)	49 (64)
MI Regurgitationsvolumen (ml)	46±24
MI PISA (mm)	6,7±2,7
MI ERO (cm <sup>2</sup> )	0,26±0,15
MI Vena contracta (mm)	6,5±2,2
Mittlerer Gradient über MK (mmHg)	2,6±1,4
Grad der TI	
Keine TI, n (%)	5 (7)
Grad I, n (%)	34 (49)
Grad II, n (%)	14 (20)
Grad III, n (%)	17 (24)
Systolischer PA-Druck (mmHg)	40±14
TAPSE (mm)	18±4

**Tabelle 2: Echokardiographische Daten vor Intervention.** Auflistung der echokardiographischen Daten aus der transthorakalen Echokardiographie (TTE) vor Intervention. Die Tabelle enthält die Daten von 76 Patienten (100% der Gesamtkohorte). Für sechs Patienten (8% der Gesamtkohorte) fehlen die Werte zur Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI), da diese nicht erhoben wurden. Die entsprechenden Prozentwerte beziehen sich daher auf die Werte der verbleibenden 70 Patienten (92% der Gesamtkohorte). Abk.: LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD = linksventrikulärer end-diastolischer Durchmesser; MI = Mitralklappeninsuffizienz; PISA = *proximal isovelocity surface area*; ERO = *effective regurgitant orifice area*; MK = Mitralklappe; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz; PA = Pulmonalarterie; TAPSE = *tricuspid annular plane systolic excursion*; n = Anzahl; mm = Millimeter; ml = Milliliter; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule.

### 4.1.3 Rechtsherzkatheter vor Intervention

Vor der Intervention wurde bei 66 der 76 Patienten eine Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Ruhebedingungen in der hiesigen kardiologischen Abteilung durchgeführt. Dabei ergab sich ein invasiv gemessener sPAP von  $48 \pm 16$  mmHg und ein mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) von  $31 \pm 11$  mmHg. Demnach hatten 48 der 66 Patienten (73%) eine pulmonale Hypertonie (mPAP  $\geq 25$  mmHg). Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PAWP) betrug im Mittel  $21 \pm 9$  mmHg. Der *Cardiac Index* betrug  $2,2 \pm 0,7$  l/min/m<sup>2</sup>. Zusätzlich wurde der Pulmonalarterien-Pulsatilitätsindex (PAPi) ( $6 \pm 7$ ) und der RA-Druck im Verhältnis zum PAWP ( $0,5 \pm 0,3$ ) bestimmt.

<b>Rechtsherzkatheter vor Intervention (n=66)</b>	
Mittlerer RA Druck (mmHg)	9±6
Systolischer RV-Druck (mmHg)	48±16
Diastolischer RV-Druck (mmHg)	8±5
Systolischer PA-Druck (mmHg)	48±16
Diastolischer PA-Druck (mmHg)	19±7
Mittlerer PA-Druck (mmHg)	31±11
PAWP (mmHg)	21±9
SVR (dyn x s x cm <sup>-5</sup> )	2003±807
PVR (dyn x s x cm <sup>-5</sup> )	250±177
<i>Cardiac Index</i> (l/min/m <sup>2</sup> )	2,2±0,7
RAP/ PAWP	0,5±0,3
PAPi	6±7

**Tabelle 3: Rechtsherzkatheter vor Intervention.** Auflistung der Daten, die vor der Intervention mit dem Rechtsherzkatheter erhoben wurden. Die Tabelle enthält die Werte von 66 Patienten (87% der Gesamtkohorte). Für zehn Patienten lagen keine Daten vor. Abk.: RA = rechtes Atrium; RV= rechter Ventrikel; PA = Pulmonalarterie; PAWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck; SVR = totaler systemischer Widerstand; PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand; RAP = rechtsatrialer Druck; PAPi = Pulmonalarterien-Pulsatilitäts-Index; RVSWI = rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex; n = Anzahl; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; dyn = Dynorphine (Kraft); s = Sekunde; cm = Zentimeter; l = Liter; min = Minute; m<sup>2</sup> = Quadratmeter.

#### 4.1.4 Kardiale Magnetresonanztomographie vor Intervention

Tabelle 4 zeigt die Parameter der initialen Kardio-MRT-Untersuchung. Es zeigte sich ein durchschnittliches MI Rvol von  $30 \pm 16$  ml und eine MI Regurgitationsfraktion von  $35 \pm 14\%$ . Weiterhin wiesen die Patienten einen linksventrikulären end-diastolischen Volumenindex (LVEDVi) von  $96 \pm 31$  ml/m<sup>2</sup> und einen linksventrikulären end-systolischen Volumenindex (LVESVi) von  $46 \pm 12$  ml/m<sup>2</sup> auf. Außerdem wurde ein linksventrikulärer Schlagvolumenindex (LVSVi) von  $46 \pm 12$  ml/m<sup>2</sup> und eine LVEF von  $51 \pm 14\%$  beobachtet. Bei 15 der 76 Patienten (20%) wurde eine hochgradig reduzierte LV-Funktion mit einem LVEF < 30% festgestellt. Der durchschnittliche *Cardiac Index* betrug  $2,1 \pm 0,6$  l/min/m<sup>2</sup>. Das Rvol der TI betrug im Kardio-MRT  $23 \pm 19$  ml. Dies entsprach einer TI Regurgitationsfraktion von  $31 \pm 29\%$ . Eine späte Kontrastmittelanreicherung im Myokard (LGE) war bei knapp 40% der Patienten nachweisbar.

<b>Kardio-MRT-Untersuchung vor Intervention (n=76)</b>	
Linksatrialer Flächenindex (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	18±5
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	96±31
LVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	53±34
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	46±12
LVEF (%)	51±14
Effektiver LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	30±9
<i>Cardiac Index</i> (l/min/m <sup>2</sup> )	2,1±0,6
MI Regurgitationsvolumen (ml)	30±16
MI Regurgitationsfraktion (%)	35±14
Rechtsatrialer Flächenindex (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	14±6
RVEDVi(ml/m <sup>2</sup> )	84±29
RVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	45±23
RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	39±12
RVEF (%)	48±12
TI Regurgitationsvolumen (ml)	23±19
TI Regurgitationsfraktion (%)	31±29
Globaler longitudinaler Strain	-17±6
Zirkumferentieller Strain	-25±14
Radialer Strain	33±15
Late Gadolinium Enhancement, n (%)	26 (39)

**Tabelle 4: Kardiale Magnetresonanztomographie vor Intervention.** Auflistung der Daten, die mittels kardialer Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) bei 76 Patienten (100% der Gesamtkohorte) vor der Intervention erhoben wurden. Abk.: Kardio-MRT = kardiale Magnetresonanztomographie; LVEDVi = linksventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; LVESVi = linksventrikulärer end-systolischer Volumenindex; LVSVi = linksventrikulärer Schlagvolumenindex; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI = Mitralklappeninsuffizienz; RVEDVi = rechtsventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; RVESVi = rechtsventrikulärer end-systolischer Volumenindex; RVSVi = rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex; RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz; n = Anzahl; cm<sup>2</sup> = Quadratzentimeter; m<sup>2</sup> = Quadratmeter; ml = Milliliter; l = Liter; min = Minute.

#### **4.1.5 Vergleich der kardialen Magnetresonanztomographie bei Patienten mit und ohne Follow-up**

Bei 42 Patienten wurde 5±3 Monate nach der Mitralkappenintervention eine zweite Kardio-MRT-Untersuchung durchgeführt. Tabelle 5 zeigt die präinterventionellen Daten der Patienten, die vor und nach der Intervention ein Kardio-MRT erhielten (n = 42) im Vergleich zu den Patienten, die nur vor der Intervention ein Kardio-MRT erhielten (n = 34). Aus diesem Vergleich geht hervor, dass die Patienten, die im weiteren klinischen Verlauf nachuntersucht wurden, einen geringfügig höheren MI-Grad aufwiesen als die Gruppe ohne *Follow-up*. Ansonsten gab es keine signifikanten Unterschiede in den Untersuchungsergebnissen zwischen den beiden Gruppen.

	mit Follow-up (n=42)	ohne Follow-up (n=34)	p-Wert
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	96±30	95±31	0,749
LVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	51±30	55±38	0,622
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	45±12	45±11	0,625
LVEF (%)	50±15	51±14	0,902
Effektiver LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	28±8	31±10	0,285
<i>Cardiac Index</i> (l/min)	2,0±0,6	2,1±0,7	0,395
MI Regurgitationsvolumen (ml)	36±19	27±15	0,047
MI Regurgitationsfraktion (%)	41±17	33±15	0,041
MI Regurgitationsvolumen/ LVEDV	0,23±0,14	0,17±0,08	0,076
RVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	79±20	90±39	0,140
RVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	40±13	51±31	0,048
RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	39±12	39±13	0,912
RVEF (%)	49±11	46±14	0,447
Effektiver RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	31±11	31±10	0,683
TI Regurgitationsvolumen (ml)	25±15	21±23	0,069
TI Regurgitationsfraktion (%)	30±18	25±27	0,084
Globaler longitudinaler Strain (%)	-17±7	-15±4	0,311
Zirkumferentieller Strain (%)	-27±11	-24±14	0,522
Radialer Strain (%)	40±22	39±15	0,964

**Tabelle 5: Vergleich der kardialen Magnetresonanztomographie bei Patienten mit und ohne Follow-up.**

Die Gruppe der Patienten mit Follow-up besteht aus 42 Patienten, diejenige ohne Follow-up aus 34 Patienten. Abk.: LVEDVi = linksventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; LVESVi = linksventrikulärer end-systolischer Volumenindex; LVSVi = linksventrikulärer Schlagvolumenindex; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI = Mitralklappeninsuffizienz; LVEDV = linksventrikuläres end-diastolisches Volumen; RVEDVi = rechtsventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; RVESVi = rechtsventrikulärer end-systolischer Volumenindex; RVSVi = rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex; RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz; n = Anzahl; ml = Milliliter; m<sup>2</sup> = Quadratmeter; l = Liter; min = Minute.

## 4.2 Volumen- und Funktionsänderung nach interventioneller Mitralklappenrekonstruktion

### 4.2.1 Kardiale Magnetresonanztomographie vor und nach Intervention

Um die Auswirkungen der kathetergestützten Mitralklappenintervention zu beurteilen, haben wir bei 42 Patienten die kardialen Parameter vor und nach der Intervention mittels Kardio-MRT analysiert. In Tabelle 6 sind die Untersuchungsergebnisse vor und nach TEER dargestellt.

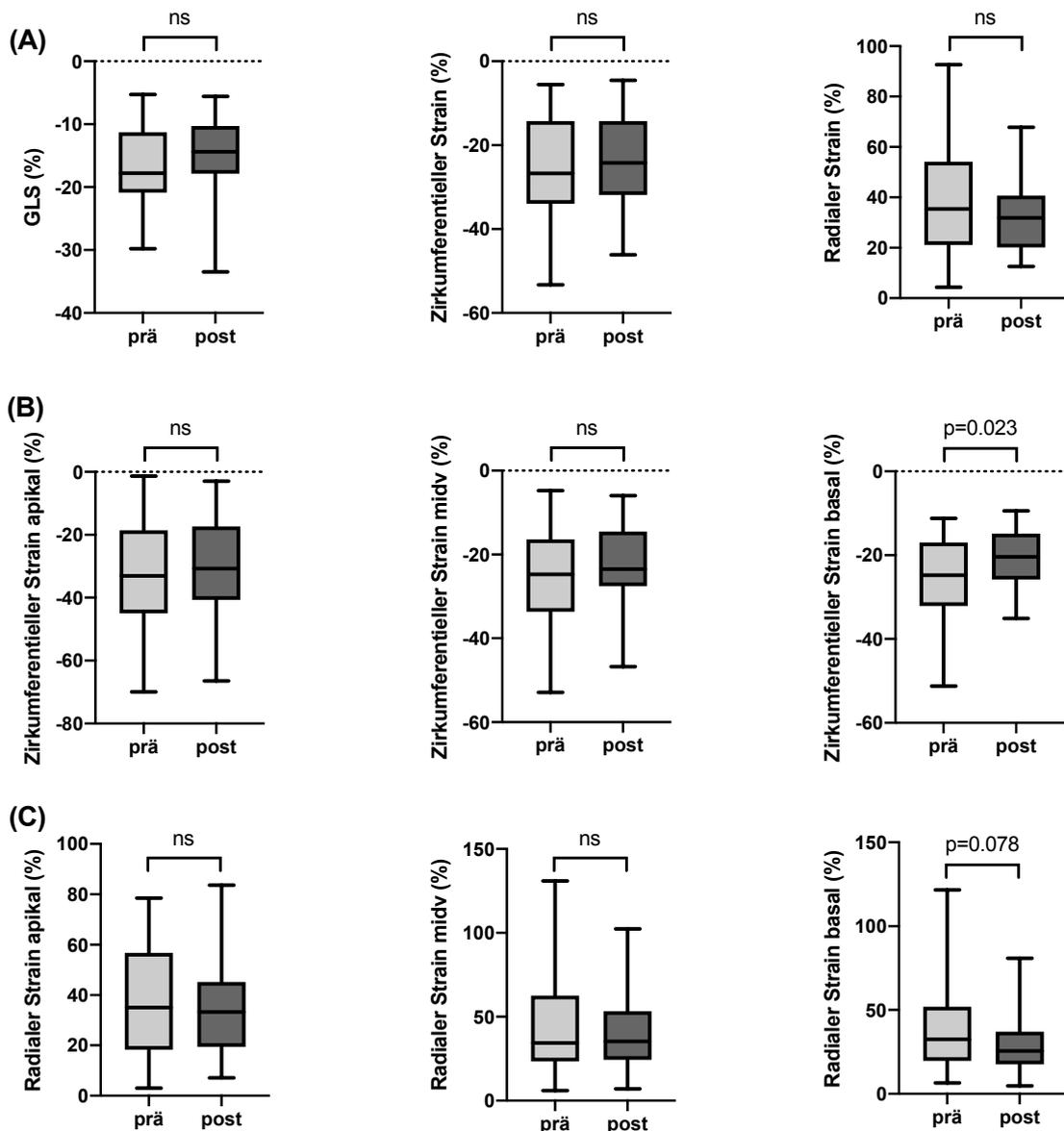
Es zeigt sich, dass nach der Intervention eine Reduktion des MI Rvol von  $36 \pm 19 \text{ ml}$  auf  $14 \pm 19 \text{ ml}$  stattgefunden hat ( $p < 0,001$ ). Entsprechend sank die MI Regurgitationsfraktion von  $41 \pm 17\%$  auf  $22 \pm 21\%$  ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 6). Außerdem wurde eine Abnahme des LVSVi von  $46 \pm 13 \text{ ml/m}^2$  auf  $38 \pm 10 \text{ ml/m}^2$  beobachtet ( $p = 0,001$ ) (Tabelle 6). Ferner stieg der effektive LVSVi von durchschnittlich  $28 \pm 8 \text{ ml/m}^2$  auf  $32 \pm 8 \text{ ml/m}^2$  ( $p = 0,046$ ) (Tabelle 6). Gleichzeitig zeigte sich auch ein numerischer Anstieg des *Cardiac Index* von  $2,0 \pm 0,6 \text{ l/min/m}^2$  auf  $2,2 \pm 0,6 \text{ l/min/m}^2$ , jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,124$ ) (Tabelle 6).

<b>Kardio-MRT</b>	<b>Vor Intervention (n=42)</b>	<b>Nach Intervention (n=42)</b>	<b>p-Werte</b>
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	97±31	85±29	0,080
LVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	51±30	48±28	0,604
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	46±13	38±10	0,001
LVEF (%)	50±15	47±14	0,286
Effektiver LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	28±8	32±8	0,046
<i>Cardiac Index</i> (l/min/m <sup>2</sup> )	2,0±0,6	2,2±0,6	0,124
MI Regurgitationsvolumen (ml)	36±19	14±19	< 0,001
MI Regurgitationsfraktion (%)	41±17	22±21	< 0,001
MI Regurgitationsvolumen/ LVEDV	0,23±0,14	0,11±0,11	< 0,001
RVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	79±20	84±23	0,391
RVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	40±13	42±16	0,698
RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	39±12	39±15	0,830
RVEF (%)	49±11	48±11	0,584
Effektiver RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	31±11	33±11	0,550
TI Regurgitationsvolumen (ml)	24±15	21±22	0,551
TI Regurgitationsfraktion (%)	30±18	24±19	0,341
Globaler longitudinaler Strain (%)	-17±7	-14±6	0,055
Zirkumferentieller Strain (%)	-27±11	-24±10	0,403
Radialer Strain (%)	40±23	34±16	0,229

**Tabelle 6: Kardiale Magnetresonanztomographie vor und nach Intervention.** In der Tabelle auf der linken Seite sind die Parameter aufgeführt, die mittels kardialer Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) erhoben wurden. In der mittleren Spalte sind die Messwerte der 42 Patienten vor der Intervention und rechts drei Monate nach der Intervention aufgeführt. Abk.: Kardio-MRT = kardiale Magnetresonanztomographie; LVEDVi = linksventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; LVESVi = linksventrikulärer end-systolischer Volumenindex; LVSVi = linksventrikulärer Schlagvolumenindex; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI = Mitralklappeninsuffizienz; LVEDV = linksventrikuläres end-diastolisches Volumen; RVEDVi = rechtsventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; RVESVi = rechtsventrikulärer end-systolischer Volumenindex; RVSVi = rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex; RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz; n = Anzahl; ml = Milliliter; m<sup>2</sup> = Quadratmeter; l = Liter; min = Minute.

## 4.2.2 Strain-Analyse vor und nach interventioneller Mitralklappenreparatur

Die prä- und postinterventionellen Strain-Analysen ergaben insgesamt keine signifikante Veränderung des longitudinalen, zirkumferentiellen und radialen Strains (Abb. 2). Auch die segmentalen Strain-Analysen auf apikaler und midventrikulärer Ebene zeigten keine Veränderung nach interventioneller Mitralklappenprozedur. Auf basaler Ebene stellte sich eine Reduktion des zirkumferentiellen Strains von  $-25,7 \pm 10,1\%$  auf  $-20,8 \pm 7,4\%$  nach der Intervention ein ( $p = 0,023$ ). Ebenso zeigte sich ein Trend zur Reduktion des basalen radialen Strains von  $39,1\%$  auf  $30,1\%$  ( $p = 0,078$ ) (Abb. 2).

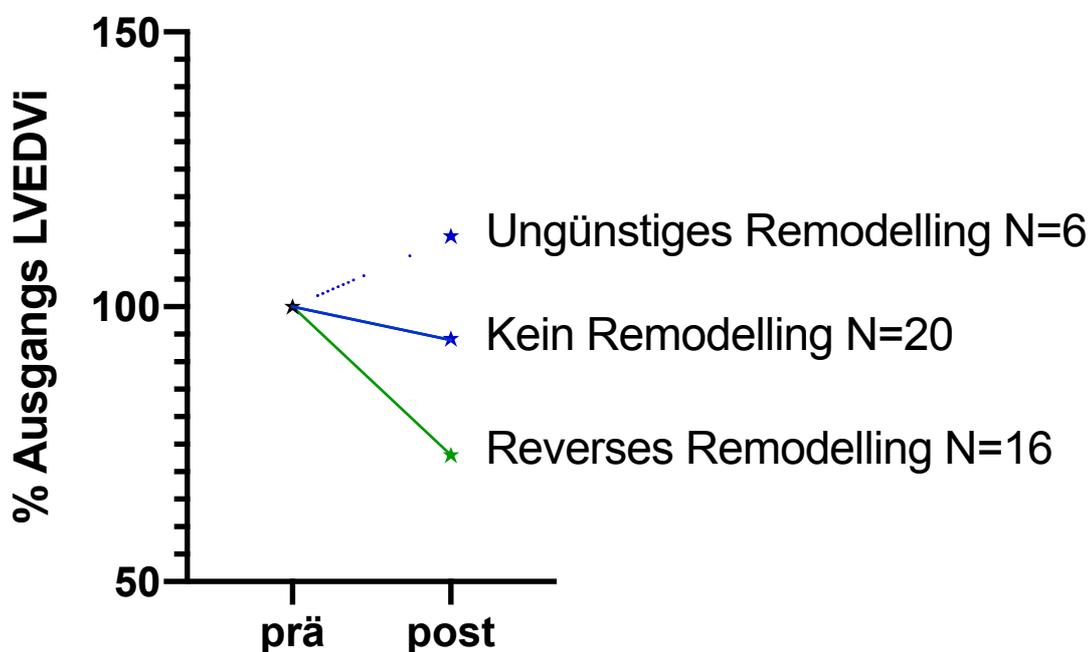


**Abb. 2: Vergleich der Strain-Analyse vor und nach Intervention.** Abschnitt A zeigt den entsprechenden Whisker-Box-Plot für den longitudinalen, zirkumferentiellen und radialen Strain. Die Abschnitte B und C zeigen den entsprechenden Whisker-Box-Plot für den zirkumferentiellen bzw. radialen Strain für das apikale, midventrikuläre und basale Herzsegment. Der Box-Plot gibt den Median, das obere und untere Quartil, sowie die Minimal- und Maximalwerte an. Abk.: GLS = globaler longitudinaler Strain; midv = midventrikulär; ns = nicht signifikant.

## 4.3 Linksventrikuläres Remodeling nach Intervention

### 4.3.1 Übersicht über linksventrikuläres Remodeling nach Intervention

Nach der hier verwendeten Definition eines LVRR als Abnahme des LVEDVi um  $> 15\%$  wiesen 16 Patienten (38%) ein LVRR auf. Demgegenüber wurde bei 20 Patienten (43%) kein LV Remodeling dokumentiert (Abnahme des LVEDVi  $< 15\%$ ). Sechs Patienten (14%) zeigten nach der Intervention ein ungünstiges LV Remodeling (Zunahme des LVEDVi  $> 5\%$ ). Im Folgenden werden die Patienten ohne LV Remodeling und mit ungünstigem Remodeling zusammengefasst (Non-LVRR) und mit der Kohorte der LVRR-Patienten verglichen. Abb. 3 veranschaulicht die Verteilung der Patienten nach dem Verlauf des LV Remodeling nach interventioneller Mitralklappenintervention.



**Abb. 3: Verteilung des linksventrikulären Remodeling nach Intervention.** Die Graphik zeigt die Einteilung der Patienten in drei Gruppen anhand der prozentualen Veränderung des linksventrikulären end-diastolischen Volumenindex (LVEDVi) nach der Intervention. Abk.: LVEDVi = linksventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; n = Anzahl.

Beim Vergleich der beiden Patientenkohorten (LVRR vs. Non-LVRR) vor der Intervention zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika (Tabelle 7). In Bezug auf das mittlere Alter (LVRR  $79 \pm 8$  Jahre vs. Non-LVRR  $78 \pm 7$  Jahre;  $p = 0,763$ ), die Geschlechterverteilung (Frauen: LVRR 63% vs. Non-LVRR 54%;  $p = 0,799$ ) und den mittleren BMI (LVRR  $25 \pm 4 \text{ kg/m}^2$  vs. Non-LVRR  $24 \pm 7 \text{ kg/m}^2$ ;  $p = 0,814$ ) zeigten sich ähnliche Ergebnisse (Tabelle 7). Auch das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren war in den Gruppen ähnlich verteilt (Tabelle 7). Lediglich bei der Häufigkeit des VHF zeigte sich ein Trend dahingehend, dass in der Non-LVRR-Gruppe präinterventionell häufiger VHF vorlag als in der LVRR-Gruppe (38% vs. 69%;  $p = 0,059$ ) (Tabelle 7).

	<b>LVRR (n=16)</b>	<b>Non-LVRR (n=26)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre)	79±8	78±7	0,763
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25±4	24±7	0,814
Frauen, n (%)	10 (63)	14 (54)	0,799
Arterielle Hypertonie, n (%)	15 (94)	22 (85)	0,999
Diabetes mellitus, n (%)	3 (19)	3 (12)	0,669
Peripher arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	2 (13)	3 (12)	0,999
Koronare Herzkrankheit, n (%)	10 (63)	19 (73)	0,806
Z.n. koronararterieller Bypassoperation, n (%)	4 (25)	7 (27)	0,999
Z.n. Herzklappenchirurgie, n (%)	1 (6)	5 (19)	0,402
Vorhofflimmern, n (%)	6 (38)	18 (69)	0,416
Logistischer EuroSCORE (%)	22,4±13,8	25,7±13,4	0,454
NYHA ≥ III, n (%)	13 (81)	18 (69)	0,811
Degenerative MI, n (%)	5 (31)	4 (15)	0,460
Funktionelle MI, n (%)	11 (69)	22 (85)	0,809

**Tabelle 7: Verteilung der Patientencharakteristika nach Auftreten eines linksventrikulären Remodelings.** Die Tabelle zeigt die Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit linksventrikulärem reverse Remodeling (LVRR) und ohne linksventrikulärem reverse Remodeling (Non-LVRR). Abk.: LVRR = linksventrikuläres reverse Remodeling; Non-LVRR = kein linksventrikuläres reverse Remodeling; BMI = Body-Mass-Index; Z.n. = Zustand nach; NYHA = *New York Heart Association*; MI = Mitralklappeninsuffizienz; n = Anzahl; kg = Kilogramm; m<sup>2</sup> = Quadratmeter.

#### **4.3.2 Vergleich der kardialen Parameter in der Magnetresonanztomographie bei Patienten mit und ohne linksventrikulärem reverse Remodeling**

Tabelle 8 vergleicht die Kardio-MRT-Parameter von Patienten mit und ohne LVRR. Zunächst zeigt sich, dass die LV-Funktion in der Gruppe der Patienten mit LVRR besser war. Sowohl die mittlere LVEF (61±10% vs. 44±13%; p < 0,001) als auch das mittlere LVSVi (55±13ml/m<sup>2</sup> vs. 41±9ml/m<sup>2</sup>; p < 0,001) waren vor der Intervention höher als in der Gruppe ohne LVRR. Zweitens war das MI Rvol vor der Intervention in der LVRR-Gruppe höher (45±17ml vs. 31±17ml; p = 0,012) als in der Non-LVRR-Gruppe (Tabelle 8). Das Verhältnis von MI Rvol zu LVEDV war im Durchschnitt höher als in der Non-LVRR-Kohorte (0,31±0,17 vs. 0,17±0,1) (p = 0,002) (Tabelle 8). In der LVRR-Kohorte waren der GLS (-22±6% vs. -14±5%; p = 0,001), der zirkumferentielle Strain (-34±10% vs. -21±10%; p < 0,001) und der radiale Strain (51±25% vs. 33±19%; p = 0,027) größer als in der Non-LVRR-Kohorte. Im Vergleich zu den LV-Parametern konnten bei den RV-Parametern keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

	<b>LVR</b> <b>(n=16)</b>	<b>Non-LVR</b> <b>(n=26)</b>	<b>p-Wert</b>
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	93±26	100±34	0,526
LVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	38±19	59±33	0,023
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	55±13	41±9	< 0,001
LVEF (%)	61±10	44±13	< 0,001
Effektiver LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	33±5	26±8	0,031
Cardiac Index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,2±0,5	1,9±0,6	0,188
MI Regurgitationsvolumen (ml)	45±17	31±17	0,012
MI Regurgitationsfraktion (%)	46±16	39±18	0,208
MI Regurgitationsvolumen/ LVEDV	0,31±0,17	0,17±0,1	0,002
RVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	83±20	77±20	0,311
RVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	39±11	41±15	0,721
RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	43±10	36±13	0,067
RVEF (%)	51±8	47±13	0,191
Effektiver RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	35±8	29±12	0,218
TI Regurgitationsvolumen (ml)	29±18	22±14	0,914
TI Regurgitationsfraktion (%)	33±17	28±19	0,834
Globaler longitudinaler Strain (%)	-22±6	-14±5	0,001
Zirkumferentieller Strain (%)	-34±10	-21±10	< 0,001
Radialer Strain (%)	51±25	33±19	0,027

**Tabelle 8: Vergleich der kardialen Magnetresonanztomographie von Patienten mit und ohne linksventrikulärem reverse Remodeling vor der Intervention.** Die Tabelle zeigt die Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit linksventrikulärem reverse Remodeling (LVR) und ohne linksventrikulärem reverse Remodeling (Non-LVR) hinsichtlich der in der kardialen Magnetresonanztomographie erhobenen Werte. Abk.: LVR = linksventrikuläres reverse Remodeling; Non-LVR = kein linksventrikuläres reverse Remodeling; LVEDVi = linksventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; LVESVi = linksventrikulärer end-systolischer Volumenindex; LVSVi = linksventrikulärer Schlagvolumenindex; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI = Mitralklappeninsuffizienz; LVEDV = linksventrikuläres end-diastolisches Volumen; RVEDVi = rechtsventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; RVESVi = rechtsventrikulärer end-systolischer Volumenindex; RVSVi = rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex; RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz; n = Anzahl; ml = Milliliter; m<sup>2</sup> = Quadratmeter; l = Liter; min = Minute.

### 4.3.3 Vergleich der MRT-Parameter bei Patienten ohne linksventrikulärem reverse Remodeling

Tabelle 9 vergleicht die Kardio-MRT-Parameter der Patienten der Non-LVRR-Kohorte vor und sechs Monate nach TEER. In dieser Gruppe konnte keine Veränderung der links- und rechtsventrikulären Volumina und der Funktion nachgewiesen werden. Das MI Rvol verringerte sich von 31±17ml auf 13±12ml ( $p < 0,001$ ) und die MI Regurgitationsfraktion sank von 39±18% auf 21±13% ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 9).

Kein LVRR (n=26)	Basis	Follow-up	p-Wert
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	100±34	96±28	0,699
LVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	59±33	58±29	0,920
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	41±9	38±10	0,322
LVEF (%)	44±13	42±14	0,531
Effektiver LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	26±8	30±7	0,118
Cardiac Index (l/min/m <sup>2</sup> )	1,9±0,6	2,1±0,6	0,211
MI Regurgitationsvolumen (ml)	31±17	13±12	< 0,001
MI Regurgitationsfraktion (%)	39±18	21±13	< 0,001
MI Regurgitationsvolumen/ LVEDV	0,17±0,1	0,1±0,08	0,003
RVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	77±20	80±21	0,560
RVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	41±15	43±14	0,676
RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	36±13	37±13	0,737
RVEF (%)	47±13	46±11	0,875
Effektiver RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	29±12	30±11	0,866
TI Regurgitationsvolumen (ml)	22±14	21±22	0,914
TI Regurgitationsfraktion (%)	28±19	26±20	0,834
Globaler longitudinaler Strain (%)	-14±5	-13±5	0,564
Zirkumferentieller Strain (%)	-21±10	-20±10	0,676
Radialer Strain (%)	33±19	29±15	0,492

**Tabelle 9: Kardiale Magnetresonanztomographie im Verlauf bei Patienten ohne linksventrikulärem reverse Remodeling.** Die Tabelle zeigt die Veränderungen in der kardialen Magnetresonanztomographie vor und nach der Intervention bei Patienten ohne linksventrikuläres reverse Remodeling (Kein LVRR). Abk.: LVRR = linksventrikuläres reverse Remodeling; LVEDVi = linksventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; LVESVi = linksventrikulärer end-systolischer Volumenindex; LVSVi = linksventrikulärer Schlagvolumenindex; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI = Mitralklappeninsuffizienz; LVEDV = linksventrikuläres end-diastolisches Volumen; RVEDVi = rechtsventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; RVESVi = rechtsventrikulärer end-systolischer Volumenindex; RVSVi = rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex; RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz; n = Anzahl; ml = Milliliter; m<sup>2</sup> = Quadratmeter; l = Liter; min = Minute.

#### 4.3.4 Vergleich der MRT-Parameter bei Patienten mit linksventrikulärem reverse Remodeling

Tabelle 10 zeigt die Kardio-MRT-Parameter der LVRR-Kohorte vor und sechs Monate nach der Intervention. Definitionsgemäß wurde in dieser Gruppe eine Abnahme des LVEDVi um mehr als 15% festgestellt. Der LVEDVi sank dabei von  $93 \pm 26 \text{ ml/m}^2$  vor der Intervention auf  $68 \pm 21 \text{ ml/m}^2$  nach der Intervention ( $p < 0,005$ ) (Tabelle 10). Wie in der Non-LVRR-Kohorte wurde auch in der LVRR-Kohorte eine Reduktion der MI beobachtet. Das MI Rvol reduzierte sich nach der Intervention von  $45 \pm 17 \text{ ml}$  auf  $16 \pm 30 \text{ ml}$  ( $p = 0,003$ ) und die Regurgitationsfraktion von  $46 \pm 16\%$  auf  $16 \pm 19\%$  ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 10). Die Abnahme des Rvol korrelierte mit einer Abnahme des LVSVi von  $55 \pm 13 \text{ ml/m}^2$  auf  $37 \pm 11 \text{ ml/m}^2$  ( $p < 0,001$ ). Im Gegensatz dazu konnte eine Zunahme des effektiven LVSVi von  $33 \pm 5 \text{ ml/m}^2$  vor TEER auf  $38 \pm 7 \text{ ml/m}^2$  nach Intervention beobachtet werden ( $p = 0,099$ ). Eine relevante Veränderung der RV-Dimensionen (RVEDVi, RVESVi) und der Pumpfunktion inkl. rechtsventrikulärer Ejektionsfraktion (RVEF) und rechtsventrikulärem Schlagvolumenindex (RVSVi) konnte wie in der Non-LVRR-Gruppe nicht beobachtet werden. Vergleicht man die Entwicklung des Strain vor und nach der Intervention, so zeigen sich auch hier keine signifikanten Veränderungen.

<b>LVRR (n=16)</b>	<b>Basis</b>	<b>Follow-up</b>	<b>p-Wert</b>
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	93±26	68±21	0,005
LVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	38±19	31±14	0,221
LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	55±13	37±11	< 0,001
LVEF (%)	61±10	56±10	0,174
Effektiver LVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	33±5	38±7	0,099
<i>Cardiac Index</i> (l/min/m <sup>2</sup> )	2,2±0,5	2,6±0,4	0,173
MI Regurgitationsvolumen (ml)	45±17	16±30	0,003
MI Regurgitationsfraktion (%)	46±16	16±19	< 0,001
MI Regurgitationsvolumen/ LVEDV	0,31±0,17	0,14±0,17	0,021
RVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	83±20	89±25	0,476
RVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	39±11	43±17	0,499
RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	43±10	46±14	0,478
RVEF (%)	51±8	52±12	0,852
Effektiver RVSVi (ml/m <sup>2</sup> )	35±8	38±9	0,326
TI Regurgitationsvolumen (ml)	29±18	21±24	0,453
TI Regurgitationsfraktion (%)	33±17	21±18	0,214
Globaler longitudinaler Strain (%)	-22±6	-17±7	0,067
Zirkumferentieller Strain (%)	-34±10	-31±6	0,315
Radialer Strain (%)	51±25	42±15	0,270

**Tabelle 10: Kardiale Magnetresonanztomographie im Verlauf bei Patienten mit linksventrikulärem reverse Remodeling.** Die Tabelle zeigt die Veränderungen in der kardialen Magnetresonanztomographie vor und nach der Intervention bei Patienten mit linksventrikulärem reverse Remodeling (LVRR). Abk.: LVRR = linksventrikuläres reverse Remodeling; LVEDVi = linksventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; LVESVi = linksventrikulärer end-systolischer Volumenindex; LVSVi = linksventrikulärer Schlagvolumenindex; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI = Mitralklappeninsuffizienz; LVEDV = linksventrikuläres end-diastolisches Volumen; RVEDVi = rechtsventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; RVESVi = rechtsventrikulärer end-systolischer Volumenindex; RVSVi = rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex; RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz; n = Anzahl; ml = Milliliter; m<sup>2</sup> = Quadratmeter; l = Liter; min = Minute.

#### 4.3.4.1 Korrelation der Veränderung des Regurgitationsvolumens der Mitralklappeninsuffizienz mit der Veränderung des linksventrikulären end-diastolischen Volumens

In Abb. 4 ist der Zusammenhang zwischen der Abnahme des MI Rvol und der Veränderung des LVEDVi dargestellt. Es zeigte sich eine negative Korrelation ( $r = -0,587$ ;  $p = 0,001$ ) zwischen der Abnahme des MI Rvol und der Abnahme des LVEDVi. Je größer die Abnahme der MI war, desto ausgeprägter war die Abnahme des LVEDVi.

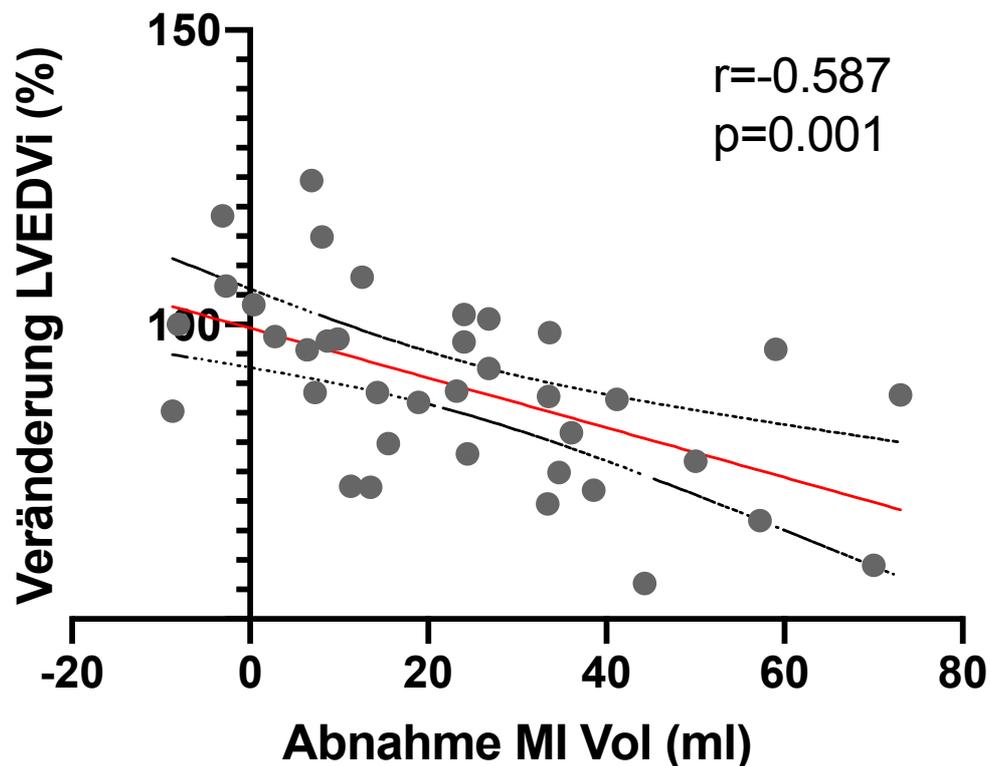


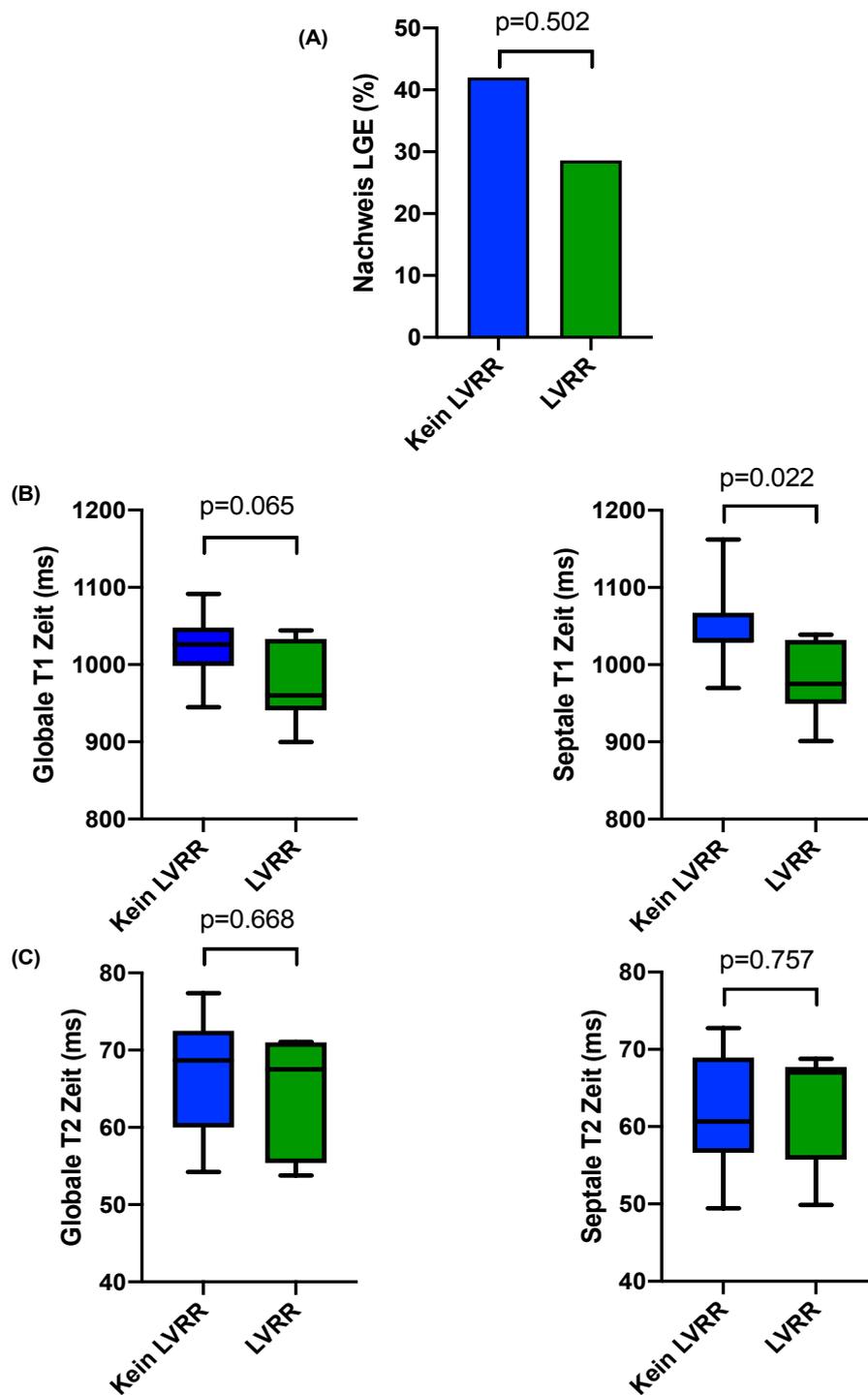
Abb. 4: Korrelation zwischen der Veränderung des linksventrikulären end-diastolischen Volumenindex und der Abnahme des Regurgitationsvolumens der Mitralklappeninsuffizienz. Abk.: LVEDVi = linksventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; MI Vol = Mitralklappenregurgitationsvolumen; ml = Milliliter.

#### 4.3.5 Myokardiale Struktur und linksventrikuläres Remodeling

Bei 39 Patienten (93%) war die KM-Gabe und die Beurteilung des LGE im initialen Kardio-MRT möglich. Zehn Patienten (40%) der Non-LVRR-Kohorte zeigten vor der Intervention ein LGE im Kardio-MRT, wohingegen bei vier Patienten (29%) der LVRR-Kohorte ein LGE im initialen Kardio-MRT nachgewiesen werden konnte ( $p = 0,502$ ).

Zusätzlich sind in Abb. 5, Abschnitt B die ermittelten T1-Zeiten für beide Gruppen dargestellt. In der Kohorte ohne LVRR wurde bei elf Patienten (42%) eine mittlere globale T1-Zeit von 1051ms und eine septale T1-Zeit von 1031ms ermittelt. Im Vergleich dazu betrug die globale T1-Zeit bei den sieben Patienten der LVRR-Gruppe (44%) 977ms ( $p = 0,065$ ) und die septale T1-Zeit 984ms ( $p = 0,022$ ).

Außerdem wurden die T2-Zeiten zwischen den beiden Kohorten verglichen. Hier zeigten die 15 Patienten ohne LVRR (58%) im Mittel eine globale T2-Zeit von  $66,4 \pm 7,1$ ms und eine septale T2-Zeit von  $62,2 \pm 7$ ms. In der LVRR-Gruppe wurden sieben Patienten (44%) untersucht, welche eine globale T2-Zeit von  $65 \pm 7,3$ ms ( $p = 0,668$ ) und eine septale T2-Zeit von  $63,2 \pm 7,4$ ms ( $p = 0,757$ ) aufwiesen.



**Abb. 5: Myokardiale Strukturunterschiede zwischen linksventrikulärem reverse Remodeling und keinem linksventrikulären reverse Remodeling.** Abschnitt A zeigt ein Säulendiagramm und stellt die Häufigkeit dar, mit der ein Late Gadolinium Enhancement (LGE) nachgewiesen wurde. Abschnitt B zeigt die Differenz in der T1-Zeit und Abschnitt C die der T2-Zeit, jeweils bezogen auf die globale (links) und die septale (rechts) Messung. Die Abschnitte B und C sind als Whisker-Box-Plot abgebildet mit Median, oberem und unterem Quartil, sowie Minimal- und Maximalwerten dargestellt. Abk.: LVRR = linksventrikuläres reverse Remodeling; LGE = Late Gadolinium Enhancement; ms = Millisekunde.

#### 4.3.6 Prädiktoren für linksventrikuläres reverse Remodeling nach Mitralklappenintervention

Wir führten univariate und multivariate Analysen durch, um die Prädiktoren eines LVRR zu ermitteln (Tabelle 11).

In der univariaten Analyse erwiesen sich LVEF, LVSVi, LVESVi, zirkumferentieller und radialer Strain, das Verhältnis von MI Rvol zu LVEDVi als signifikante Prädiktoren für ein LVRR ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 11).

In der multivariaten Analyse waren sowohl der zirkumferentielle Strain ( $p = 0,017$ ) als auch der radiale Strain ( $p = 0,047$ ) signifikante Prädiktoren für ein LVRR. Zusätzlich erwies sich auch hier das Verhältnis von MI Rvol zu LVEDVi als Prädiktor für das Auftreten von LVRR ( $p = 0,004$ ).

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	Beta	Standard-Fehler	p-Wert	Beta	Standard-Fehler	p-Wert
Vorhofflimmern	-1,270	0,675	0,059			
Degenerative MI	-1,344	0,756	0,075			
LVESVi	-0,040	0,019	0,031			
LVSVi	0,122	0,041	0,003			
LVEF	0,119	0,039	0,002			
GLS	-0,231	0,081	0,004			
Zirkumferentieller Strain	-0,157	0,055	0,004	-0,036	0,012	0,017
Radialer Strain	0,046	0,019	0,015	-0,012	0,006	0,047
RVSVi	0,054	0,030	0,074			
MI-Volumen	0,441	0,021	0,057			
MI-Volumen/LVEDVi	4,170	2,088	0,046	3,470	1,113	0,004

**Tabelle 11: Prädiktoren für das Auftreten eines linksventrikulären reverse Remodelings nach *edge-to-edge* Intervention.** Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse für die relevanten Prädiktoren für die Entwicklung eines linksventrikulären reverse Remodelings. Abk.: MI = Mitralklappeninsuffizienz; LVESVi = linksventrikulärer end-systolischer Volumenindex; LVSVi = linksventrikulärer Schlagvolumenindex; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; GLS = globaler longitudinaler Strain; RVSVi = rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex; LVEDVi = linksventrikulärer end-diastolischer Volumenindex.

### 4.3.7 Einfluss des linksventrikulären Remodelings auf das Outcome

Schließlich haben wir den Einfluss des LVRR auf den klinischen Verlauf analysiert. Dazu haben wir die Patienten mit und ohne LVRR nach einem Jahr verglichen. Tabelle 12 zeigt, dass sowohl die Mortalität als auch die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in beiden Gruppen ähnlich waren. Auch der klinische Verlauf war in beiden Gruppen ähnlich. In beiden Kohorten blieben mehr als 80% der Patienten bei den Kontrolluntersuchungen, die zwischen dem sechsten und zwölften Monat nach der Intervention stattfanden, unter dem NYHA-Stadium III. Ein ungünstiger klinischer Verlauf (NYHA IV) wurde in der LVRR-Gruppe beobachtet. Dies entspricht 8% der beobachteten Kohorte. In der Non-LVRR-Gruppe war nach sechs bis zwölf Monaten kein Patient im NYHA-Stadium IV, allerdings waren 20% der Patienten im Stadium III. Insgesamt unterschied sich das klinische Outcome der beiden Gruppen hinsichtlich der NYHA-Symptomatik nicht signifikant ( $p = 0,188$ ).

Follow-up (n=42)						
	Mortalität	Hospitalisierung	NYHA-Klasse			
			I	II	III	IV
LVRR, n (%)	3 (19)	3 (23)	3 (23)	9 (69)	0 (0)	1 (8)
Kein LVRR, n (%)	2 (8)	5 (21)	6 (30)	10 (50)	4 (20)	0 (0)

**Tabelle 12: Klinische Verlaufsbeobachtung nach 12 Monaten im Hinblick auf die Entwicklung eines linksventrikulären reverse Remodelings.** In der Tabelle ist die Mortalität jeglicher Ursache und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz inklusive der zugehörigen Rate für Patienten mit und ohne linksventrikuläres reverse Remodeling angegeben. Die *New York Heart Association*-Klasse (NYHA) wurde im Zeitraum zwischen sechs und zwölf Monaten nach Intervention bestimmt. Abk.: LVRR = linksventrikuläres reverse Remodeling; n = Anzahl; NYHA = *New York Heart Association*.

## 4.4 Prädiktoren für klinisches Outcome

### 4.4.1 Klinisches Follow-up

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug  $10,2 \pm 3,2$  Monate. Das *Follow-up* war bei 67 Patienten (88%) vollständig. Während dieser Zeit verstarben 13 Patienten (19%). Weitere zwölf Patienten (18%) wurden aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomen nach interventioneller Mitralklappenreparatur stationär aufgenommen (Tabelle 13).

Follow-up (n=67)	Mortalität	Hospitalisierung	NYHA-Klasse			
			I	II	III	IV
Patienten, n (%)	13 (19)	12 (18)	11 (16)	30 (45)	8 (12)	2 (3)

**Tabelle 13: Klinische Verlaufsbeobachtung der Patienten nach 12 Monaten.** In der Tabelle ist die Mortalität jeglicher Ursache und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz inklusive der zugehörigen Rate angegeben. Die *New York Heart Association-Klasse* (NYHA) wurde im Zeitraum zwischen sechs und zwölf Monaten nach Intervention bestimmt. Bei 12 Patienten lagen keine Angaben zum NYHA-Stadium zum entsprechenden Zeitraum vor. Abk.: n = Anzahl; NYHA = *New York Heart Association*.

### 4.4.2 Univariate und multivariate Prädiktoren für das 1-Jahres-Überleben

Um Prädiktoren für das 1-Jahres-Überleben nach erfolgter Mitralklappenprozedur zu identifizieren, wurden sowohl univariate als auch multivariate Analysen der zugrundeliegenden Daten durchgeführt. Dabei konnte eine Reihe von Prädiktoren identifiziert werden, die eine Aussage über das 1-Jahres-Überleben erlauben. Als signifikant ( $p < 0,05$ ) erwiesen sich eine höhergradige residuelle MI ( $> \text{Grad II}$ ), ein PAWP  $> 20 \text{ mmHg}$ , eine RV-Dilatation ( $\text{RVEDVi} > \text{Referenz}$ ) sowie eine Vergrößerung des linken und rechten Vorhofs ( $> 30 \text{ cm}^2$ ). Weitere signifikante Prädiktoren waren die globale ( $> 1033 \text{ ms}$ ) und die septale T1-Zeit ( $> 1032 \text{ ms}$ ). Außerdem erwies sich auch der GLS als prädiktiv für das 1-Jahres-Überleben ( $p = 0,038$ ) (Tabelle 14). In der multivariaten Analyse war keiner der o.g. Parameter relevant für das 1-Jahres-Überleben (Tabelle 14).

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95% KI	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
Residuelle Mitralinsuffizienz (> Grad II)	4,286	1,3-14,68	0,017	0,541	0,013-12,13	ns
PAWP >20mmHg	15,05	2,595-287,1	0,013	15,89	0,269-9499	ns
Mittlerer RA-Druck > 12mmHg	4,579	1,194-22,68	0,037	5,015	0,318-161,4	ns
LA-Fläche > 30cm <sup>2</sup>	14,5	2,643-271,4	0,012	211,3	3,04-inf	ns
RA-Fläche > 30cm <sup>2</sup>	6,095	1,786-21,93	0,004	0,161	< 0,001-13,2	ns
RV-Dilatation (RVEDVi > Referenz)	3,833	1,048-13,97	0,039	0,762	0,017-32,8	ns
eGFR < 45ml/min/m <sup>2</sup>	7,7	2,265-31,32	0,002	149,6	1,337-inf	ns
Globale T1-Zeit > 1033ms	9,6	1,365-195,8	0,049	-	-	-
Septale T1-Zeit > 1032ms	9,6	1,365-195,8	0,049	-	-	-
GLS > -15cm/s	4,333	1,137-19,01	0,038	8,939	0,833-292,3	ns

**Tabelle 14: Prädiktoren für das 1-Jahres-Überleben nach *edge-to-edge*-Intervention.** Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse für die relevanten Prädiktoren des 1-Jahres-Überlebens. Abk.: OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; PAWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck; RA = rechtes Atrium; LA = linkes Atrium; RV = rechter Ventrikel; RVEDVi = rechtsventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLS = globaler longitudinaler Strain; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; cm<sup>2</sup> = Quadratzentimeter; ml = Milliliter; min = Minute; m<sup>2</sup> = Quadratmeter; ms = Millisekunde; cm = Zentimeter; s = Sekunde; inf = *infinity*; ns = nicht signifikant.

## 5 Diskussion

### 5.1 Einführung in die Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der TEER auf die Herzfunktion und die myokardiale Struktur mittels der Kardio-MRT untersucht. In diesem Rahmen wurde das Auftreten eines favorisierten LVRR charakterisiert und dessen Zusammenhang mit einem klinischen Benefit analysiert. Dazu führten wir folgende Ausarbeitungen durch, die im Folgenden diskutiert werden:

1. Bewertung des Studienkollektivs zur Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand
2. Durchführbarkeit und Genauigkeit der Kardio-MRT-Untersuchung, vor und nach TEER im Vergleich zur echokardiographischen Quantifizierung
3. Ausmaß, Bedeutung und Prädiktoren für das Auftreten eines LVRR im Kontext der TEER-Intervention
4. Identifizierung klinisch relevanter Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität im Rahmen der Kardio-MRT-Untersuchung und darüber hinausgehender unabhängiger Faktoren

### 5.2 Bewertung des Studienkollektivs

Das in die vorliegende Arbeit eingeschlossene Patientenkollektiv ist hinsichtlich der demographischen Grunddaten mit den großen MitraClip Registern vergleichbar. Zum Vergleich haben wir folgende MitraClip Register herangezogen: EVEREST II mit 184 Patienten, ACCESS-EU mit 567 Patienten und *Transcatheter Mitral Valve Interventions Registry* (TRAMI) mit 749 Patienten. Tabelle 15 fasst die wichtigsten Daten zusammen.

Das mittlere Alter der Patienten in der hier vorliegenden Arbeit ist mit  $78 \pm 8$  Jahren vergleichbar mit dem mittleren Alter in den genannten Registern (TRAMI 76 Jahre (Median, IQR: 71-81) vs. ACCESS-EU ( $74 \pm 10$  Jahre)). Abweichend von den großen Registerdaten stellt sich das Geschlechterverhältnis dar (MyoClip-Trial 55% weibliches Geschlecht vs. TRAMI 39% weibliches Geschlecht vs. ACCESS-EU 36% weibliches Geschlecht). Zum Zeitpunkt der Intervention wiesen die Patienten jedoch eine ähnliche klinische Symptomatik hinsichtlich der NYHA-Klassifikation auf. Fünfundsiebzig Prozent der Patienten wiesen in dieser Arbeit einen NYHA Grad III oder IV auf. Bei TRAMI liegt dieser Anteil bei 89% und bei ACCESS-EU bei 85%. Auch die Genese der MI (DMI vs. funktionelle MI) ist ähnlich verteilt (MyoClip-Trial 75% funktionelle MI vs. TRAMI 71,3% funktionelle MI vs. ACCESS-EU 77,1% funktionelle MI). Auch in Bezug auf die Komorbiditäten ist eine Vergleichbarkeit gegeben. Die Rate der Patienten mit Diabetes mellitus liegt in der vorliegenden Arbeit (MyoClip-Trial) bei 21% vs. TRAMI 31,4% vs. ACCESS-EU 29,6%, während eine KHK in der vorliegenden Arbeit bei 72% der Patienten vorliegt (vs. TRAMI 78,1% vs. ACCESS-EU 62,7%). Der Anteil der Patienten mit VHF beträgt in unserer Arbeit 62%, in TRAMI 44,1% und in ACCESS-EU 67,7%. Sowohl in dieser Studie als auch in den genannten Registern wurden die Patienten über zwölf Monate nachverfolgt. Dabei ist die 1-Jahres-Mortalität in den verschiedenen Kollektiven vergleichbar (MyoClip-Trial: 21% vs.

TRAMI: 20,3% vs. ACCESS-EU: 17,3%). Der angeführte Vergleich zwischen den Daten aus unserer Studie mit den beiden großen Registern (TRAMI und ACCESS-EU) lässt den Schluss zu, dass unsere Daten auch auf ein breites Patientenkollektiv übertragbar sind.

Im Gegensatz dazu unterscheidet sich die Patientenkohorte von EVEREST II von den o.g. Studien und unserer Kohorte. Dies mag hauptsächlich darauf beruhen, dass in EVEREST II überwiegend Patienten mit einer DMI (73,4%) eingeschlossen wurden. Insbesondere das Alter zeigt sich unterschiedlich. Während das mittlere Patientenalter in unserer Studie  $78 \pm 8$  Jahren beträgt, liegt es in der EVEREST II Studie bei  $67 \pm 13$  Jahren (Feldman et al., 2011). Ferner zeichnen sich Patienten mit DMI häufig durch weniger Komorbiditäten aus. Häufig stellt nur die pathologisch veränderte MK selbst die Grunderkrankung dar, während bei der funktionellen MI, wie in der Einleitung erläutert, häufig eine ventrikuläre Erkrankung (KHK, DCM) oder auch eine führende atriale Pathologie (z.B. langjähriges VHF oder diastolische Funktionseinschränkung) zugrunde liegt. Dementsprechend sind die Patienten meist mehrfach vorerkrankt, was sich in den Komorbiditäten widerspiegelt. Patienten mit funktioneller MI sind in unserer Studie ähnlich alt wie die Patienten mit DMI (80 Jahre vs. 77 Jahre,  $p = 0,069$ ) und weisen eine ähnliche Prävalenz von arterieller Hypertonie (86% vs. 84%) und Diabetes mellitus (21% vs. 21%) auf. Allerdings besteht bei Patienten mit funktioneller MI häufiger eine KHK (82% vs. 42%,  $p = 0,0007$ ) und ein VHF (67% vs. 47%). Dennoch ist die 1-Jahres-Mortalität der Patienten mit funktioneller MI vergleichbar mit der der Patienten mit DMI (21% vs. 16%,  $p = 0,617$ ). Vergleicht man die Mortalität zwischen unserer Arbeit und EVEREST II, so ergibt sich ein anderes Bild. Während die 1-Jahres-Mortalität in unserer Arbeit bei 19% liegt, beträgt sie in EVEREST II 6% (Feldman et al., 2011). Zudem weisen die Patienten in unserer Studie eine weiter fortgeschrittene klinische Symptomatik auf, gemessen an der NYHA-Klassifikation. Drei Viertel der Patienten in der vorliegenden Arbeit weisen eine NYHA-Klasse  $> II$  auf, während dieser Anteil in der EVEREST II Studie bei der Hälfte der Patienten liegt. Auch dies mag einen Einfluss auf die unterschiedliche Mortalität haben.

	<b>EVEREST II</b> <i>(Feldman et al., 2011)</i>	<b>ACCESS-EU</b> <i>(Maisano et al., 2013)</i>	<b>TRAMI</b> <i>(Puls et al., 2016)</i>	<b>MyoClip-Trial</b>
Patientenzahl (n)	184	567	749	76
Alter (Jahre)	67±13	74±10	76	78±8
Weibliches Geschlecht (%)	38	36	39	55
NYHA ≥ III, n (%)	278 (51)	1015 (85)	1372 (89)	57 (75)
LVEF (%)	60±10	kA	kA	46±12
Funktionelle MI (%)	26,6	77,1	71,3	75
DMI (%)	73,4	22,9	27,8	25
MI ≥ 3°	95,7	97,7	kA	64
Koronare Herzkrankheit (%)	47	62,7	78,1	72
Vorhofflimmern (%)	33,7	67,7	44,1	62
Diabetes mellitus (%)	7,6	29,6	31,4	21
Niereninsuffizienz (%)	3,3	41,6	65,5	kA
Log. EuroSCORE (%)	kA	23,0±18,0	20,0	24,1±16,4
MI ≤ 2°	77	91	97	kA
postinterventionell (%)				
NYHA ≥ III nach 1 Jahr (%)	18,3	21,1	kA	9 (20)
Rehospitalisierung, n (%)	kA	kA	364 (64,3)	11 (19)
Mortalität (%)	6,1	17,3	20,3	21

**Tabelle 15: Vergleich der vorliegenden Arbeit mit großen Registerstudien.** Dargestellt sind die wichtigsten Daten und Ergebnisse aus den großen Registerstudien in einer tabellarischen Übersicht zum Vergleich mit der vorliegenden Arbeit. Abk.: NYHA = *New York Heart Association*; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI = Mitralklappeninsuffizienz; DMI = degenerative Mitralklappeninsuffizienz; n = Anzahl; kA = keine Angabe.

### 5.3 Durchführbarkeit der kardialen Magnetresonanztomographie im Rahmen der periinterventionellen Mitralklappenreparatur im Vergleich zur Echokardiographie

Die Kardio-MRT gilt als Goldstandard für die nicht-invasiven Beurteilung der kardialen Struktur und Funktion. Im Rahmen dieser Studie konnten wir zeigen, dass die Kardio-MRT-Untersuchung bei Patienten vor und nach der MitraClip-Prozedur ein sicheres diagnostisches Mittel darstellt. Die Untersuchung konnte bei allen Patienten ohne Komplikationen durchgeführt werden.

Auch nach erfolgter MitraClip-Intervention ist die Kardio-MRT-Untersuchung zur präzisen Verlaufsbeurteilung geeignet. Eine Beurteilung der MK-Morphologie ist jedoch aufgrund der Clip-bedingten Artefakte nicht mehr möglich. Trotzdem können sowohl die kardialen Volumina als auch die Herzfunktion präzise beurteilt werden. Zu diesem Ergebnis kommen auch Krumm et al. (2014) in ihrer Kardio-MRT-basierten Studie, in die 27 Patienten prospektiv nach TEER eingeschlossen wurden. Hier konnte bei allen Patienten eine exakte Beurteilung der kardialen Anatomie und Funktion vorgenommen werden. Die Beurteilung der Bildqualität blieb vor und nach der Intervention annähernd gleich. Krumm et al. (2014) gaben die durchschnittliche Bildqualität mit einem *Score* von  $2,4 \pm 0,7$  präinterventionell gegenüber  $2,59 \pm 0,64$  postinterventionell an. Ferner konnten wir zeigen, dass auch nach MitraClip-Implantation sowohl die Strainanalyse als auch die Durchführung und Analyse des T1- und T2-Mappings präzise möglich war. In diesem Sinne haben wir keinen artefaktbedingten *Drop-out* in der Bildanalyse verzeichnet.

Zudem berichten Hamilton-Craig et al. (2015), dass eine präzise Quantifizierung der MI mittels Kardio-MRT auch nach TEER möglich ist. Sie schreiben dieser Untersuchungsmodalität im Gegensatz zur Echokardiographie eine gute *Interobserver-Reproduzierbarkeit* zu. Für die Analyse wurde der sog. *concordance correlation coefficient* berechnet, der für das Kardio-MRT bei 0,95 lag und für die Echokardiographie nur bei 0,475. In der hier vorliegenden Arbeit wurde diese Analyse nicht durchgeführt, da der Fokus der Arbeit nicht auf dem Vergleich der Untersuchungsmodalitäten lag.

Die aktuelle ESC-Leitlinie (2021) nimmt eine Risikostratifizierung anhand der MI-Genese (DMI vs. funktioneller MI), des Schweregrades, des operativen Risikos sowie der Symptomatik vor (Vahanian et al., 2021). Die bildgebenden Verfahren beschränken sich dabei im Wesentlichen auf die Echokardiographie. Die Ermittlung einer hochgradigen MI basiert auf 2D-echokardiographischen Kriterien, die sich hauptsächlich auf das linke Herz konzentrieren. Die Kriterien sind sowohl qualitativer, (semi-) quantitativer als auch struktureller Natur (Lancellotti et al., 2013, Zoghbi et al., 2017). Zusätzlich wird empfohlen, auch die Dimensionen des LV und des LA zu bestimmen. Der Vorteil der Echokardiographie liegt in der breiten Verfügbarkeit sowie der schnellen Durchführbarkeit. Zudem stellt die TTE eine kostengünstige Untersuchungsmethode dar. Bei unzureichender echokardiographischer Beurteilbarkeit empfiehlt die ESC-Leitlinie allerdings den Einsatz des Kardio-MRT (Vahanian et al., 2021). Hierbei soll sowohl die zugrundeliegende Genese (DMI oder funktionelle MI) als auch die Quantifizierung erfolgen (Garg et al., 2020), ebenso wie die Quantifizierung von exzentrischen, multiplen oder spätsystolischen Regurgitationsjets im Rahmen einer DMI (Cawley et al., 2013, Shanks et al., 2010, Uretsky et al., 2015, Penicka et al., 2018).

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse unserer Arbeit, dass insbesondere der Rechtsherzfunktion eine entscheidende prognostische Relevanz zukommt, sollte auch diese mit in die Risikostratifizierung eingebunden werden. Auch für die Darstellung und Beurteilung der kardialen Volumina und der Rechtsherzfunktion stellt das Kardio-MRT den Goldstandard dar (McLure and Peacock, 2009). In der Echokardiographie wird das RV-Volumen meist durch eine geometrische Rekonstruktion geschätzt und die RV-Funktion anhand verschiedener Parameter beurteilt. Es gibt jedoch keinen Index, mit dem die RV-Leistung wirklich beurteilt werden kann (Smolarek et al., 2017). Im Gegensatz dazu kann diese im Kardio-MRT durch eine serielle Schichtaufnahme und eine 3D-Volumenakquisition wesentlich präziser bestimmt werden (Alfakih et al., 2003). Eine weitere Herausforderung für den echokardiographischen Untersucher stellt die besondere Anatomie des RV mit seiner starken Trabekularisierung dar. Eine exakte Messung der systolischen und enddiastolischen Volumina ist für die Berechnung des resultierenden SV unerlässlich (Champion et al., 2009). Diese Schwierigkeit kann mit dem Kardio-MRT durch die hohe räumliche Auflösung zur Diskriminierung der Blut-Endokard-Grenze umgangen werden. Insgesamt weist die Bestimmung des RV mittels Kardio-MRT eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit auf und ist bereits umfassend validiert worden (Grothues et al., 2004, Petersen et al., 2017).

Darüber hinaus bietet die Kardio-MRT-Untersuchung weitere Vorteile gegenüber der Echokardiographie. Durch die Anwendung von LGE sowie T1- und T2-Mappingverfahren kann das myokardiale Gewebe nicht-invasiv analysiert werden. Dies ist sonst nur durch eine Endomyokardbiopsie möglich. Die nicht-invasive Myokardcharakterisierung ermöglicht z.B. den Nachweis einer myokardialen Vernarbung bei Patienten mit ischämisch funktioneller MI nach durchgemachtem Myokardinfarkt. Cavalcante et al. (2020) konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass das Ausmaß der mittels LGE detektierten myokardialen Vernarbung mit einem ungünstigen klinischen Outcome vergesellschaftet ist. Ebenso konnten Kitkungvan et al. (2018) bei Patienten mit DMI zeigen, dass eine myokardiale Fibrose bei Patienten mit MK-Prolaps vermehrt auftritt und mit einem erhöhten Risiko für arrhythmische Ereignissen assoziiert ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Kardio-MRT-Untersuchung im periprozeduralen Setting eine sinnvolle Diagnostik darstellt, die wertvolle Informationen zur präprozeduralen Risikostratifizierung liefert. Gleichzeitig scheint das Kardio-MRT aber auch in der Verlaufsdiagnostik nach erfolgter Intervention hilfreich zu sein, um z.B. zur Beurteilung des linksventrikulären Remodelings beizutragen. Die Kardio-MRT-Untersuchung stellt derzeit jedoch keine Standarduntersuchung zur präinterventionellen Risikostratifizierung oder zur Verlaufskontrolle dar. Zum einen liegt dies an der eingeschränkten Verfügbarkeit der Untersuchungsmethode. Zum anderen limitiert die relativ lange Untersuchungsdauer (ca. 45 Minuten) den routinemäßig breiten Einsatz in der klinischen Praxis.

Studie	Patienten- zahl	Zeitraum	Ergebnisse	Schlussfolgerung
Lurz et al. EHJ CVI 2014	20 mit DMI und funktioneller MI	7 Tage	Reduktion von LVEDV LVEF bleibt gleich Reduktion basaler, radialer und zirkumferentieller Strain Keine Veränderung von RV-Volumina und Funktion	1) Keine Verbesserung der Hämodynamik nach MitraClip
Radunski et al. Heart 2014	12 mit DMI und funktioneller MI	6 Monate	Subendokardiale Abgrenzung gut möglich Reduktion von LVEDV und LVESV Keine Veränderung von RV-Volumina	1) Volumetrie nach MitraClip möglich 2) Reduktion LV- Volumina 3) Keine Veränderung RV- Volumina
Krumm et al. Clin Res Cardiol 2014	27 mit DMI und funktioneller MI	3 Monate	Reduktion von LV- Volumina Verbesserung der LVEF	1) MRT nach MitraClip möglich 2) Verbesserung von LV-Volumina und Funktion nach MitraClip
Velu et al. Catheter Cardiovasv Interv. 2018	23 mit DMI und funktioneller MI	1 Monat	Mehr als die Hälfte der Patienten weisen LGE auf Ungünstiges Outcome (NYHA III/IV, Mortalität) bei Patienten mit LGE	1) Myokardiale Fibrose im MRT ist mit schlechterem Outcome assoziiert

**Tabelle 16: Übersicht der aktuellen Studien zum Thema kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie vor (und nach) MitraClip Intervention.** Aufgelistet sind die wesentlichen Merkmale vorausgegangener Studien und deren Ergebnisse und Schlussfolgerungen. Abk.: DMI = degenerative Mitralklappeninsuffizienz; MI = Mitralklappeninsuffizienz; LVEDV = linksventrikuläres end-diastolisches Volumen; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RV = rechter Ventrikel; LVESV = linksventrikuläres end-systolisches Volumen; LV = linker Ventrikel; LGE = Late Gadolinium Enhancement; NYHA = *New York Heart Association*; MRT = Magnetresonanztomographie.

## 5.4 Ausmaß und Prädiktoren für ein linksventrikuläres reverse Remodeling

### 5.4.1 Definition des linksventrikulären reverse Remodelings

Das LVRR wird bereits seit mehreren Jahren im Zusammenhang mit der interventionellen Therapie der MI untersucht. Dennoch gibt es bis heute keine einheitliche Definition. In Tabelle 17 sind die aktuellen Studien zum Thema LVRR und dem MitraClip-Verfahren aufgeführt. Neben der verwendeten Definition zeigt die Tabelle auch den Anteil der Patienten mit LVRR sowie die wichtigsten Prädiktoren für die Entwicklung eines LVRR. Zu beachten ist, dass die aufgeführten Studien auf echokardiographisch erhobenen Daten basieren. Radunski et al. (2014) beschrieben erstmals die Entwicklung eines LVRR auf Basis des Kardio-MRT, wobei in ihrer Studie mit zwölf Patienten keine Definition für ein LVRR angegeben wurde.

In unserer Studie wurde das LVRR in Anlehnung an Brouwer et al. (2019) als eine Abnahme des LVEDVi um mehr als 15% sechs Monate nach TEER definiert. Nach dieser Definition zeigte mehr als jeder dritte Patient (38%) ein LVRR. Damit fiel der Patientenanteil, welcher ein LVRR nach TEER erfuhr im Vergleich zu anderen Studien deutlich geringer aus. Hier lag der Anteil bei ca. 50% (Brouwer et al., 2019, Adamo et al., 2019a, Cimino et al., 2019, Nita et al., 2020). Im Vergleich zu unseren Daten basieren diese Ergebnisse auf echokardiographischen Untersuchungen und haben zum Teil abweichende LVRR-Definitionen, so dass es zu variierenden Patientenanteilen kommen kann. Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse eine durchschnittliche Abnahme des LVEDVi von  $97 \pm 31 \text{ ml/m}^2$  auf  $85 \pm 29 \text{ ml/m}^2$  ( $p = 0,08$ ). Abweichend von der Definition von Brouwer et al. (2019) definierten wir ein ungünstiges Remodeling bereits ab einer Zunahme des LVEDVi um mehr als 5%, was bei sechs Patienten (14%) auftrat.

Im Gegensatz zur hier verwendeten Definition, die auf dem LVEDVi basiert, wird das LVRR in anderen Studien durch die Reduktion des LVESV bestimmt. Adamo et al. (2019a) definierten den Anstieg des LVESV um mehr als 10% und Cimino et al. (2019) dessen Index sechs Monate nach TEER als LVRR. Die von uns beobachteten Patienten wiesen im Mittel keine signifikante Abnahme des LVESVi auf. Präinterventionell lag der LVESVi bei  $51 \pm 30 \text{ ml/m}^2$ , im *Follow-up* bei durchschnittlich  $48 \pm 28 \text{ ml/m}^2$  ( $p = 0,604$ ). Nichtsdestotrotz erfüllten in unserer Arbeit 15 Patienten, also 36%, die LVRR-Definition nach Cimino et al. (2019). Knapp drei Viertel (73%) dieser Patienten folgten auch der in unserer Arbeit verwendeten LVRR-Definition (LVEDVi-Abnahme  $> 15\%$ ). Daraus kann geschlussfolgert werden, dass trotz unterschiedlicher Definitionen eine ähnliche Patientengruppe als LVRR definiert wird.

#### 5.4.2 Prävalenz des linksventrikulären reverse Remodeling

Mehr als ein Drittel (38%) aller Patienten erfuhren in unserer Studie ein LVRR nach TEER. Für diese Patienten ergab sich eine durchschnittliche LVEDVi-Reduktion von 27%, d.h. ca. 25ml/m<sup>2</sup>. Ebenso wie Radunski et al. (2014), die die erste Kardio-MRT-basierte Studie zum Thema LVRR nach TEER durchführten, konnten auch wir keine Veränderung in der rechtsventrikulären Anatomie und Funktion nach TEER feststellen. Dies zeigte sich sowohl für das gesamte beobachtete Studienkollektiv (RVEDVi: 79±20ml/m<sup>2</sup> (vor Intervention) vs. 84±23ml/m<sup>2</sup> (nach Intervention) (p = 0,391); RVESVi: 40±13ml/m<sup>2</sup> (vor Intervention) vs. 42±16ml/m<sup>2</sup> (nach Intervention) (p = 0,698); RVEF: 49±11% (vor Intervention) vs. 48±11% (nach Intervention) (p = 0,584)) als auch in den beiden Subgruppen mit und ohne LVRR.

Die Ursache für eine dilatative Veränderung des Herzens bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind multifaktoriell. Im Rahmen einer MI kann diese im Wesentlichen auf eine linksventrikuläre Volumenbelastung zurückgeführt werden. Diese überträgt sich dann über einen erhöhten pulmonal-arteriellen Druck auf die rechte Seite und kann zu einer adaptiven Veränderung des RV führen (Konstam et al., 2018). Etwa die Hälfte der Patienten mit einer chronisch hochgradigen MI entwickelt ein LV-Remodeling, das zu einer signifikanten pulmonalen Hypertonie führen kann (Borer and Bonow, 2003, McLaughlin and Rich, 2004). Zusätzlich kann das Auftreten von VHF, welches wir bei 24 von 42 Patienten (57%) beobachtet haben, die rechtsatriale und rechtsventrikuläre Struktur und Funktion ungünstig beeinflussen (Obokata et al., 2019).

Im Gegensatz zur Rechtsherzfunktion und deren Volumina zeigten sich im LV signifikante Veränderungen in Funktion und Dimension. Hier zeigte sich bei allen Probanden (42) eine durchschnittliche Reduktion des LVSVi um ca. 16% (46±13ml/m<sup>2</sup> auf 38±10ml/m<sup>2</sup>) (p = 0,001). In der Patientengruppe mit dem Nachweis eines LVRR war diese mit einer Reduktion von 33% (55±13ml/m<sup>2</sup> auf 37±11ml/m<sup>2</sup>) (p < 0,001) im Vergleich zu den Patienten ohne LVRR (41±9ml/m<sup>2</sup> auf 38±10ml/m<sup>2</sup>) (p = 0,322) deutlich ausgeprägter. Dies war im Wesentlichen auf die Abnahme des Rvol nach TEER zurückzuführen, wodurch sowohl das LVSV als auch die LVEF tendenziell abnahmen. Bei allen Probanden wurde eine durchschnittliche Abnahme des Rvol um ca. 61% (von 36±19ml auf 14±19ml) beobachtet (p < 0,001). Zwischen der Gruppe mit LVRR (45±17ml auf 16±30ml; p = 0,003) und ohne LVRR (31±17ml auf 13±12ml; p < 0,001) bestand diesbezüglich kein Unterschied. Bei der Mitralklappenregurgitationsfraktion zeigte sich im gesamten Kollektiv eine Abnahme von 41±17% auf 22±21% (p < 0,001). Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Befund anderer Studien, in denen eine Reduktion des MI-Grades unabhängig vom Auftreten eines LVRR beobachtet wurde (Adamo et al., 2019a, Nita et al., 2020, Cimino et al., 2019).

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Pleger et al. (2013), die in ihrer echokardiographisch basierten Studie 59 Patienten mit hochgradiger MI und reduzierter LVEF untersuchten. Im *Follow-up* erfuhren diese Patienten eine signifikante Verbesserung der LVEF. Die LVEF stieg von initial 33±3% auf 42±2% innerhalb eines Jahres (p < 0,001). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Giannini et al. (2014) in ihrer Studie mit 35 Patienten. Auch sie verzeichneten einen Anstieg von 36,6±11,3% auf 41,8±10,5% innerhalb eines halben Jahres nach TEER (p < 0,001). Ebenso registrierten Cimino et al. (2019) in ihrer 3D-echokardiographisch basierten Arbeit bei Patienten mit LVRR einen Anstieg des LVEF von 28,5±11% auf 32±8,4% (p = 0,048). Sie zeigten auch eine Verbesserung des GLS von -6,1±2,7% auf -8,5±3,3% (p < 0,001). Auch in Bezug auf die Entwicklung des GLS zeigen unsere Ergebnisse einen Widerspruch zu den Daten von Cimino et al. (2019).

Während im gesamten Patientenkollektiv eine Verschlechterung des GLS von  $-17\pm 7\%$  auf  $-14\pm 6\%$  ( $p = 0,055$ ) beobachtet wurde, zeigte sich auch in der LVRR-Gruppe eine Abnahme von  $-22\pm 6\%$  auf  $-17\pm 7\%$  ( $p = 0,067$ ). Angesichts der kontroversen Datenlage empfehlen wir daher, die LV-Funktion anhand des effektiven LVSVi zu beurteilen. Der effektive LVSVi zeigte in unserer Arbeit für das gesamte Patientenkollektiv einen Anstieg von  $28\pm 8\text{ml/m}^2$  auf  $32\pm 10\text{ml/m}^2$  ( $p = 0,001$ ). In diesem Zusammenhang erlaubt der effektive LVSVi die bessere Beurteilung der effektiven Herzleistung, da er den tatsächlichen Blutfluss in den Körperkreislauf anzeigt. Im Gegensatz dazu ist die LVEF oder das LVSV von der Höhe des Rvol abhängig und stellt somit eine „verfälschte“ Herzleistung dar.

### 5.4.3 Prädiktoren für linksventrikuläres reverse Remodeling

#### 5.4.3.1 LINKSVENTRIKULÄRE VOLUMINA UND FUNKTION

In der vorliegenden Arbeit haben wir mittels serieller Kardio-MRT-Untersuchungen vor und nach TEER Veränderungen der ventrikulären Volumina und der kardialen Funktion erfasst, um Determinanten für das LVRR und dessen Zusammenhang mit dem klinischen Outcome zu untersuchen. Unsere Analysen zeigen dabei insbesondere die Bedeutung der präinterventionell bestehenden LV-Funktion und -Volumina als Prädiktoren für die Entwicklung eines LVRR. Hierbei stellen vor allem folgende Parameter relevante Prädiktoren dar: erhöhte LVEF, LVSVi und radialer Strain sowie ein geringerer globaler longitudinaler und zirkumferentieller Strain. Darüber hinaus erweist sich auch ein initial niedriger LVESVi als Marker für die Entwicklung eines LVRR nach TEER.

Unsere Ergebnisse haben ergeben, dass die Patienten, die ein LVRR entwickelten, eine durchschnittliche LVEF von  $61\pm 10\%$  aufwiesen. Bei jedem Patienten wurde eine LVEF von über 40% beobachtet. Im Vergleich dazu zeigte die Gruppe der Patienten ohne LVRR eine durchschnittliche initiale LVEF von  $44\pm 13\%$  ( $p < 0,001$ ). Fast jeder zweite Patient (46%) in dieser Gruppe wies eine LVEF von weniger als 40% auf. Ein ähnliches Bild ergab sich für den LVSVi. Im Durchschnitt betrug der LVSVi in der LVRR-Gruppe  $55\pm 13\text{ml/m}^2$ . Im Gegensatz dazu betrug der LVSVi bei Patienten ohne LVRR  $41\pm 9\text{ml/m}^2$  ( $p < 0,001$ ). Der Anteil der Patienten mit einem LVSVi unter  $45\text{ml/m}^2$  betrug bei den Patienten mit LVRR 12,5%, bei Patienten ohne LVRR dagegen 73%. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch Spieker et al. (2021b), wobei in jener Arbeit das gleiche Patientenkollektiv wie in der hier vorliegenden Studie eingeschlossen wurde. Allerdings wurden nur Patienten mit funktioneller MI berücksichtigt. Daraus schließen wir, dass Patienten mit einer irreversiblen LV-Pathologie (z.B. ischämische Kardiomyopathie) in Kombination mit einer funktionellen MI nicht von einer LV-Entlastung durch eine TEER profitieren (Gaemperli et al., 2013).

Insgesamt zeigte sich keine signifikante Veränderung der LVEF nach TEER, weder bei Patienten mit noch ohne LVRR. Während präoperativ eine mittlere LVEF von  $50\pm 15\%$  bestand, betrug diese postinterventionell  $47\pm 14\%$  ( $p = 0,286$ ). Auch in der Subgruppenanalyse zeigten Patienten mit LVRR eine LVEF von  $61\pm 10\%$  prä- und von  $56\pm 10\%$  postinterventionell ( $p = 0,174$ ). Ähnlich verhielt es sich bei Patienten ohne LVRR mit einer LVEF von  $44\pm 13\%$  vor und  $42\pm 14\%$  nach TEER ( $p = 0,531$ ). Auch Lurz et al. (2015) beobachteten in ihrer Kardio-MRT-basierten Studie, dass es trotz erfolgreicher TEER und der damit einhergehenden LV-Vorlastreduktion zu keiner Verbesserung des LVEF ( $42\pm 15\%$  vs.  $41\pm 16\%$ ;  $p = 0,8$ ) und des *Cardiac Index* ( $1,7\pm 0,5\text{l/min/m}^2$  vs.

1,8±0,4l/min/m<sup>2</sup>; p = 0,4) im 7-Tage-Follow up kam. Andere Studien widersprechen diesem Ergebnis. In diesen wurde ein signifikanter Anstieg der LVEF nach Mitralkappenintervention beobachtet. Sowohl Taramasso et al. (2014) zeigten in ihrer Studie bei 109 Patienten mit funktioneller MI einen Anstieg der LVEF von durchschnittlich 28±11% auf 35±10% postinterventionell (p = 0,002). Aber auch Auricchio et al. (2011) beschrieben einen Anstieg der LVEF im Verlauf von sechs und zwölf Monaten nach TEER bei Patienten, die zuvor nicht auf eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT-D) angesprochen hatten. Obwohl etwa zwei Drittel der Patienten eine MI > 2° aufwiesen, kam es zu einem LVRR. In diesem Zusammenhang wurde diskutiert, ob bereits eine geringe Änderung der ventrikulären Volumenbelastung zu einem LVRR bei Patienten führt, die nicht auf eine Resynchronisationstherapie ansprechen.

Unsere Ergebnisse erlauben uns auch, den globalen longitudinalen, zirkumferentiellen und radialen Strain als Prädiktor für das Auftreten eines LVRR zu bestätigen. Die präinterventionellen Strainwerte unterschieden sich zwischen Patienten mit und ohne LVRR. Während der GLS in der LVRR-Gruppe bei -22±6% lag, betrug er in der Gruppe ohne LVRR -14±5% (p = 0,001). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich für den zirkumferentiellen (-34±10% vs. -21±10%; p < 0,001) und den radialen Strain (51±25% vs. 33±19%; p = 0,027). Auch Citro et al. (2017) stellten in ihrer echokardiographisch basierten Studie den GLS als einzigen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten eines LVRR fest (p = 0,004). Dazu untersuchten sie den GLS bei 41 Patienten mit funktioneller MI mittels *Speckle-Tracking-Strainanalyse* und definierten einen *cut-off*-Wert von -9,25% mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 74%. Patienten mit höherem GLS (> -9,25%) wiesen eine geringere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines LVRR auf und hatten ein schlechteres klinisches *Outcome*. Modaragamage Dona et al. (2021) analysierten insgesamt zwölf Studien mit einer Gesamtzahl von 2573 Patienten und stellten fest, dass ein präoperativ eingeschränkter GLS ein Prädiktor für eine eingeschränkte LV-Funktion (LVEF nach chirurgischem Eingriff an der MK) ist.

Neben der LV-Funktion erwies sich auch der LVESVi als relevanter Prädiktor für die Entwicklung eines LVRR nach TEER. Im Rahmen unserer Arbeit zeigte sich in der LVRR-Gruppe ein durchschnittlicher LVESVi von 38±19ml/m<sup>2</sup>. Im Vergleich dazu lag dieser Wert bei Patienten ohne LVRR bei 59±33ml/m<sup>2</sup> (p = 0,023). Wie bereits in früheren Studien gezeigt werden konnte, repräsentiert der erhöhte LVESVi eine verminderte LV-Kontraktilität und ist als Prädiktor unabhängig von der bestehenden Herzbelastung (Bombardini, 2005, Sagawa et al., 1977, Suga, 1979). Dies macht den LVESVi zu einem stabilen Parameter, der im Falle eines Anstiegs als Zeichen eines fortgeschrittenen maladaptiven linksventrikulären Remodelings angesehen werden kann (McManus et al., 2009). In diesem Sinne ist auch die bereits oben angeführte Diskussion über die Definition des LVRR zu berücksichtigen. Autoren wie Cimino et al. (2019) und Adamo et al. (2019a) definieren hier den Abfall des LVESVi als Maß für die Entwicklung eines LVRR. Beispielsweise zeigten Cimino et al. (2019) in ihrer Studie einen durchschnittlichen Rückgang des LVESVi von 65±15ml/m<sup>2</sup> auf 57±20ml/m<sup>2</sup> (p < 0,001) bei den 28 Patienten, die ein halbes Jahr nach TEER ein LVRR entwickelten. In der Gruppe ohne LVRR, die 18 Patienten umfasste, kam es dagegen zu einem Anstieg des LVESVi von 69±24ml/m<sup>2</sup> auf 75±21ml/m<sup>2</sup> (p = 0,022). Auch in diesen Studien konnte gezeigt werden, dass ein kleiner LVEDVi bzw. LVEDV (< 75mm) prädiktiv für das Auftreten eines LVRR ist (Cimino et al., 2019, Adamo et al., 2019a). Daraus schließen wir, dass LVEDVi und LVESVi als Prädiktoren für das LVRR zumindest teilweise voneinander abhängen. Eine weitere Klärung der Kausalität ist in unserer Arbeit aufgrund der Patientenzahl nicht möglich.

#### 5.4.3.2 SCHWEREGRAD, AUSMAß UND REDUKTION DER MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ

Das Ausmaß sowie die Reduktion der MI sind ebenfalls Prädiktor für die Entwicklung eines LVRR. Unsere Ergebnisse zeigten eine ausgeglichene Verteilung zwischen der Gruppe mit und ohne LVRR in Bezug auf den Schweregrad der MI vor der Intervention. Zehn von 16 Patienten (62,5%) in der LVRR-Gruppe hatten eine MI dritten Grades, während sechs Patienten (37,5%) eine zweitgradige MI aufwiesen. Im Vergleich dazu hatten in der Gruppe ohne LVRR 16 Patienten (61,5%) eine MI dritten Grades. Neun Patienten (34,6%) hatten eine MI zweiten Grades und ein Patient hatte präinterventionell eine MI ersten Grades (3,8%) in Ruhe, die in der Belastungsuntersuchung hochgradig war. Auch in anderen Studien zeigte sich präinterventionell kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne LVRR. Nita et al. (2020) zeigten, dass sowohl bei der degenerativen als auch bei der funktionellen MI präinterventionell eine hochgradige MI in der Gruppe mit und ohne LVRR vorlag (100% hochgradige MI bei DMI und 98% bei funktioneller MI). Bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne LVRR, wenn eine DMI vorlag. So wiesen 40,1% der Patienten ohne LVRR eine hochgradige residuelle MI auf, aber nur 10,7% der Patienten mit LVRR ( $p = 0,01$ ). Anders verhielt es sich bei Patienten mit funktioneller MI. Hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (LVRR: 5,7% hochgradige MI vs. ohne LVRR: 12,1% hochgradige MI;  $p = 0,23$ ). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Adamo et al. (2019a) in ihrer Studie mit 185 Patienten mit funktioneller MI. Es zeigte sich, dass die Verteilung der MI zwischen den Gruppen mit und ohne LVRR ausgeglichen war. In der LVRR-Gruppe hatten ca. 25% eine MI 3° und 75% eine MI 4°. Im Vergleich dazu hatten 23% der Patienten ohne LVRR eine MI 3° und 77% eine MI 4°. Auch postinterventionell konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (LVRR: MI 1°: 62%, MI 2°: 32,9%, MI 3°: 5,1% vs. Non-LVRR: MI 1°: 74,3%, MI 2°: 21,9%, MI 3°: 3,8%). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2019 bestätigte ebenfalls die gleiche Verteilung des MI-Schweregrades prä- und postinterventionell (Brouwer et al., 2019). In der 6-Monats-Kontrolluntersuchung betrug der Anteil der residuellen hochgradigen MI bei Patienten mit ungünstigem LV-Remodeling 17%, bei Patienten ohne LV-Remodeling 25% und bei Patienten mit LVRR 10% ( $p = 0,7$ ).

Während also der präinterventionelle MI-Schweregrad keinen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung eines LVRR zeigte, konnten wir ein erhöhtes Rvol als möglichen Prädiktor für die Entwicklung eines LVRR identifizieren. Unsere Analysen zeigten, dass sowohl in der Gruppe mit LVRR als auch in der Gruppe ohne LVRR eine signifikante Reduktion des Rvol durch die TEER erfolgte. Bei Patienten mit LVRR kam es dabei durchschnittlich zu einem absoluten Rückgang von  $45 \pm 17$  ml auf  $16 \pm 30$  ml ( $p = 0,003$ ). Dies entspricht einem Rückgang der Regurgitationsfraktion von  $46 \pm 16\%$  auf  $16 \pm 19\%$  ( $p < 0,001$ ). Ebenso konnten wir bei 26 Patienten, die kein LVRR entwickelten, einen Rückgang des Rvol von  $31 \pm 17$  ml auf  $13 \pm 12$  ml nachweisen ( $p < 0,001$ ). Entsprechend sank die Regurgitationsfraktion von  $39 \pm 18\%$  auf  $21 \pm 13\%$  ( $p < 0,001$ ). Unabhängig von der tatsächlichen Reduktion des Rvol, weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass ein erhöhtes präinterventionelles Rvol tendenziell ein Prädiktor für die Entwicklung eines LVRR ist ( $p = 0,057$ ). Präinterventionell hatten 16 Patienten, die ein LVRR entwickelten, ein MI Rvol von  $45 \pm 17$  ml, während 26 Patienten, die kein LVRR entwickelten, ein Rvol von  $31 \pm 17$  ml aufwiesen ( $p = 0,012$ ). Bei der Regurgitationsfraktion bestand hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,208$ ). Cimino et al. (2019) beschrieben in ihrer echokardiographisch basierten Studie ebenfalls einen signifikanten Rückgang des absoluten Rvol. Bei Patienten,

die ein LVRR entwickelten, zeigte sich ein Rückgang von  $46 \pm 11$  ml auf  $25 \pm 9$  ml ( $p < 0,001$ ) und bei Patienten ohne LVRR von  $54 \pm 17$  ml auf  $29 \pm 5$  ml innerhalb von 6 Monaten ( $p < 0,001$ ). Entsprechend konnten Cimino et al. (2019) in ihrer Studie keinen Unterschied in den präinterventionell bestehenden absoluten Rvol zwischen beiden Gruppen feststellen. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Patienten in der Studie von Cimino et al. (2019) bereits vor der Intervention eine eingeschränktere LV-Funktion (LVEF  $< 30\%$ ) aufwiesen. Die LVEF in der LVRR-Gruppe betrug im Mittel  $28,5 \pm 11\%$  und in der Gruppe ohne LVRR  $29 \pm 8\%$ . Im Gegensatz dazu war die LV-Funktion bei den meisten Patienten in unserer Studie erhalten. Patienten mit LVRR hatten zudem eine bessere systolische Funktion (LVEF:  $61 \pm 10\%$ ) als Patienten ohne LVRR (LVEF:  $44 \pm 13\%$ ) ( $p < 0,001$ ). Dementsprechend scheinen insbesondere Patienten mit erhaltener LV-Funktion und erhöhtem Rvol ein LVRR zu entwickeln. Bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz kommt es dagegen unabhängig vom Rvol zu einem LVRR.

Darüber hinaus hatten in unserer Studie Patienten, die ein LVRR entwickelten, einen niedrigeren LVESVi ( $38 \pm 19$  ml/m<sup>2</sup>) als Patienten, die kein LVRR entwickelten ( $59 \pm 33$  ml/m<sup>2</sup>). Auch in der Studie von Cimino et al. (2019) wiesen die Patienten ohne LVRR einen höheren LVESVi auf (LVRR:  $65 \pm 15$  ml/m<sup>2</sup> vs. kein LVRR:  $69 \pm 24$  ml/m<sup>2</sup>). Nach den Erkenntnissen von Gilbert und Glantz (1989) ist dabei ein kleineres LV-Volumen am Ende der Systole in der Lage, die elastische Energie während der Systole zu speichern und somit eine größere LV-Rückstoßkraft während der isovolumetrischen Relaxation zu erzeugen. Dies führt zu einer verbesserten LV-Relaxation, die bei Patienten ohne LVRR a.e. gestört ist. Es ist daher wahrscheinlich, dass Patienten mit erhöhtem LVESVi nicht mehr von der TEER profitieren, da bereits ein irreversibler Verlust der kardialen Kontraktilität eingesetzt hat, der zu einer Progression der LV-Dilatation führt (d.h. kein LVRR).

#### 5.4.3.3 MITRALKLAPPENREGURGITATIONSVOLUMEN IM VERHÄLTNISS ZUM LINKSVENTRIKULÄREN END-DIASTOLISCHEN VOLUMENINDEX

Ein weiterer Prädiktor für das Auftreten eines LVRR stellt das Verhältnis von MI Rvol zum LVEDVi dar ( $p = 0,046$ ). Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit LVRR ein höheres MI Rvol ( $45 \pm 15$  ml) aufwiesen als Patienten ohne LVRR ( $31 \pm 17$  ml) ( $p = 0,012$ ). Der LVEDVi unterschied sich hingegen nicht zwischen den beiden Gruppen (LVRR:  $93 \pm 26$  ml/m<sup>2</sup> vs. Non-LVRR  $100 \pm 37$  ml/m<sup>2</sup>;  $p = 0,526$ ). Das MI RVol kann in Relation zum LVEDVi gesetzt werden, indem ein Quotient (MI Rvol / LVEDVi) gebildet wird. Dieser betrug in der LVRR-Gruppe  $0,31 \pm 0,17$  und analog in der Gruppe ohne LVRR  $0,17 \pm 0,1$  ( $p = 0,002$ ). Auch Grayburn et al. (2013) stellten in ihrer Studie mit insgesamt 801 Patienten fest, dass sowohl bei Patienten mit DMI als auch bei Patienten mit funktioneller MI nach einem Jahr eine Verbesserung des LVEDV proportional zur Reduktion der MI auftrat. Bei Patienten mit DMI fanden sie eine Abnahme des LVEDV in Abhängigkeit vom verbliebenen MI-Schweregrad von 30ml bei MI  $\leq 1^\circ$ , 21ml bei MI  $2^\circ$  und 10ml bei MI  $3/4^\circ$  ( $p < 0,0001$ ). Ein ähnlicher Zusammenhang konnte bei Patienten mit funktioneller MI bestätigt werden. Hier kam es zu einer Abnahme des LVEDV nach einem Jahr von 24ml bei MI  $\leq 1^\circ$ , 18ml bei MI  $2^\circ$  und 4ml bei MI  $3/4^\circ$  ( $p < 0,0001$ ). Eine ähnliche Beziehung wurde für das LVESV beobachtet (Grayburn et al., 2013). Das LVESV reduzierte sich nach einem Jahr um 12ml bei MI  $\leq 1^\circ$ , um 9ml bei MI  $2^\circ$  und um 4ml bei MI  $3/4^\circ$  ( $p < 0,0001$ ). Aus diesen Ergebnissen schlossen Grayburn et al. (2013), dass eine Mitralklappenintervention nicht nur zu einer Verbesserung der Volumenbelastung, sondern auch zur Entwicklung eines LVRR führt. Später entwickelten Grayburn et al. (2019) daraus das Konzept der „proportionalen und

disproportionalen MI“ für Patienten mit funktioneller MI. Demnach ist die MI proportional zur LV-Dilatation, wenn ein EROA von ca.  $0,3\text{cm}^2$  besteht. Dies ist der Fall bei einer Herzinsuffizienz mit einer LVEF von 30%, einem LVEDV zwischen 220 und 250ml und einer MI-Regurgitationsfraktion von 50%. Bei diesen Patienten ist eine medikamentöse oder Device-Therapie wirksam, da sie zu einer Reduktion des LVEDV führen. Anders sieht es bei Patienten mit disproportionaler MI aus. Hier liegt ein EROA von 0,3 bis  $0,4\text{cm}^2$  und ein niedriges LVEDV von 160 bis 200ml vor. Diese Patientengruppe profitiert laut Grayburn et al. (2019) besonders von einer Mitralklappenintervention.

#### 5.4.3.4 DEGENERATIVE MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ

Neben der LV-Funktion, dem Ausmaß der MI und dessen Verhältnis zum LVEDV zeigte unsere univariaten Analyse eine Tendenz, dass die Genese der MI ein möglicher Prädiktor für die Entwicklung eines LVRR ist. So wiesen fünf von 16 LVRR-Patienten (31%) eine DMI auf. In der Gruppe ohne LVRR betrug der Anteil der DMI-Patienten nur 15% ( $p = 0,075$ ).

In diesem Zusammenhang beobachteten Tay et al. (2016) im asiatisch-pazifischen MK-Register bei 163 Patienten eine signifikant stärkere Reduktion des end-diastolischen LV-Durchmessers und des end-systolischen LV-Durchmessers bei Patienten mit DMI nach erfolgreicher TEER als bei Patienten mit funktioneller MI. Während bei 88 Patienten mit funktioneller MI innerhalb von 30 Tagen eine Reduktion des end-diastolischen LV-Durchmessers von 6,3cm auf 6,2cm beobachtet wurde, was einer prozentualen Veränderung von 1,8% entspricht, zeigte sich bei 75 Patienten mit DMI eine Reduktion von 5,6cm auf 5,2cm, was einer prozentualen Veränderung von 7,1% entspricht ( $p = 0,002$ ). Für den end-systolischen LV-Durchmesser ergab sich eine prozentuale Reduktion von 1,0% bei Patienten mit funktioneller MI und von 5,7% bei Patienten mit DMI ( $p = 0,017$ ). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Entwicklung eines LVRR eher bei Patienten mit DMI zu erwarten ist, da hier eine primäre Klappenschädigung vorliegt, deren Korrektur zur Wiederherstellung der Herzfunktion beiträgt.

Dem widersprechen die Ergebnisse der Studie von Nita et al. (2020), die 164 Patienten hinsichtlich der Entwicklung eines LVRR in Abhängigkeit von der MI-Genese untersuchten. Es konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Entwicklung eines LVRR zwischen den beiden Gruppen gab. Patienten mit DMI oder funktioneller MI waren in den Gruppen mit und ohne LVRR gleich häufig vertreten ( $p = 0,54$ ). Darüber hinaus fanden Nita et al. (2020), dass bei Patienten mit DMI eine hochgradig residuelle MI ein negativer Prädiktor für das Auftreten eines LVRR war. Von allen Patienten mit DMI hatten 13 von 53 Patienten (25%) eine hochgradig residuelle MI. Zehn dieser Patienten (77%) mit hochgradig residueller MI entwickelten kein LVRR ( $p = 0,01$ ).

Über die Frage hinaus, ob sich ein LVRR aufgrund einer DMI oder einer funktionellen MI entwickelt, untersuchten Adamo et al. (2019a) den Einfluss einer ischämischen Herzerkrankung auf die Entwicklung eines LVRR. In ihrer Studie unterschieden sie bei 184 Patienten mit funktioneller MI zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Genese. Insgesamt entwickelten 79 Patienten in der Studie ein LVRR. Bei 51 Patienten (65%) lag eine nicht-ischämische Genese der MI vor, während bei 28 Patienten (35%) eine ischämische Genese nachgewiesen werden konnte. Im Vergleich dazu entwickelten 105 Patienten kein LVRR, wobei hier 58 Patienten (55%) eine ischämische und nur 47 Patienten

(45%) eine nicht-ischämische Genese der MI aufwiesen ( $p = 0,011$ ). Letztendlich ist anzunehmen, dass insbesondere Patienten ohne eine ischämische Herzerkrankung ein LVRR entwickeln.

Es bleibt unklar, warum sich dies nicht in Bezug auf die MI-Genese widerspiegelt. Tatsächlich ist davon auszugehen, dass Patienten mit einer DMI seltener einen ischämischen LV-Schaden aufweisen als Patienten mit funktioneller MI. In der Regel ist bei Patienten mit DMI nur ein direkter (primärer) Klappenschaden zu erwarten (Levine and Schwammenthal, 2005, Lamas et al., 1997). Insgesamt scheint also die degenerative Genese nur einen geringen Einfluss auf die Entwicklung eines LVRR zu haben. Dazu erweist sich die Studienlage als zu widersprüchlich.

#### 5.4.3.5 VORHOFFLIMMERN ALS NEGATIVER PRÄDIKTOR FÜR LINKSVENTRIKULÄRES REVERSE REMODELING

In unserer univariaten Analyse konnten wir zeigen, dass ein präinterventionell bestehendes VHF tendenziell ein negativer prädiktiver Marker für das Auftreten eines LVRR ist ( $p = 0,059$ ). Insgesamt wiesen in unserer Studie 24 der 42 beobachteten Patienten ein VHF auf. Dies entspricht einem Anteil von mehr als der Hälfte der Patienten (57%). Weiterhin konnten wir nachweisen, dass bei 83% der Patienten mit VHF eine funktionelle MI vorlag. Darüber hinaus wiesen Patienten mit VHF im Vergleich zu Patienten ohne VHF eine verminderte LVEF (47% vs. 55%) und einen erhöhten LVESVi ( $53\text{ml/m}^2$  vs.  $49\text{ml/m}^2$ ) auf. Wir konnten aber auch beobachten, dass Patienten mit VHF einen geringeren LVEDVi ( $95\text{ml/m}^2$  vs.  $99\text{ml/m}^2$ ) aufwiesen als Patienten ohne VHF. Ebenso war das LA-Volumen bei beiden Patientengruppen vergleichbar ( $32\text{ml}$  vs.  $30\text{ml}$ ).

In diesem Zusammenhang untersuchten Gertz et al. (2021) in einer Subgruppe der COAPT Studie mit 614 Patienten den Einfluss des VHF bei Patienten mit funktioneller MI. Sie konnten dabei zeigen, dass bei Patienten mit VHF eine signifikante LA-Dilatation vorlag (LA-Volumenindex:  $52,5 \pm 24,6\text{ml/m}^2$  vs.  $44,0 \pm 17\text{ml/m}^2$ ;  $p < 0,0001$ ). Darüber hinaus konnten Gertz et al. (2021) zeigen, dass Patienten mit VHF präinterventionell eine höhere LVEF ( $32 \pm 10\%$  vs.  $30 \pm 9\%$ ;  $p = 0,03$ ), einen geringeren LVEDVi ( $97 \pm 34\text{ml/m}^2$  vs.  $106 \pm 34\text{ml/m}^2$ ;  $p = 0,003$ ) und einen geringeren LVESVi ( $68 \pm 29\text{ml/m}^2$  vs.  $75 \pm 29\text{ml/m}^2$ ;  $p = 0,005$ ) aufwiesen. Hinsichtlich des klinischen Outcomes zeigten Patienten mit VHF im Vergleich zu Patienten ohne VHF eine erhöhte 2-Jahres-Mortalität (40% vs. 30%;  $p = 0,02$ ), sowie eine erhöhte Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomen (51% vs. 40%;  $p = 0,02$ ).

Auch Velu et al. (2017) untersuchten in ihrer Studie mit 618 Patienten den Einfluss eines präinterventionell bestehenden VHF auf das Outcome von Patienten, die sich einer TEER unterzogen. Dabei zeigten 30% der 326 Patienten mit VHF eine eingeschränkte LV-Funktion. Im Gegensatz dazu wiesen 45% der 292 Patienten ohne VHF eine eingeschränkte LV-Funktion auf. Eine eingeschränkte LV-Funktion wurde als  $\text{LVEF} < 30\%$  definiert. Darüber hinaus fanden Velu et al. (2017) in ihrer Studie einen höheren Anteil an vorbestehender KHK bei Patienten ohne VHF (63% vs. 53%;  $p = 0,02$ ).

Außerdem wurde in der Studie von Velu et al. (2017) ein durchschnittlich erhöhter proBNP-Spiegel bei Patienten mit VHF gefunden. Der durchschnittliche proBNP-Spiegel betrug  $1905\text{ng/l}$  ( $864\text{-}4072\text{ng/l}$ ) bei Patienten mit VHF im Vergleich zu  $1135\text{ng/l}$  ( $417\text{-}3253\text{ng/l}$ )

bei Patienten ohne VHF ( $p < 0,001$ ). Auch in unserer Analyse zeigten sich erhöhte proBNP-Spiegel. Zwischen den Gruppen bestand jedoch kein statistischer Unterschied ( $p = 0,385$ ). Der mittlere proBNP-Wert lag bei Patienten mit VHF bei 6133ng/l (95% KI 3433-8833ng/l) und bei Patienten ohne VHF bei 4297ng/l (95% KI 1411-7184ng/l).

Obwohl die LV-Funktionsparameter von Patienten mit VHF (höhere LVEF, geringerer LVEDVi, geringerer LVESVi sowie selteneres Auftreten einer KHK) für die Entwicklung eines LVRR sprachen, zeigten unsere Ergebnisse, dass nur ein Drittel (38%) der Patienten mit LVRR ein VHF aufwies ( $p = 0,416$ ). Im Gegensatz dazu fanden wir bei etwa 70% der Patienten, die ein LVRR entwickelten, kein VHF. Außerdem konnten wir bei Patienten mit VHF erhöhte proBNP-Werte als Zeichen einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz nachweisen. Ein VHF gilt auch als unabhängiger Prädiktor für einen ungünstigen klinischen Verlauf, dabei erweisen sich sowohl die Mortalität als auch die Rehospitalisierungsrate als erhöht (Velu et al., 2017).

Ursache für die Entstehung von VHF könnte bei Patienten mit MI ein erhöhter LA-Druck sein. Dieser begünstigt das Auftreten eines LA-Remodelings und damit die Entstehung eines VHF. Vor allem Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz weisen ein VHF auf, welches insbesondere bei Patienten mit funktioneller MI auftritt (Herrmann et al., 2012). Im Zusammenhang mit der funktionellen MI und dem VHF wurde von Gertz et al. (2011) erstmals eine neue Form der funktionellen MI als „atriale funktionelle MI“ definiert. Die Pathogenese dieser Form ist derzeit noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand aktueller Forschung. Es wird jedoch vermutet, dass es im Rahmen eines persistierenden VHF zu einer LA-Dilatation und damit zu einer Dilatation des Mitralklappenannulus kommt. Dies ermöglicht eine funktionelle MI (Deferm et al., 2019). Hinweise darauf ergeben sich aus der Tatsache, dass bei Patienten mit atrialer funktioneller MI nach erfolgreicher VHF-Ablation eine Abnahme des LA-Volumens, der Größe des Mitralklappenannulus und des MI Rvol beobachtet wurde (Gertz et al., 2011). Bei einem VHF-Rezidiv blieben diese hingegen unverändert. Inwieweit die atriale funktionelle MI einen Einfluss auf das LVRR hat, können wir aus unseren Studiendaten nicht ableiten. Wir haben in dieser Studie keine Erhebungen zur Art des VHF und keine Auswertung zur atrialen funktionellen MI durchgeführt. Weitere Studien sind erforderlich, um den Einfluss der neu definierten atrialen funktionellen MI auf das LVRR zu untersuchen.

#### 5.4.3.6 MYOKARDIALE FIBROSE

Unseres Wissens konnten wir in unserer Arbeit zum ersten Mal auf der Basis von Mapping-Techniken mittels Kardio-MRT zeigen, dass ein tendenzieller Zusammenhang zwischen einer myokardialen Fibrose und dem Auftreten eines LVRR besteht. Darüber hinaus konnten wir das LGE als Marker für myokardiale Vernarbung und dessen prognostischen Wert für die Entwicklung eines LVRR verwerfen.

Eine native T1-Mappinganalyse bei 42 Patienten, die auf die Entwicklung eines LVRR untersucht wurden, ergab eine mittlere globale T1-Zeit von  $1022 \pm 93$ ms und eine septale T1-Zeit von  $1012 \pm 65$ ms. Patienten, die ein LVRR entwickelten, hatten eine niedrigere globale T1-Zeit von  $977 \pm 53$ ms und eine niedrigere septale T1-Zeit von  $984 \pm 50$ ms als Patienten, die kein LVRR entwickelten. Letztere hatten eine globale T1-Zeit von  $1051 \pm 103$ ms ( $p = 0,065$ ) und eine septale T1-Zeit von  $1031 \pm 69$ ms ( $p = 0,002$ ). Die T1-Zeit als Marker für eine diffuse myokardiale Fibrose ist somit tendenziell ein Prädiktor für die Entwicklung eines LVRR. In

diesem Zusammenhang konnten Iles et al. (2015) zeigen, dass mittels T1-Mapping eine diffuse myokardiale Fibrose nachgewiesen werden kann. Dazu untersuchten sie 19 Patienten, die sich aufgrund einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie entweder einer Herztransplantation oder einer Myektomie unterzogen. Zuvor wurde ein Kardio-MRT durchgeführt, so dass im Anschluss ein histologischer Vergleich möglich war. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der histologisch nachgewiesenen interstitiellen Fibrose und dem T1-Mapping. Dies zeigte sich sowohl auf segmentaler Ebene ( $p = 0,002$ ) als auch in der Analyse pro Patienten ( $p = 0,0003$ ). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen konnte bereits für andere kardiale Krankheitsentitäten der Nachweis erbracht werden, dass das native T1-Mapping ein Prädiktor für die Entwicklung eines LVRR ist. In diesem Zusammenhang untersuchten Kinoshita et al. (2022) 113 Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie unter medikamentöser Therapie. Von diesen Patienten entwickelten 53% ein LVRR. Die Patienten mit LVRR wiesen eine mittlere T1-Zeit von  $1047 \pm 37$ ms auf, während die Patienten ohne LVRR eine erhöhte T1-Zeit von  $1090 \pm 50$ ms aufwiesen ( $p < 0,001$ ).

Zusätzlich zum T1-Mapping haben wir die Myokardfibrose mittels LGE untersucht. Dabei zeigte sich bei insgesamt 36% der Patienten ein Nachweis von LGE als Zeichen einer fokalen Narbe. In der LVRR-Gruppe lag der Nachweis von LGE bei 29%, in der Gruppe ohne LVRR bei 40% ( $p = 0,502$ ). Brouwer et al. (2019) untersuchten ebenfalls das Auftreten von LVRR im Zusammenhang mit einer myokardialen Fibrose auf Basis von LGE. Sie konnten bei insgesamt 22 von 79 Patienten (28%) ein LGE nachweisen. Die weitere Subgruppenanalyse ergab keine Korrelation zwischen dem Nachweis eines LGE und dem Auftreten eines LVRR. Zwölf der 40 Patienten (30%), die ein LVRR entwickelt hatten, wiesen ein LGE auf. Ebenso wurde bei sieben von 33 Patienten (21%) ohne LV-Remodeling und bei drei von sechs Patienten (50%) mit ungünstigem LV-Remodeling ein LGE nachgewiesen. Im Gegensatz dazu zeigten drei weitere Studien den prädiktiven Wert von LGE für die Entwicklung eines LVRR. Diese Studien beziehen sich jedoch auf andere Kardiomyopathien (Kubanek et al., 2013, Ota et al., 2021, Kinoshita et al., 2022). Kubanek et al. (2013) beschrieben LGE als unabhängigen Prädiktor bei 44 Patienten mit neu diagnostizierter dilatativer Kardiomyopathie ( $p = 0,008$ ). Ebenso zeigten auch Ota et al. (2021), dass das Auftreten eines LVRR bei Patienten mit multiplen LGE-Läsionen unwahrscheinlich ist. Dazu wurden 101 Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie in drei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe mit 48 Patienten konnte kein LGE nachgewiesen werden. Diese Patienten entwickelten in 49% ein LVRR. Die zweite Gruppe mit 29 Patienten wies ein LGE im typischen midventrikulären Areal auf und zeigte in 52% der Fälle ein LVRR, während die dritte Gruppe mit 24 Patienten ein multifokales LGE aufwies, dass nur in 19% der Fälle mit einem LVRR korrelierte ( $p = 0,03$ ). Darüber hinaus zeigte sich in dieser Gruppe eine erhöhte Inzidenz unerwünschter kardialer Ereignisse wie plötzlicher Herztod, Notwendigkeit der Implantation eines Defibrillators (ICD) bei nicht-tödlichem Kammerflimmern oder anhaltender ventrikulärer Tachykardie und Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR 11,40;  $p = 0,02$ ). Des Weiteren legen die Daten von Kinoshita et al. (2022) nahe, dass LGE ein Prädiktor für die Entwicklung eines LVRR bei Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie ist. In dieser Studie zeigten 42% der 113 Patienten das Auftreten eines LGE, während dieser Anteil in der LVRR-Gruppe nur 20% und in der Gruppe ohne LVRR 67% betrug ( $p < 0,001$ ). Nichtsdestotrotz beziehen sich die zitierten Studien auf andere Krankheitsentitäten und sind daher nicht analog auf die MI übertragbar. Daher kann für die MI konstatiert werden, dass der Nachweis eines LGE nur einen unzureichenden prädiktiven Wert zur Bestimmung eines LVRR hat. Der Grund hierfür liegt a.e. darin, dass ein LGE zum Nachweis fokaler

myokardialer Narben dient, nicht aber zum Nachweis einer diffusen myokardialen Fibrose, die vermutlich für die Entwicklung eines LVRR entscheidend ist. Es wird angenommen, dass die diffuse myokardiale Fibrose ein gemeinsamer Endpunkt verschiedener kardialer Erkrankungen ist. Diese strukturellen Veränderungen führen zu funktionellen Einschränkungen mit der Folge einer fortschreitenden Herzinsuffizienz. Die Folge ist eine zunehmende Symptomatik, das vermehrte Auftreten von Herzrhythmusstörungen sowie eine erhöhte Sterblichkeitsrate. In diesem Zusammenhang wurde bereits in zahlreichen Studien die kardiale Fibrose als unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung eines ungünstigen klinischen Outcomes definiert (Kwong et al., 2006, Kwong et al., 2008, Assomull et al., 2006, Dweck et al., 2011). Nach unseren Erkenntnissen erwies sich das T1-Mapping im Vergleich zum LGE als sensitiverer Marker zur Detektion dieser diffusen myokardialen Fibrose und ist daher als prädiktiver Marker zu bevorzugen.

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass in dieser Studie in sechs Fällen (8%) die LGE-Untersuchung aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz nicht durchgeführt werden konnte. In drei weiteren Fällen (4%) konnten wir die akquirierten MRT-Bilder artefaktbedingt nicht sicher interpretieren, so dass diese Daten nicht in die Analyse eingingen. Darüber hinaus konnten wir keine validen *cut-off*-Werte für die jeweilige Untersuchung definieren, da unser Patientenkollektiv mit 42 Patienten nicht ausreichend groß ist.

Studie	Patienten- zahl	Definition LVRR	LVR- Anteil	Zeitraum	Prädiktoren für LVRR
Pleger et al. EHJ HF 2013	59 mit funktioneller MI und DMI	nicht definiert	nicht definiert	12 Monate	nicht untersucht
Giannini et al. EHJ CVI 2014	35 mit funktioneller MI	nicht definiert	nicht definiert	6 Monate	nicht untersucht
Cimino et al. EHJ CVI 2019	42 mit funktioneller MI	Reduktion LVESVi $\geq 10\%$ nach 6 Monaten	51%	6 Monate	STS-Score, EuroScore, LVEDVi, RVES Fläche, systolischer PA-Druck
Brouwer et al. EHJ CVI 2019	79 mit funktioneller MI und DMI	Reduktion LVEDVi $> 15\%$ nach 6 Monaten	51%	32 Monate	systolischer PA-Druck
Adamo et al. EHJ HF 2019	184 mit funktioneller MI	Reduktion LVESV $\geq 10\%$ nach 6 Monaten	43%	6 Monate	weibl. Geschlecht, nicht-ischämische Kardiomyopathie, kein Diabetes mellitus, LVEDD $< 75\text{mm}$ , keine HI-Hospitalisierung
Nita et al. CCI 2020	164 mit funktioneller MI und DMI	Reduktion LVEDD $\geq 10\%$ nach 12 Monaten	49%	12 Monate	weibl. Geschlecht, LVEF $\geq 20\%$ , fehlende residuelle hochgradige MI (bei DMI), residuelle hochgradige TI (bei funktioneller MI)

**Tabelle 17: Vergleich bisheriger echokardiographischer Studien zum linksventrikulären reverse Remodeling bei Mitralklappeninsuffizienz.** Gemeinsamkeiten und Unterschiede bezüglich der Definition und der Prädiktoren für die Entwicklung eines linksventrikulären reverse Remodelings (LVRR) werden aufgelistet. Abk.: MI = Mitralklappeninsuffizienz; DMI = degenerative Mitralklappeninsuffizienz; LVRR = linksventrikuläres reverse Remodeling; LVESVi = linksventrikulärer end-systolischer Volumenindex; LVEDV = linksventrikuläres end-diastolisches Volumen; LVESV = linksventrikuläres end-systolisches Volumen; LVEDD = linksventrikulärer end-diastolischer Durchmesser; STS-Score = *Society of Thoracic Surgeons-Score*; LVEDVi = linksventrikulärer end-diastolischer Volumenindex; RVES Fläche = rechtsventrikuläre end-systolische Fläche; PA-Druck = pulmonal-arterieller Druck; weibl. = weiblich; LVEDD = linksventrikulärer end-diastolischer Durchmesser; HI = Herzinsuffizienz; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz.

## 5.5 Prädiktoren für 1-Jahres-Mortalität

### 5.5.1 Linksventrikuläres Remodeling als Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität

In unserer Arbeit haben wir neben den Prädiktoren für die Entwicklung eines LVRR auch die Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität erarbeitet. Hierbei stehen insbesondere Faktoren im Fokus, die mittels serieller Kardio-MRT-Untersuchungen detektieren werden können. Für verschiedene Herzerkrankungen konnte bereits in diversen Studien gezeigt werden, dass die Entwicklung eines LVRR ein Prädiktor für ein günstiges 1-Jahres-Überleben ist. In diesem Zusammenhang demonstrierten Kramer et al. (2010) in einer Metaanalyse von 88 Remodeling-Studien, dass ein LVRR bei Patienten mit LV-Dysfunktion mit einer geringeren Langzeitmortalität assoziiert ist.

Im Gegensatz dazu zeigte unsere Studie keinen signifikanten Unterschied in der 1-Jahres-Mortalität. Patienten, die ein LVRR entwickelten, hatten eine 1-Jahres-Mortalität von 19%, während Patienten ohne LVRR eine Mortalität von 8% aufwiesen ( $p = 0,283$ ). Hinsichtlich der 1-Jahre-Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomen zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,969$ ).

Auch Nita et al. (2020) konnten in ihrer echokardiographisch basierten Studie an 164 Patienten zeigen, dass es keinen signifikanten Überlebensvorteil für ein LVRR gibt. Während im ersten Beobachtungsjahr kein Todesfall auftrat, zeigte sich nach zwei Jahren eine Mortalität von 11,2% in der Non-LVRR-Gruppe gegenüber 8,6% in der LVRR-Gruppe ( $p = 0,47$ ). Auch die Rehospitalisierungsrate im ersten Jahr (Non-LVRR: 22,9% vs. LVRR: 17,3%;  $p = 0,36$ ) und im zweiten Jahr (Non-LVRR: 32,5% vs. LVRR: 23,5%;  $p = 0,2$ ) unterschied sich nicht. Allerdings zeigte sich in dieser Studie in der LVRR-Gruppe ein signifikanter Vorteil hinsichtlich schwerer kardialer und zerebrovaskulärer unerwünschter Ereignisse während des zweijährigen Beobachtungszeitraums (Non-LVRR: 50,6% vs. LVRR: 35,8%;  $p = 0,049$ ).

Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu denen von Adamo et al. (2019a), die sowohl einen signifikanten Vorteil in Bezug auf die Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz als auch einen Rückgang der Mortalität feststellten. In ihrer Studie mit insgesamt 184 Patienten ordneten sie 79 Patienten der LVRR-Gruppe zu, die ein 2-Jahres-Überleben von 87,3% aufwiesen. In der Non-LVRR-Gruppe lag das 2-Jahres-Überleben dagegen bei 75,2% ( $p = 0,039$ ). Obendrein hatten Patienten mit LVRR ein um ca. 45% geringeres Risiko, innerhalb von zwei Jahren wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert zu werden (HR 0,55;  $p = 0,038$ ). Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte zum einen in der abweichenden Definition des LVRR liegen. Während ein LVRR sowohl in unserer Studie als auch in der Studie von Nita et al. (2020) von der Reduktion des LVEDV abhängig war, wurde ein LVRR nach Adamo et al. (2019a) durch eine Reduktion des LVESV um mehr als 10% definiert. Zum anderen ist unsere Studie mit einer Patientenzahl von 42 Probanden im Vergleich zu 184 Probanden deutlich kleiner. Dies kann dazu führen, dass signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Patientengruppen in Bezug auf das klinische Outcome nicht zum Tragen kamen, so dass sich keine statistischen Unterschiede zeigten. Auch der unterschiedliche Beobachtungszeitraum von zwölf vs. 24 Monaten könnte einen Einfluss auf das jeweilige Outcome gehabt haben.

### 5.5.2 Prädiktoren in der kardialen Magnetresonanztomographie

Das Ziel dieser Studie war es, Kardio-MRT-spezifische Parameter zu identifizieren, die als Prädiktoren für das klinische Outcome von Patienten nach TEER dienen können. Unsere Hauptergebnisse sind: 1) Eine reduzierte RV-Funktion sowie eine Dilatation von LA, RA und des RV sind mit einer schlechten klinischen Prognose assoziiert. 2) Unter den LV-Parametern ist insbesondere die GLS ein prädiktiver Marker für ein ungünstiges klinisches Outcome. 3) Der Nachweis einer myokardialen Fibrose mittels LGE und T1-Mapping ist mit einem ungünstigen klinischen Outcome assoziiert.

Wir konnten zeigen, dass eine eingeschränkte RV-Funktion (RVEF < 46%) trotz erfolgreicher TEER mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet war. In unserer Studie wiesen insgesamt 39% der Patienten eine eingeschränkte RV-Funktion auf. Von diesen 27 Patienten verstarb ein Drittel (n = 9) innerhalb eines Jahres. Im Gegensatz dazu hatten 43 Patienten eine normale RV-Funktion, wobei die 1-Jahres-Mortalität in dieser Patientengruppe 9% betrug (p = 0,012). Neben der eingeschränkten RV-Funktion identifizierten wir auch eine vorbestehende RV-Dilatation, gemessen als RVEDVi (> Referenz), als Prädiktor für ein ungünstiges Outcome. Eine RV-Dilatation ist definiert als RVEDVi > 111ml/m<sup>2</sup> bei Männern unter 60 Jahren und als > 101ml/m<sup>2</sup> bei Männern über 60 Jahren. Entsprechend liegen die *cut-off*-Werte für Frauen unter 60 Jahren bei > 96ml/m<sup>2</sup> und für Frauen über 60 Jahren bei > 84ml/m<sup>2</sup> (Kawel-Boehm et al., 2015). Insgesamt wiesen 22 Patienten (29%) eine RV-Dilatation auf, von denen fünf Patienten innerhalb des ersten Jahres verstarben (p = 0,039). Spieker et al. (2021a) zeigten ebenfalls eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit einer eingeschränkter RV-Funktion (RVEF < 46%) (HR 5,4; p = 0,004). Insbesondere wenn zusätzlich eine RV-Dilatation vorlag, war die Mortalität erhöht, so dass sechs von neun Patienten (66%) innerhalb von zwei Jahren verstarben (Spieker et al., 2021a). Vergleichbare Studien zeigen ebenfalls eine eingeschränkte RV-Funktion als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität. Diese Studien beziehen sich auf die echokardiographisch gemessene TAPSE (Geyer et al., 2021, Giannini et al., 2016, Kaneko et al., 2016, Kitamura et al., 2019, Ledwoch et al., 2020, Orban et al., 2017, Osteresch et al., 2018). Diese bildet die RV-Funktion ab und korreliert mit der im Kardio-MRT gemessenen RVEF (Sato et al., 2012). In einer Metaanalyse von Meijerink et al. (2022) konnten sie zeigen, dass es zu einer erhöhten Mortalität kommt, wenn die TAPSE als dichotomer Parameter verwendet wird (HR 1,86; 95% KI 1,45-2,38). Sie analysierten dazu elf Studien mit insgesamt 3325 Patienten. In den jeweiligen Studien wurde eine eingeschränkte RV-Funktion unterschiedlich definiert, wobei die *cut-off*-Werte der TAPSE zwischen 17mm und 15mm lagen. Wurde die TAPSE als kontinuierlicher Parameter verwendet, ergab sich eine erhöhte HR von 1,18 (95% KI 0,97-1,43) für den Abfall pro 5mm (Meijerink et al., 2022). Neben der zitierten Metaanalyse von Meijerink et al. (2022) gibt es eine weitere Metaanalyse von Truong et al. (2021), die ebenfalls den Einfluss einer eingeschränkten RV-Funktion auf eine funktionelle MI untersuchten. Die Metaanalyse basiert auf acht nicht-randomisierten Studien mit insgesamt 1112 Patienten, wobei sich die eingeschlossenen Studien teilweise mit denen der Metaanalyse von Meijerink et al. (2022) überschneiden. Truong et al. (2021) beschreiben das Auftreten einer RV-Funktionseinschränkung in 46% der Fälle bei einer Gesamtmortalität von 28%. Die Autoren zeigten in ihrer Analyse eine Assoziation zwischen eingeschränkter RV-Funktion und Mortalität. Es ergab sich ein HR von 1,79 (95% KI 1,39-2,31; p < 0,001).

Darüber hinaus erwies sich die RA-Dilatation nach unseren Ergebnissen als Prädiktor für eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität nach TEER. Als RA-Dilatation wurde eine RA-Fläche

> 30cm<sup>2</sup> definiert. In unserer Patientenkohorte wiesen 27% der Patienten eine RA-Dilatation auf. Von diesen Patienten verstarben 64% innerhalb des ersten Jahres, während im gleichen Zeitraum 15% der Patienten ohne RA-Dilatation verstarben ( $p = 0,014$ ). Neben der RA-Dilatation zeigten unsere Ergebnisse, dass auch eine Druckerhöhung im RA mit einem ungünstigen Outcome assoziiert war. In unserer Arbeit wurde eine Druckerhöhung des RA in Anlehnung an die aktuellen ESC-Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie als ein mittlerer RA-Druck von > 6mmHg gemessen im Rechtsherzkatheter definiert (Humbert et al., 2022). Nach dieser Definition wiesen knapp zwei Drittel (63%,  $n = 40$ ) der Patienten einen erhöhten RA-Druck auf. Von diesen 40 Patienten verstarben zwölf Patienten (30%) innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr. In der Patientengruppe ohne erhöhten RA-Druck (37%,  $n = 23$ ) wurde kein Todesfall innerhalb eines Jahres beobachtet ( $p = 0,004$ ). Spieker et al. (2021a) zeigten ebenfalls eine erhöhte Mortalität und Hospitalisierungsrate bei Patienten mit RA-Dilatation und RA-Druckerhöhung bei 61 Patienten. Dabei ergab sich ein HR von 1,175 (95% KI 1,054-1,309;  $p = 0,004$ ) für einen Anstieg des mittleren RA-Drucks pro mmHg. Darüber hinaus demonstrierten Spieker et al. (2021a) eine Korrelation zwischen dem Auftreten eines erhöhten RA-Drucks und einer RV-Dilatation. So lag der mittlere RA-Druck bei 45 Patienten ohne RV-Dilatation bei  $9 \pm 5$ mmHg, bei 16 Patienten mit RV-Dilatation dagegen bei  $13 \pm 5$ mmHg ( $p = 0,045$ ). Ebenso wurde eine erhöhte Mortalität mit zunehmendem RA-Flächenindex pro cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> beobachtet (HR 1,079; 95% KI 1,014-1,148;  $p = 0,016$ ).

Ferner konnten wir die LA-Dilatation als prädiktiven Marker für eine erhöhte Mortalität identifizieren. Unsere Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit einer vergrößerten LA-Fläche > 30cm<sup>2</sup> eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität (29%) im Vergleich zu Patienten mit einer LA-Fläche < 30cm<sup>2</sup> (6%) aufwiesen ( $p = 0,031$ ). Insgesamt konnten wir in unserer Studie bei mehr als der Hälfte der Patienten (57%) eine LA-Vergrößerung mittels Kardio-MRT nachweisen. Auch in anderen Studien konnte eine LA-Dilatation sowohl bei Patienten mit DMI als auch mit funktioneller MI beobachtet werden (Kalbacher et al., 2019, Iliadis et al., 2020, Okamoto et al., 2021, Essayagh et al., 2019, Le Tourneau et al., 2010, Rusinaru et al., 2011). Dies führt zu einer kontroversen Diskussion über den prognostischen Nutzen dieses Faktors. Iliadis et al. (2020) zeigten anhand von Daten des TRAMI-Registers, dass ein präinterventionell erhöhter LA-Diameter mit einer erhöhten Mortalität nach TEER assoziiert ist. Die Autoren teilten die Patienten in Abhängigkeit von ihrem LA-Durchmesser in drei Gruppen ein: 40-46mm, 48-53mm und 55-66mm, woraus sich eine entsprechende Mortalitätsrate von 32,9%, 46,4% und 51,7% für die jeweilige Gruppe über einen Zeitraum von 4 Jahren ergab ( $p < 0,01$ ). Darüber hinaus beobachteten Iliadis et al. (2020) eine Assoziation zwischen einer LA-Dilatation und funktioneller MI, verminderter LVEF sowie häufigerem Auftreten von VHF (für alle  $p < 0,05$ ). Okamoto et al. (2021) nannten in diesem Zusammenhang die atriale funktionelle MI, die als „A-FMR“ bezeichnet wird. Diese ist definiert als funktionelle MI mit einer EF von mehr als 50% oder einer EF von 40-50% und einer LA-Dilatation und dem Fehlen von regionalen Wandbewegungsstörungen. Die LA-Dilatation war definiert als ein LA-Volumenindex > 48ml/m<sup>2</sup> (Lang et al., 2015). Dies war bei allen 90 Patienten dieser Gruppe der Fall. Im Vergleich zu den 288 Patienten der Gruppe mit ventrikulärer funktioneller MI angehörten wiesen die Patienten mit atrialer funktioneller MI eine durchschnittlich größere LA-Dimension (99 [73-137]ml/m<sup>2</sup> vs. 73 [57-91]ml/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) sowie ein häufigeres Auftreten einer TI (39% vs. 10%;  $p < 0,001$ ) auf. Im Gegensatz zu den oben genannten Studien erwies sich die atriale funktionelle MI als Prädiktor für ein besseres Outcome. Dies zeigte sich in einer geringeren Gesamtmortalität (16% vs. 29%;  $p = 0,01$ ), einer geringeren kardiovaskulären Mortalität (10% vs. 25%;  $p = 0,002$ ) und einer geringeren Hospitalisierungsrate aufgrund von

Herzinsuffizienzsymptomen (36% vs. 50%;  $p = 0,014$ ). Für die DMI zeigten Essayagh et al. (2019) in ihrer Studie mit 5769 Patienten, dass die LA-Dilatation, gemessen als LA-Volumenindex mit dem 10-Jahres-Überleben assoziiert war. Bei einem LA-Volumenindex von unter  $40\text{ml/m}^2$  betrug die 10-Jahres-Überlebensrate  $79\pm 1\%$ , bei einem LA-Volumenindex zwischen  $40$  und  $59\text{ml/m}^2$   $65\pm 2\%$  und bei einem LA-Volumenindex von über  $60\text{ml/m}^2$   $54\pm 2\%$  ( $p < 0,0001$ ).

Zusammenfassend können wir konstatieren, dass eine MI zu Veränderungen im vorgeschalteten kardiovaskulären System beiträgt. Je nach Ausmaß der chronischen Veränderungen in LA, RV und RA kann der weitere klinische Verlauf des Patienten prognostiziert werden. Die Ursachen für eine eingeschränkte RV-Funktion sind dabei multifaktoriell. Vermutlich ist eine Linksherzinsuffizienz durch die bestehende MI in hohem Maße mitverantwortlich und führt zu einer retrograden Volumenüberladung. Diese ist auf den erhöhten linksseitigen Füllungsdruck zurückzuführen, der sich in der Dilatation des LA widerspiegelt (Dziadzko et al., 2019). Die Druck- und Volumenüberlastung setzt sich dann in einem erhöhten pulmonal-arteriellen Druck fort, der sich auf das rechte Herz überträgt (Konstam et al., 2018). In unserer Studie wiesen 85% der Patienten einen erhöhten mPAP  $> 20\text{mmHg}$  auf, der in den aktuellen Leitlinien der ESC als Grenzwert für eine pulmonale Hypertonie definiert ist (Humbert et al., 2022). Die pulmonale Hypertonie ist dabei ein bekannter Prädiktor für ein ungünstiges Outcome bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Carrasco-Sanchez et al., 2010, Miller et al., 2013b, Kjaergaard et al., 2007) und erhöht zudem das Mortalitätsrisiko während eines kardiochirurgischen Eingriffs (Guazzi and Labate, 2016, Damy et al., 2010, Lai et al., 2007). Unsere Ergebnisse zeigten diesbezüglich einen Trend. Vierzehn von 55 Patienten (28%) mit einem erhöhten mPAP  $> 20\text{mmHg}$  verstarben innerhalb eines Jahres, während kein Patient ohne pulmonale Hypertonie verstarb ( $p = 0,062$ ). Dabei war die pulmonale Hypertonie in 94% der Fälle postkapillär bedingt ( $p < 0,001$ ). Vierundvierzig von 47 Patienten hatten einen erhöhten PAWP von mehr als  $15\text{mmHg}$ . In diesem Rahmen konnte eine Assoziation zwischen einem erhöhten PAWP ( $> 20\text{mmHg}$ ) und einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität beobachtet werden. Fast die Hälfte der Patienten (48%) hatten einen PAWP von mehr als  $20\text{mmHg}$ . Die 1-Jahres-Mortalität lag bei diesen Patienten bei 28%. Im Vergleich dazu betrug die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten ohne erhöhten PAWP ( $\leq 20\text{mmHg}$ ) 6,5% ( $p = 0,013$ ). Ebenso bestätigten Matsumoto et al. (2014) in ihrer Studie eine vorbestehende pulmonale Hypertonie als Prädiktor für einen ungünstigen klinischen Verlauf bei Patienten nach TEER. Einundneunzig Patienten mit funktioneller MI wurden entsprechend ihres sPAP in zwei Gruppen eingeteilt. Im Vergleich zeigte die Gruppe ohne pulmonale Hypertonie (sPAP  $\leq 50\text{mmHg}$ ) eine höhere Überlebensrate als die Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Diese betrug im ersten Jahr 88% vs. 87%, im zweiten Jahr 85% vs. 63% und im dritten Jahr 85% vs. 45% ( $p = 0,005$ ). Auch Tigges et al. (2018) bestätigten in ihrer Analyse von 643 Patienten des TRAMI-Registers den Zusammenhang zwischen präinterventioneller pulmonaler Hypertonie und erhöhter 1-Jahres-Mortalität. Der Anteil der Patienten mit funktioneller MI betrug in dieser Studie 68%. Über zweihundert Patienten ( $n = 216$ ) hatten einen sPAP  $> 50\text{mmHg}$ , bei 227 Patienten lag der sPAP zwischen  $37-50\text{mmHg}$  und bei 200 Patienten  $\leq 36\text{mmHg}$ . Sowohl in der Gruppe mit einem sPAP von  $> 50\text{mmHg}$  als auch in der Gruppe mit einem sPAP von  $37-50\text{mmHg}$  zeigte sich eine Assoziation mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität (26% bzw. 24%) im Vergleich zur Gruppe ohne pulmonale Hypertonie (15%) ( $p < 0,01$ ). Aber auch bei Patienten mit DMI besteht eine Assoziation zwischen präinterventioneller pulmonaler Hypertonie und erhöhter Mortalität. Al-Bawardy et al. (2020) untersuchten in ihrer retrospektiven Studie 4071 Patienten, bei denen eine TEER mit dem MitraClip-System durchgeführt wurde. Der Anteil der Patienten mit DMI belief sich in

dieser Studie auf 75,9%. Auch hier teilten die Autoren die Patienten in Abhängigkeit von ihrem mPAP in vier Gruppen ein (< 25mmHg, 25-34mmHg, 35-44mmHg und  $\geq$  45mmHg). Die 1-Jahres-Mortalität entsprach für die jeweiligen Gruppen 16%, 20%, 22% und 28% ( $p < 0,001$ ).

Darüber hinaus führt die pulmonale Hypertonie in Form einer erhöhten Nachlast zu einer Funktionseinschränkung des RV - ebenfalls ein Prädiktor für einen ungünstigen klinischen Verlauf. Für den Fall, dass beide Risikofaktoren präinterventionell vorlagen, konnten Orban et al. (2015) eine erhöhte Mortalität nachweisen. Von 22 Patienten, die sowohl eine pulmonale Hypertonie als auch eine eingeschränkte RV-Funktion aufwiesen, verstarben 77% innerhalb des ersten Jahres nach MitraClip-Implantation. Im Vergleich dazu starb keiner der zwölf Patienten, bei denen kein oder nur ein Risikofaktor vorlag ( $p = 0,0001$ ). Dieser Unterschied blieb über einen Zeitraum von fünf Jahren konstant (HR 5,0; 95% KI 2,1-11,5;  $p = 0,0004$ ). Selbst Patienten mit asymptomatischer MI zeigten einen ungünstigen klinischen Verlauf, wenn eine belastungsinduzierte pulmonale Hypertonie und eine RV-Einschränkung nachgewiesen werden konnten (Lancellotti et al., 2015, Kusunose et al., 2013). Bei anhaltender Druck- und Volumenüberlastung des RV kommt es im weiteren Verlauf zu einem RV-Remodeling analog dem Linksseitigen mit fibrotischem Umbau und Zunahme der Dilatation. Gleichzeitig bedingt die Zunahme der Nachlast das Auftreten einer relevanten TI, die ebenfalls mit einer schlechteren klinischen Prognose vergesellschaftet ist (Patel et al., 2022, Meijerink et al., 2022, Puls et al., 2016). In unserer Studie wiesen 44% der Patienten eine moderate bis hochgradige TI (Grad II-III) auf, die jedoch nicht signifikant mit einer erhöhten Mortalität korrelierte ( $p = 0,145$ ). Letztendlich kommt es zu einer Dekompensation des rechten Herzens, die sich in einem Anstieg des PVR und des mittleren RA-Drucks sowie einer Abnahme des *Cardiac output* manifestiert (Konstam et al., 2018).

Im Gegensatz zur Rechtsherzfunktion spielt die Linksherzfunktion in dieser Kardio-MRT-basierten Studie hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft nur eine untergeordnete Rolle. Als entscheidende Ausnahme erwies sich allerdings der GLS. Hier wiesen 21 von 50 Patienten (42%) eine GLS von mehr als -15cm/s auf. Dies war mit einer 1-Jahres-Mortalität von 33% assoziiert. Im Gegensatz dazu zeigte die Patientengruppe ( $n = 39$ ) mit einem GLS unter -15cm/s eine 1-Jahres-Mortalität von 14% ( $p < 0,001$ ). Auch Citro et al. (2017) ordneten der GLS eine prognostische Relevanz zu. Dazu untersuchten sie 41 Patienten, die sich wegen einer funktionellen MI einer MitraClip-Implantation unterzogen. Sie ermittelten die GLS mittels echokardiographischer *Speckle-Tracking-Strain-Analyse* und definierten einen *cut-off*-Wert von -9,25% ( $p < 0,001$ ). In der multivariaten Analyse erwies sich die GLS als einziger prognostischer Faktor für das Auftreten eines unerwünschten kardialen Ereignisses im 2-Jahres-Follow-up (HR 6,5; 95% KI 1,2-55,3). Darüber hinaus demonstrierten Namazi et al. (2020) die Eignung des GLS als prognostischen Langzeitmarker bei Patienten mit funktioneller MI. In dieser Studie wurde der *cut-off* für den GLS auf -7,0cm/s festgelegt. Von 650 Patienten verstarben 334 (51%) innerhalb der Beobachtungszeit von 56 Monaten. Patienten mit eingeschränkter GLS (< 7cm/s) wiesen eine erhöhte Mortalitätsrate nach einem, drei und fünf Jahren auf (13%, 23% und 44%). Im Vergleich dazu betrug die Mortalitätsrate bei Patienten mit erhaltenem GLS ( $\geq$  7%) 5%, 14% und 31%. Demgegenüber ergab die multivariate Analyse der LVEF keinen prognostischen Hinweis auf eine erhöhte Mortalität (HR 1,06; 95% KI 0,79-1,40;  $p = 0,711$ ). Ähnlich untersuchten De Luca et al. (2019) 33 Patienten mit hochgradiger funktioneller MI vor interventioneller TEER mittels Dobutamin-Stressechokardiographie zur Detektion der GLS-basierten LV-Reserve. Es zeigte sich kein Vorteil hinsichtlich des Auftretens unerwünschter kardialer Ereignisse in Bezug auf einen besseren GLS (HR 1,094; 95% KI 0,902-1,328). Für

zwölf Patienten (36%), die eine Verbesserung des GLS von  $\geq 2\%$  unter Stressechokardiographie erfuhren, zeigte sich jedoch eine Assoziation mit einer besseren Symptomlinderung, einer Verbesserung der MI sowie dem Auftreten eines LVRR. Ebenso war eine Verbesserung des GLS ( $\geq 2\%$ ) unter Stressechokardiographie mit einem geringeren Risiko für Mortalität oder Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz assoziiert (HR 0,549; 95% KI 0,395-0,765;  $p < 0,001$ ).

Im Widerspruch zu diesen drei Studien stehen die Ergebnisse von zwei weiteren Studien, die keinen prädiktiven Wert bezüglich des GLS erfassten. Zum einen untersuchten Medvedofsky et al. (2021) das Langzeit-Outcome (24 Monate) nach MitraClip-Implantation bei 565 Patienten mit funktioneller MI. Dabei konnten die Autoren keine Korrelation zwischen GLS und klinischem Outcome feststellen. Allerdings zeigte sich im Zeitfenster zwischen zehn und 24 Monaten nach MitraClip-Implantation eine geringere Mortalitätsrate bzw. Rehospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienzsymptomen ( $p = 0,03$ ). Patienten mit einer besseren GLS wiesen eine höhere LVEF, ein größeres SV und kleinere LV-Volumina auf. Hubert et al. (2019) untersuchten den Einfluss der MitraClip-Therapie auf die LV-Leistung. Dazu wurden 37 Patienten, die einen MitraClip erhielten, klinisch beobachtet. Diese wurden jedoch nicht randomisiert. Sie wurden mit 19 Patienten verglichen, die eine optimale medikamentöse Therapie erhielten. Nach sechs Monaten zeigte sich in beiden Gruppen eine Verbesserung des *Cardiac Index* (1,86 vs. 2,13 l/min/m<sup>2</sup>,  $p = 0,02$  und 1,73 vs. 2,28 l/min/m<sup>2</sup>,  $p = 0,002$ ), jedoch keine Veränderung von LVEDVi, LVEF und GLS.

In einem systematischen Review analysierten Ueyama et al. (2022) insgesamt 24 Studien mit 5267 Patienten. In ihre Recherche schlossen sie 16 Studien ein, die den Einfluss des GLS auf die DMI untersuchten. Alle Studien basierten auf dem echokardiographischen Nachweis von GLS. Mit Ausnahme von einer Studie zeigten alle anderen Studien, dass ein eingeschränkter GLS mit einem schlechteren klinischen Verlauf bei Patienten mit DMI assoziiert war (Spannweite der adjustierten HR 1,07 bis 4,16). Acht der elf Studien verwendeten einen Grenzwert für den GLS, der zwischen -17,9 und -20,5 cm/s lag.

Entsprechend der angeführten Argumentation konnten auch wir in unserer Studie mit einer Kohorte aus dem klinischen Alltag eine Assoziation zwischen einem reduzierten GLS und dem 1-Jahres-Überleben feststellen. Mutmaßlich ist der GLS in diesem Zusammenhang ein guter prognostischer Marker, da er weniger von der Vor- und Nachlast abhängt und nicht wie z.B. die LVEF durch das Rvol verfälscht wird. Diese These wird durch die Ergebnisse von Kamperidis et al. (2016) gestützt. Sie zeigten in ihrer Studie mit 150 Patienten, dass der GLS bei Patienten mit hochgradiger MI deutlich eingeschränkt ist. Dazu verglichen die Autoren jeweils 75 Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie mit und ohne MI. In beiden Gruppen zeigte sich eine vergleichbare LVEF von  $31 \pm 10\%$  ( $p = 0,93$ ). Die Patienten mit hochgradiger MI wiesen jedoch im Gegensatz zu den Patienten ohne MI eine reduzierte Vorwärtsauswurfraction von  $29 \pm 14\%$  gegenüber  $40 \pm 18\%$  auf ( $p = 0,001$ ). Die Verteilung der GLS war in beiden Gruppen ähnlich. Bei Patienten mit MI betrug die GLS  $-8,1 \pm 3,3\%$ , während bei Patienten ohne MI eine GLS von  $-9,8 \pm 3,8\%$  beobachtet wurde ( $p = 0,004$ ). Somit scheint der GLS ein sensitiverer Marker für die LV-Funktion und damit auch für die Vorhersage des klinischen Outcomes zu sein. Andererseits identifizierten Puls et al. (2016) im TRAMI-Register unter 749 Patienten ein Drittel (33%,  $n = 206$ ) mit einer LVEF von unter 30%. In der multivariaten Analyse war dies mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität assoziiert (HR 1,58; 95% KI 1,10-2,31;  $p = 0,01$ ). Im Gegensatz dazu hatten in unserer Studie nur 12% aller Patienten eine LVEF unter 30%. Von diesen verstarb nur ein Patient

(10%), während die 1-Jahres-Mortalität in der Gruppe mit einem LVEF > 30% bei 21% lag ( $p = 0,477$ ).

Neben den links- und rechtsventrikulären Funktionsparametern konnten wir in dieser Arbeit zeigen, dass eine myokardiale Fibrose bei Patienten nach TEER mit einem ungünstigen klinischen Verlauf vergesellschaftet war. Dabei schien die Detektion der myokardialen Fibrose mittels T1-Mapping genauer zu sein als die etablierte Verwendung von LGE zur Detektion myokardialer Narben.

Insgesamt wiesen 39% der Patienten in dieser Studie ein LGE auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der 1-Jahres-Mortalität zwischen den Patientengruppe mit und ohne LGE. Während in der Gruppe mit LGE eine 1-Jahres-Mortalität von 19% nachgewiesen werden konnte, lag diese bei den Patienten ohne LGE bei 12% ( $p = 0,431$ ). Auch in Bezug auf die Hospitalisierungsrate zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (24% vs. 19%;  $p = 0,697$ ).

Im Gegensatz dazu beobachteten Velu et al. (2019) einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines LGE und dem mittelfristigen klinischen Outcome bei Patienten, die sich einer MitraClip-Prozedur unterzogen. In ihrer Studie untersuchten sie insgesamt 23 Patienten, von denen die Hälfte eine funktionelle MI und die andere Hälfte eine DMI aufwies. Bei 55% der Patienten mit DMI und bei 64% der Patienten mit funktioneller MI war präinterventionell ein LGE nachweisbar. Ein unerwünschtes klinisches Ereignis, definiert als NYHA  $\geq 3^\circ$  oder Tod innerhalb eines Monats nach TEER, trat bei insgesamt 69% der Patienten mit LGE, aber nur bei 11% der Patienten ohne LGE auf ( $p = 0,01$ ). Chaikriangkrai et al. (2014) beobachteten in ihrer Studie ebenfalls einen Zusammenhang zwischen LGE und dem postoperativen Verlauf bei Patienten nach operativer Mitralklappenreparatur. Von den 48 untersuchten Patienten hatte ein Großteil eine DMI (78%). Die Autoren stellten bei 40% der Patienten präoperativ eine Myokardfibrose anhand eines positiven LGE-Nachweises fest. Innerhalb einer mittleren Beobachtungszeit von elf Monaten zeigte sich in der multivariaten Analyse eine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer myokardialen Fibrose und dem Auftreten eines unerwünschten klinischen Ereignisses (HR 4,775; 95% KI 1,1-20,7;  $p = 0,037$ ). Letztere waren definiert als erneute Aufnahme auf die Intensivstation, Notwendigkeit der Implantation eines Herzschrittmachers oder Rehospitalisierung aus kardialen Gründen. In ähnlicher Weise konnten Kusunose et al. (2017) demonstrieren, dass die myokardiale Narbenlast einen prognostischen Einfluss auf Patienten hat, die sich einem operativen MK-Eingriff unterziehen. In ihrer Studie beobachteten sie 117 Patienten mit fortgeschrittener ischämischer Kardiomyopathie. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von fünf Jahren starben 37% der Patienten. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass sowohl eine inkomplette Revaskularisation (HR 3,04; 95% KI 1,54-5,99;  $p = 0,001$ ) als auch ein Papillarmuskelfarkt (HR 3,72; 95% KI: 1,37-10,12;  $p = 0,01$ ) und ein erhöhter Narbenanteil (HR 1,13, 95% KI 1,06-1,20;  $p < 0,001$ ) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren.

Darüber hinaus stellten Cavalcante et al. (2020) fest, dass die Kombination aus Infarktgröße und Ausmaß der MI ein starker prognostischer Marker für das klinische Outcome ist ( $p = 0,008$ ). Dazu untersuchten sie 578 Patienten mit ischämischer MI mittels Kardio-MRT. Bei den Patienten wurde der Schweregrad der MI anhand der Regurgitationsfraktion und die Größe des Infarktareals mittels LGE bestimmt. Die Patienten wurden in sechs Gruppen eingeteilt, abhängig von der MI-Regurgitationsfraktion (< 35% vs.  $\geq 35\%$ ) und der Größe des Myokardinfarkts (< 15%, 15-29% und  $\geq 30\%$ ). Die Hochrisikogruppe war definiert als

Mitralklappenregurgitationsfraktion  $\geq 35\%$  und einer Myokardinfarktgröße  $\geq 30\%$ . Im Vergleich zu den anderen Gruppen zeigte diese Gruppe eine fünffach erhöhte Mortalität (HR 5,16;  $p < 0,001$ ).

In ähnlicher Weise konnte in weiteren Studien der Nachweis eines LGE als Prädiktor für einen ungünstigen klinischen Verlauf bei Patienten mit MK-Prolaps bestätigt werden. Entsprechend untersuchten Constant Dit Beaufils et al. (2021) 400 Patienten mit MK-Prolaps. Insgesamt konnte bei 110 Patienten (28%) ein LGE nachgewiesen werden. Der Anteil des LGE stieg mit dem Schweregrad der MI: milde MI (13%), moderate MI (28%) und hochgradige MI (37%). Patienten mit LGE-Nachweis wiesen auch häufiger schwere Symptome, gemessen als NYHA III/IV (14% vs. 6%,  $p = 0,02$ ) auf. Der Nachweis von LGE war zudem mit einem schlechteren 4-Jahres-Langzeit-Outcome hinsichtlich des kardiovaskulären ereignisfreien Überlebens assoziiert ( $49,6 \pm 11,7$  bei LGE-positiven vs.  $73,3 \pm 6,5\%$  bei LGE-negativen Patienten;  $p < 0,0001$ ). Auch Figliozzi et al. (2023) konnten in ihrer Studie bei 22% der insgesamt 558 Patienten mit MK-Prolaps ein LGE nachweisen. Hier zeigte sich ebenfalls eine Assoziation zwischen dem Nachweis eines LGE und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie plötzlichem Herztod, ungeklärten Synkopen oder der Notwendigkeit einer Mitralklappenintervention. In der multivariaten Analyse war das Vorliegen eines LGE ein unabhängiger Prädiktor für den klinischen Endpunkt des Auftretens von plötzlichem Herztod oder ungeklärten Synkopen (HR 5,39,  $p = 0,008$ ).

Der prognostische Wert des LGE auf das klinische Outcome konnte in unserer Studie nicht dokumentiert werden. Unsere Ergebnisse zeigten weder eine Assoziation mit der Mortalität noch mit der Rehospitalisierung von Patienten nach TEER. Allerdings konnten wir mittels nativem T1-Mapping eine diffuse myokardiale Fibrose detektieren, die als Prädiktor für einen ungünstigen klinischen Verlauf gilt. Als eine mögliche Erklärung für unsere Ergebnisse vermuten wir, dass eine globale myokardiale Fibrose mit dem LGE nicht dargestellt werden konnte und nur mit der T1-Mapping-Technik erfasst werden konnte. Im Rahmen des LGE ist ein Vergleich zwischen gesundem Myokard und betroffener Läsion notwendig, um eine Myokardnarbe zu detektieren. Dazu müssen Unterschiede in der Signalintensität vorhanden sein (Parsai et al., 2012). Dies ist beim T1-Mapping nicht notwendig, da für jedes Voxel die entsprechende T1-Zeit berechnet wird.

Insgesamt wiesen 50% der Patienten präinterventionell eine erhöhte globale oder septale T1-Zeit auf. Eine erhöhte globale T1-Zeit wurde als  $> 1033\text{ms}$  und eine erhöhte septale T1-Zeit als  $> 1032\text{ms}$  definiert. Die 1-Jahres-Mortalität betrug bei Patienten mit erhöhter T1-Zeit 41%, während diese bei Patienten ohne T1-Zeit-Verlängerung bei 6% lag ( $p = 0,015$ ). Dieses Ergebnis war unabhängig davon, ob die T1-Zeit global oder septal erhöht war. Bei gleichzeitiger Verlängerung der globalen und septalen T1-Zeit betrug die 1-Jahres-Mortalität 50%.

Eine erhöhte myokardiale Kollagenablagerung ist ein bekannter Endpunkt bei einer Vielzahl von Kardiomyopathien. Dies führt zu einer abnormen Versteifung des Herzmuskels und zu einer Abnahme der Kontraktilität, was wiederum zu einer Progression der Herzinsuffizienz führt. Darüber hinaus kommt es durch die Zerstörung des interzellulären Kommunikationsrasters zu einem gehäuften Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen und zum plötzlichen Herztod. Zahlreiche klinische Studien konnten bereits den ungünstigen Verlauf für Patienten mit Myokardfibrose belegen (Kwong et al., 2006, Kwong et al., 2008, Assomull et al., 2006, Dweck et al., 2011).

Im Gegensatz zum T1-Mapping spielte die septal und global erfasste T2-Zeit in unserer Arbeit keine prognostische Rolle. Beim T2-Mapping konnten wir keinen Zusammenhang zwischen präinterventionell gemessener T2-Zeit und dem klinischem Outcome beobachten. Es ist davon auszugehen, dass die T2-Relaxationszeit als Ödemmarker zur Detektion einer akuten Myozytenschwellung bzw. interstitiellen Flüssigkeitsansammlung dient (Eitel and Friedrich, 2011). Da in der vorliegenden Arbeit das gesamte Patientenkollektiv eine chronische MI aufwies, gibt es keinen Hinweis auf ein präinterventionelles akutes Ödem. Die klinische Relevanz des T2-Mappings liegt somit im Wesentlichen bei akuten und entzündlichen Prozessen des Myokards. Hierzu zählen beispielsweise Entitäten wie ischämische Kardiomyopathien (Verhaert et al., 2011), Myokarditis (Abdel-Aty et al., 2005, Friedrich et al., 2009, Spieker et al., 2017), Tako-Tsubo-(Stress-)Kardiomyopathie (Abdel-Aty et al., 2009) oder auch Transplantatabstoßungen nach Herztransplantation (Butler et al., 2009).

Zusammenfassen lässt sich sagen, dass die Myokardfibrose ein bekannter Risikofaktor für einen unerwünschten klinischen Verlauf bei Patienten mit Herzklappenerkrankungen ist (Bing et al., 2019, Podlesnikar et al., 2018). Die myokardiale Fibrose kann auf verschiedene Weise nachgewiesen werden. In unserer Arbeit haben wir sowohl das LGE als auch das native T1-Mapping untersucht. Die Ergebnisse unserer Studien deuten auf einen Vorteil des T1-Mappings gegenüber dem LGE hin. Beide Techniken basieren auf einer nicht-invasiven und strahlenfreien Gewebecharakterisierung, die ohne bzw. mit KM-Applikation durchgeführt werden kann (Halliday and Prasad, 2019). Eine Einschränkung des nativen T1-Mapping besteht allerdings in der eingeschränkten Vergleichbarkeit. Denn aufgrund unterschiedlicher Magnetfeldstärken und differierender Mapping-Protokolle kommt es zu variierenden Normwerten. Diesbezüglich stellt das LGE, aber auch die Bestimmung der ECV mittels *post-contrast* T1-Mapping eine Alternative dar. Beide Verfahren sind jedoch auf die Applikation eines gadoliniumhaltigen KM angewiesen, welches bei niereninsuffizienten Patienten relativ kontraindiziert ist (Kramer et al., 2020).

### **5.5.3 Allgemeine Prädiktoren unabhängig von der kardialen Magnetresonanztomographie**

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels serieller Kardio-MRT-Untersuchungen untersucht, welchen Einfluss die TEER auf die kardialen Volumina und auf die kardiale Funktion hat und welche Bedeutung diese Veränderungen auf den klinischen Verlauf der Patienten haben. Dabei konnten neben den bereits genannten Parametern, die der Kardio-MRT-Untersuchung vorbehalten sind, auch weitere allgemeine Prädiktoren identifiziert werden. Diese sollen im Folgenden evaluiert werden. Einige dieser Faktoren für das 1-Jahres-Überleben wurden bereits in den großen Registerstudien wie TRAMI von Puls et al. (2016), ACCESS-EU von Maisano et al. (2013) sowie EVEREST II von Ailawadi et al. (2019) diskutiert:

Erstens wiesen Patienten mit mittelgradiger und hochgradiger residueller MI nach der Intervention eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität auf. Im Vergleich dazu war die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit leichter oder keiner residuellen MI geringer. Im Rahmen dieser Studie wurde zum einen die postinterventionelle residuelle MI im Herzkatheterlabor erfasst. Zehn Patienten (14%) wiesen eine MI auf, die mindestens dem Grad 2 entsprach. Die 1-Jahres-Mortalität betrug in dieser Gruppe 40%, während sie bei den Patienten mit leichter oder keiner MI (86%) nur 17% betrug ( $p=0,108$ ). Zum anderen wurde bei der echokardiographischen Kontrolle zum Zeitpunkt der Entlassung der Patienten die

verbliebene MI bestimmt. Hier zeigte sich bei acht von 75 Patienten (11%) nach der Intervention eine residuelle MI über Grad 2, von denen vier (50%) innerhalb des ersten Jahres verstarben. Bei den Patienten ohne hochgradige residuelle MI betrug die 1-Jahres-Mortalität nur 15% ( $p = 0,017$ ). Daraus ergab sich eine Odds Ratio von 4,3 (KI 1,3-14,7;  $p = 0,017$ ). In EVEREST II von Ailawadi et al. (2019) betrug die Überlebensrate für Patienten mit verbleibender hochgradiger funktioneller MI 61,7%. Im Gegensatz dazu lag die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 80,6% für eine leichtgradige und bei 78,2% für eine mittelgradig residuelle MI. Ähnlich beobachteten Boerlage-vanDijk et al. (2015) eine Mortalität von 50% innerhalb von 24 Monaten nach MitraClip-Implantation bei fehlender MI-Reduktion. Im Vergleich dazu betrug die 2-Jahres-Mortalität bei Patienten, bei denen eine MI-Reduktion um drei Grade erreicht werden konnte, nur 8% ( $p = 0,03$ ). Auch andere große Registerstudien bestätigen die Assoziation zwischen einer residuellen mittel- bis hochgradigen MI und einer schlechten klinischen Prognose (Puls et al., 2016, Adamo et al., 2019b, Lim et al., 2014). Die Tatsache, dass eine höhergradige residuelle MI mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, ergibt sich aus der anhaltenden Volumenbelastung des LV, die langfristig zu einer exzentrischen Dilatation des LV führt und eine weitere Reduktion der LV-Funktion begünstigt (Gaemperli et al., 2013). Insbesondere bei Patienten mit funktioneller MI und bereits eingeschränkter LV-Funktion kann die zusätzliche Volumenbelastung durch die MI zu einem *circulus vitiosus* führen und ist dementsprechend mit einer ungünstigen Prognose verbunden (Spieker et al., 2021b). Darüber hinaus kann das Rückwärtsversagen, über erhöhte pulmonale Drücke die klinische Symptomatik der Patienten aggravieren. Langfristig führen chronisch erhöhte pulmonalen Drücke zu einer Reduktion der RV-Funktion und zu einer klinisch relevanten TI. Diese Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein ungünstiges klinisches Outcome, wie bereits im Abschnitt „Prädiktoren in der kardialen Magnetresonanztomographie“ diskutiert wurde.

Zweitens war eine eingeschränkte Nierenfunktion ein prognostischer Marker für einen ungünstigen klinischen Verlauf. In unserer Studie hatten 37% der Patienten eine eGFR  $< 45\text{ml/min/m}^2$ . Die 1-Jahres-Mortalität betrug bei diesen Patienten 32%, während sie bei 63% der Patienten mit einer eGFR  $\geq 45\text{ml/min/m}^2$  nach Intervention bei ca. 9% lag ( $p = 0,013$ ). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch im TRAMI-Register. Hier wurde eine erhöhte Mortalität von 77% ab einem Serumkreatininwert von mehr als 1,5mg/dl beschrieben ( $p = 0,002$ ) (Puls et al., 2016, Kalbacher et al., 2019). Ebenso konnten Schueler et al. (2016) anhand der Daten des TRAMI-Registers zeigen, dass auch das Kurzzeit-Outcome nach MitraClip-Intervention bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR  $< 30\text{ml/min}$ ) schlechter ist. Sowohl die Sterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes als auch die 30-Tages-Sterblichkeit war bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (8% und 14%) im Vergleich zu Patienten mit mäßiger (1% und 3%) oder leichter bzw. normaler Nierenfunktion (2% und 3%) signifikant erhöht ( $p < 0,0001$ ). Auch andere frühere Studien bestätigen den prognostisch ungünstigen Einfluss einer präinterventionellen Niereninsuffizienz auf den klinischen Verlauf nach TEER (Giannini et al., 2016, Toggweiler et al., 2014, Orban et al., 2017, Alessandrini et al., 2017, Adamo et al., 2019b).

Zuletzt wurden weitere Prädiktoren durch die beiden großen Registerstudien TRAMI und EVEREST II identifiziert. Im Vergleich zu diesen Registerstudien mit jeweils über 600 Patienten war die Patientenzahl in unserer Studie begrenzt. Dies war der wahrscheinlichste Grund für die fehlende Signifikanz weiterer Faktoren. Die wichtigsten Prädiktoren, die sich aus der multivariaten Analyse aus dem TRAMI-Register und der EVEREST II ergaben, sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Studie	Register	Patienten- zahl	Follow-up Zeitraum	End- punkt	Multivariate Prädiktoren für Outcome
Puls et al. EHJ. 2016	TRAMI	828	12 Monate	Mortalität (1-Jahres- Mortalität: 20,3%)	NYHA IV, Anämie, vorherige Aorten- klappenintervention, Kreatinin > 1,5mg/dl, pAVK, LVEF < 30%, TI III°, prozedurales Versagen, postinterventionelle hochgradige MI
Ailawadi et al. Circulation 2019	EVEREST II	616	12 Monate	Mortalität (1-Jahres- Mortalität: 23,2%)	postinterventionelle MI > 2°, Alter > 70 Jahre, Transfusion ≥ 2 EKs, Hospitalisierung bei HI innerhalb von 30 Tagen und im Vorjahr, NYHA ≥ III, Krankenhausaufenthalt > 2 Tage

**Tabelle 18: Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität in den großen Registerstudien.** Dargestellt sind die Daten der beiden großen Registerstudien, die das Outcome nach MitraClip-Implantation untersuchten. Abk.: TRAMI = *Transcatheter Mitral Valve Interventions-Register*; EVEREST II = *Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study II*; NYHA = *New York Heart Association*; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz; MI = Mitralklappeninsuffizienz; EKs = Erythrozytenkonzentrate; HI = Herzinsuffizienz.

## 5.6 Limitation der Studie

Unsere Studie umfasste ein Patientenkollektiv aus der realen klinischen Alltagssituation, wobei die Patientenzahl mit insgesamt 76 Patienten gering war. Dies hatte zur Folge, dass einige Faktoren nur eine Tendenz hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz aufwiesen. Dennoch bestand das Patientenkollektiv aus einer typischen Mischung von inoperablen Patienten mit hohem bis mittlerem Operationsrisiko und wies einen typisch hohen Anteil von Patienten mit funktioneller MI (75%) auf. Daraus resultiert, dass mögliche Ergebnisse aus dieser Studie nicht direkt auf Patienten mit DMI übertragen werden können. Darüber hinaus kam es im Verlauf der Studie zu einer Änderung der Leitlinien, die ggf. zu einer veränderten Patientenrekrutierung geführt haben könnte. Die Abweichungen zwischen den Leitlinien bezüglich der Indikationsstellung zur TEER zeigten jedoch nur minimale Veränderungen.

Da es sich bei dieser Studie um eine Kardio-MRT-basierte Studie handelt, wurden die Einschlusskriterien so definiert, dass nur MRT-fähige Patienten an der Studie teilnehmen konnten. Dies führte zu einem Selektionsbias. Patienten mit Defibrillatoren, Schrittmachern oder CRT-D-Systemen, die nicht MRT-fähig waren, konnten nicht an dieser Studie teilnehmen. Außerdem wurden Patienten mit Klaustrophobie ausgeschlossen. Schätzungsweise 50% der Patienten konnten nicht an dieser Studie teilnehmen aufgrund eines MRT-untauglichen Gerätes. Der Anteil an Patienten mit Herzschrittmacher beträgt in unserer Studie nur 6,6%.

Auch erfolgte in dieser prospektiven Studie keine Randomisierung. Ergebnisse, die eine Empfehlung für diagnostische oder therapeutische Maßnahmen nahelegen, sollten daher zuvor in vergleichenden Studien überprüft werden.

Einige Parameter in dieser Studie, wie z.B. RVEF und RV-Dilatation, sind volumenabhängige Parameter und unterliegen somit einer klinischen Volatilität. Im Falle der RVEF oder der RV-Dilatation besteht z.B. ein Einfluss durch eine gleichzeitig bestehende TI. Obwohl diese Parameter nicht im Fokus unserer Studie standen, müssen wir konstatieren, dass es möglicherweise andere Untersuchungsmethoden gibt, die besser geeignet wären, die jeweilige kardiale Funktion zu erfassen. Für die RV-Funktion käme z.B. die *feature-tracking derived strain* oder *strain-rate* in Frage. Diese ist unabhängig vom Volumenstatus des Patienten und stellt somit eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Patienten her.

## 6 Schlussfolgerungen

Als Fazit dieser Arbeit kann Folgendes festgehalten werden: Zum einen können mit dem periprozeduralen Kardio-MRT Veränderungen der links- und rechtsventrikulären Volumina und Funktion präzise erfasst werden.

Darüber hinaus kommt es bei einem Drittel der Patienten zum LVRR nach TEER. Prädiktoren vor Intervention sind hierfür die LV-Funktion (LVEF, zirkumferentieller, radialer und longitudinaler Strain), das MI Rvol und das Verhältnis von MI Rvol zu LVEDVi. LVRR nach TEER war in unserer Studie nicht mit einer besseren klinischen Prognose assoziiert.

Andererseits konnten mittels Kardio-MRT Prädiktoren identifiziert werden, die mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität assoziiert sind. Dazu gehören die rechtsventrikulären und atrialen Volumina, das LA-Volumen sowie die myokardiale T1-Zeit. Daneben sind auch die mit dem Rechtsherzkatheter erfassbaren RV-Drücke und die Nierenfunktion mit der 1-Jahres-Mortalität assoziiert.

Patientenselektionskriterien, die derzeit hauptsächlich auf klappenbezogenen Faktoren beruhen, sollten auch die rechts- und linksventrikuläre Funktion und Struktur sowie das Verhältnis von MI zum linksventrikulären Volumen berücksichtigen.

## 7 Literaturverzeichnis

- ABDEL-ATY, H., BOYE, P., ZAGROSEK, A., WASSMUTH, R., KUMAR, A., MESSROGHLI, D., BOCK, P., DIETZ, R., FRIEDRICH, M. G. & SCHULZ-MENGER, J. 2005. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*, 45, 1815-22.
- ABDEL-ATY, H., COCKER, M. & FRIEDRICH, M. G. 2009. Myocardial edema is a feature of Tako-Tsubo cardiomyopathy and is related to the severity of systolic dysfunction: insights from T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol*, 132, 291-3.
- ACKER, M. A., JESSUP, M., BOLLING, S. F., OH, J., STARLING, R. C., MANN, D. L., SABBAAH, H. N., SHEMIN, R., KIRKLIN, J. & KUBO, S. H. 2011. Mitral valve repair in heart failure: five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 142, 569-74, 574 e1.
- ACKER, M. A., PARIDES, M. K., PERRAULT, L. P., MOSKOWITZ, A. J., GELIJNS, A. C., VOISINE, P., SMITH, P. K., HUNG, J. W., BLACKSTONE, E. H., PUSKAS, J. D., ARGENZIANO, M., GAMMIE, J. S., MACK, M., ASCHEIM, D. D., BAGIELLA, E., MOQUETE, E. G., FERGUSON, T. B., HORVATH, K. A., GELLER, N. L., MILLER, M. A., WOO, Y. J., D'ALESSANDRO, D. A., AILAWADI, G., DAGENAIS, F., GARDNER, T. J., O'GARA, P. T., MICHLER, R. E., KRON, I. L. & CTSN 2014. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 370, 23-32.
- ADAMO, M., GODINO, C., GIANNINI, C., SCOTTI, A., LIGA, R., CURELLO, S., FIORINA, C., CHIARI, E., CHIZZOLA, G., ABBENANTE, A., VISCO, E., BRANCA, L., FIORELLI, F., AGRICOLA, E., STELLA, S., LOMBARDI, C., COLOMBO, A., PETRONIO, A. S., METRA, M. & ETTORI, F. 2019a. Left ventricular reverse remodelling predicts long-term outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing MitraClip therapy: results from a multicentre registry. *Eur J Heart Fail*, 21, 196-204.
- ADAMO, M., GRASSO, C., CAPODANNO, D., RUBBIO, A. P., SCANDURA, S., GIANNINI, C., FIORELLI, F., FIORINA, C., BRANCA, L., BRAMBILLA, N., BEDOGNI, F., PETRONIO, A. S., CURELLO, S. & TAMBURINO, C. 2019b. Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: Insights from the multicenter GRASP-IT registry. *Am Heart J*, 217, 32-41.
- AILAWADI, G., LIM, D. S., MACK, M. J., TRENTO, A., KAR, S., GRAYBURN, P. A., GLOWER, D. D., WANG, A., FOSTER, E., QASIM, A., WEISSMAN, N. J., ELLIS, J., CROSSON, L., FAN, F., KRON, I. L., PEARSON, P. J., FELDMAN, T. & INVESTIGATORS, E. I. 2019. One-Year Outcomes After MitraClip for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation*, 139, 37-47.
- AL-BAWARDY, R., VEMULAPALLI, S., THOURANI, V. H., MACK, M., DAI, D., STEBBINS, A., PALACIOS, I., INGLESSIS, I., SAKHUJA, R., BEN-ASSA, E., PASSERI, J. J., DAL-BIANCO, J. P., YUCEL, E., MELNITCHOUK, S.,

- VLAHAKES, G. J., JASSAR, A. S. & ELMARIAH, S. 2020. Association of Pulmonary Hypertension With Clinical Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair. *JAMA Cardiol*, 5, 47-56.
- ALESSANDRINI, H., KREIDEL, F., SCHLUTER, M., FRERKER, C., SCHMIDT, T., THIELSEN, T., SCHAFER, U. & KUCK, K. H. 2017. Prognostic implication of post-MitraClip vena contracta area in heart failure patients with functional mitral regurgitation. *EuroIntervention*, 12, 1946-1953.
- ALFAKIH, K., PLEIN, S., BLOOMER, T., JONES, T., RIDGWAY, J. & SIVANANTHAN, M. 2003. Comparison of right ventricular volume measurements between axial and short axis orientation using steady-state free precession magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*, 18, 25-32.
- APOSTOLIDOU, E., MASLOW, A. D. & POPPAS, A. 2017. Primary mitral valve regurgitation: Update and review. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2017, e201703.
- ASSOMULL, R. G., PRASAD, S. K., LYNE, J., SMITH, G., BURMAN, E. D., KHAN, M., SHEPPARD, M. N., POOLE-WILSON, P. A. & PENNELL, D. J. 2006. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 48, 1977-85.
- AUGUSTINE, D., LEWANDOWSKI, A. J., LAZDAM, M., RAI, A., FRANCIS, J., MYERSON, S., NOBLE, A., BECHER, H., NEUBAUER, S., PETERSEN, S. E. & LEESON, P. 2013. Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender. *J Cardiovasc Magn Reson*, 15, 8.
- AURICCHIO, A., SCHILLINGER, W., MEYER, S., MAISANO, F., HOFFMANN, R., USSIA, G. P., PEDRAZZINI, G. B., VAN DER HEYDEN, J., FRATINI, S., KLERSY, C., KOMTEBEDDE, J., FRANZEN, O. & INVESTIGATORS, P.-C. 2011. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 58, 2183-9.
- AUTHORS/TASK FORCE, M., WINDECKER, S., KOLH, P., ALFONSO, F., COLLET, J. P., CREMER, J., FALK, V., FILIPPATOS, G., HAMM, C., HEAD, S. J., JUNI, P., KAPPETEIN, A. P., KASTRATI, A., KNUUTI, J., LANDMESSER, U., LAUFER, G., NEUMANN, F. J., RICHTER, D. J., SCHAUERTE, P., SOUSA UVA, M., STEFANINI, G. G., TAGGART, D. P., TORRACCA, L., VALGIMIGLI, M., WIJNS, W. & WITKOWSKI, A. 2014. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 35, 2541-619.
- BARBIERI, A., BURSI, F., GRIGIONI, F., TRIBOUILLOY, C., AVIERINOS, J. F., MICHELENA, H. I., RUSINARU, D., SZYMANSKY, C., RUSSO, A., SURI, R., BACCHI REGGIANI, M. L., BRANZI, A., MODENA, M. G., ENRIQUEZ-SARANO, M. & MITRAL REGURGITATION INTERNATIONAL, D. I. 2011.

Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J*, 32, 751-9.

- BARZILAI, B., DAVIS, V. G., STONE, P. H. & JAFFE, A. S. 1990. Prognostic significance of mitral regurgitation in acute myocardial infarction. The MILIS Study Group. *Am J Cardiol*, 65, 1169-75.
- BING, R., CAVALCANTE, J. L., EVERETT, R. J., CLAVEL, M. A., NEWBY, D. E. & DWECK, M. R. 2019. Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 12, 283-296.
- BOEKSTEGERS, P., HAUSLEITER, J., BALDUS, S., VON BARDELEBEN, R. S., BEUCHER, H., BUTTER, C., FRANZEN, O., HOFFMANN, R., INCE, H., KUCK, K. H., RUDOLPH, V., SCHÄFER, U., SCHILLINGER, W. & WUNDERLICH, N. 2013. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Der Kardiologe*, 7, 91-104.
- BOERLAGE-VANDIJK, K., WIEGERINCK, E. M., ARAKI, M., MEREGALLI, P. G., BINDRABAN, N. R., KOCH, K. T., VIS, M. M., PIEK, J. J., TIJSSEN, J. G., BOUMA, B. J. & BAAN, J., JR. 2015. Predictors of outcome in patients undergoing MitraClip implantation: An aid to improve patient selection. *Int J Cardiol*, 189, 238-43.
- BOMBARDINI, T. 2005. Myocardial contractility in the echo lab: molecular, cellular and pathophysiological basis. *Cardiovasc Ultrasound*, 3, 27.
- BORER, J. S. & BONOW, R. O. 2003. Contemporary approach to aortic and mitral regurgitation. *Circulation*, 108, 2432-8.
- BROUWER, H. J., DEN HEIJER, M. C., PAELINCK, B. P., DEBONNAIRE, P., VANDERHEYDEN, M., VAN DE HEYNING, C. M., DE BOCK, D., COUSSEMENT, P., SAAD, G., FERDINANDE, B., POULEUR, A. C. & CLAEYS, M. J. 2019. Left ventricular remodelling patterns after MitraClip implantation in patients with severe mitral valve regurgitation: mechanistic insights and prognostic implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20, 307-313.
- BURT, J. R., ZIMMERMAN, S. L., KAMEL, I. R., HALUSHKA, M. & BLUEMKE, D. A. 2014. Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications. *Radiographics*, 34, 377-95.
- BUTLER, C. R., THOMPSON, R., HAYKOWSKY, M., TOMA, M. & PATERSON, I. 2009. Cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of acute heart transplant rejection: a review. *J Cardiovasc Magn Reson*, 11, 7.
- BUZZATTI, N., VAN HEMELRIJCK, M., DENTI, P., RUGGERI, S., SCHIAVI, D., SCARFO, I. S., RESER, D., TARMASSO, M., WEBER, A., LA CANNA, G., DE BONIS, M., MAISANO, F. & ALFIERI, O. 2019. Transcatheter or surgical repair for degenerative mitral regurgitation in elderly patients: A propensity-weighted analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 158, 86-94 e1.

- CAHILL, T. J., PROTHERO, A., WILSON, J., KENNEDY, A., BRUBERT, J., MASTERS, M., NEWTON, J. D., DAWKINS, S., ENRIQUEZ-SARANO, M., PRENDERGAST, B. D. & MYERSON, S. G. 2021. Community prevalence, mechanisms and outcome of mitral or tricuspid regurgitation. *Heart*.
- CAMM, A. J., LÜSCHER, T. F., MAURER, G. & SERRUYS, P. W. 2018. *ESC CardioMed*.
- CARPENTIER, A. 1983. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*, 86, 323-37.
- CARRASCO-SANCHEZ, F. J., ORTIZ-LOPEZ, E., GALISTEO-ALMEDA, L., CAMACHO-VAZQUEZ, C., RUIZ-FRUTOS, C. & PUJOL-DE LA LLAVE, E. 2010. [Prognostic importance of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction]. *Rev Clin Esp*, 210, 489-96.
- CAVALCANTE, J. L., KUSUNOSE, K., OBUCHOWSKI, N. A., JELLIS, C., GRIFFIN, B. P., FLAMM, S. D. & KWON, D. H. 2020. Prognostic Impact of Ischemic Mitral Regurgitation Severity and Myocardial Infarct Quantification by Cardiovascular Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*, 13, 1489-1501.
- CAWLEY, P. J., HAMILTON-CRAIG, C., OWENS, D. S., KRIEGER, E. V., STRUGNELL, W. E., MITSUMORI, L., D'JANG, C. L., SCHWAEGLER, R. G., NGUYEN, K. Q., NGUYEN, B., MAKI, J. H. & OTTO, C. M. 2013. Prospective comparison of valve regurgitation quantitation by cardiac magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6, 48-57.
- CERQUEIRA, M. D., WEISSMAN, N. J., DILSIZIAN, V., JACOBS, A. K., KAUL, S., LASKEY, W. K., PENNELL, D. J., RUMBERGER, J. A., RYAN, T., VERANI, M. S., AMERICAN HEART ASSOCIATION WRITING GROUP ON MYOCARDIAL, S. & REGISTRATION FOR CARDIAC, I. 2002. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*, 105, 539-42.
- CHAIKRIANGKRAI, K., LOPEZ-MATTEI, J. C., LAWRIE, G., IBRAHIM, H., QUINONES, M. A., ZOGHBI, W., LITTLE, S. H. & SHAH, D. J. 2014. Prognostic value of delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging in mitral valve repair. *Ann Thorac Surg*, 98, 1557-63.
- CHAMPION, H. C., MICHELAKIS, E. D. & HASSOUN, P. M. 2009. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*, 120, 992-1007.
- CIMINO, S., MAESTRINI, V., CANTISANI, D., PETRONILLI, V., FILOMENA, D., MANCONE, M., SARDELLA, G., FEDELE, F., LANCELLOTTI, P. & AGATI, L. 2019. 2D/3D echocardiographic determinants of left ventricular reverse remodelling after MitraClip implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20, 558-564.
- CITRO, R., BALDI, C., LANCELLOTTI, P., SILVERIO, A., PROVENZA, G., BELLINO, M., DI MURO, M. R., MASTROGIOVANNI, G., DE ROSA, R., GALASSO, G.,

- BOSSONE, E., GIUDICE, P. & PISCIONE, F. 2017. Global longitudinal strain predicts outcome after MitraClip implantation for secondary mitral regurgitation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 18, 669-678.
- CONSTANT DIT BEAUFILS, A. L., HUTTIN, O., JOBBE-DUVAL, A., SENAGE, T., FILIPPETTI, L., PIRIOU, N., CUEFF, C., VENNER, C., MANDRY, D., SELLAL, J. M., LE SCOUARNEC, S., CAPOULADE, R., MARREC, M., THOLLET, A., BEAUMONT, M., HOSSU, G., TOQUET, C., GOURRAUD, J. B., TROCHU, J. N., WARIN-FRESSE, K., MARIE, P. Y., SCHOTT, J. J., ROUSSEL, J. C., SERFATY, J. M., SELTON-SUTY, C. & LE TOURNEAU, T. 2021. Replacement Myocardial Fibrosis in Patients With Mitral Valve Prolapse: Relation to Mitral Regurgitation, Ventricular Remodeling, and Arrhythmia. *Circulation*, 143, 1763-1774.
- DAMY, T., GOODE, K. M., KALLVIKBACKA-BENNETT, A., LEWINTER, C., HOBKIRK, J., NIKITIN, N. P., DUBOIS-RANDE, J. L., HITTINGER, L., CLARK, A. L. & CLELAND, J. G. 2010. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 31, 2280-90.
- DAUT, J. 2019. Herzmechanik. In: BRANDES, R., LANG, F. & SCHMIDT, R. F. (eds.) *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- DAVID, T. E., ARMSTRONG, S., MCCRINDLE, B. W. & MANLHIOT, C. 2013. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Circulation*, 127, 1485-92.
- DE LUCA, A., STOLFO, D., CAIFFA, T., KORCOVA, R., BARBATI, G., VITRELLA, G., RAKAR, S., PERKAN, A., SECOLI, G., PINAMONTI, B., MERLO, M. & SINAGRA, G. 2019. Prognostic Value of Global Longitudinal Strain-Based Left Ventricular Contractile Reserve in Candidates for Percutaneous Correction of Functional Mitral Regurgitation: Implications for Patient Selection. *J Am Soc Echocardiogr*, 32, 1436-1443.
- DEFERM, S., BERTRAND, P. B., VERBRUGGE, F. H., VERHAERT, D., REGA, F., THOMAS, J. D. & VANDERVOORT, P. M. 2019. Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 73, 2465-2476.
- DEJA, M. A., GRAYBURN, P. A., SUN, B., RAO, V., SHE, L., KREJCA, M., JAIN, A. R., LENG CHUA, Y., DALY, R., SENNI, M., MOKRZYCKI, K., MENICANTI, L., OH, J. K., MICHLER, R., WROBEL, K., LAMY, A., VELAZQUEZ, E. J., LEE, K. L. & JONES, R. H. 2012. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*, 125, 2639-48.
- DEKKERS, I. A. & LAMB, H. J. 2018. Clinical application and technical considerations of T1 & T2(\*) mapping in cardiac, liver, and renal imaging. *Br J Radiol*, 91, 20170825.
- DETAINT, D., MESSIKA-ZEITOUN, D., AVIERINOS, J. F., SCOTT, C., CHEN, H., BURNETT, J. C., JR. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2005. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation*, 111, 2391-7.

- DIAO, K. Y., YANG, Z. G., XU, H. Y., LIU, X., ZHANG, Q., SHI, K., JIANG, L., XIE, L. J., WEN, L. Y. & GUO, Y. K. 2016. Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*, 18, 92.
- DOUEDI, S. & DOUEDI, H. 2022. Mitral Regurgitation. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- DWECK, M. R., JOSHI, S., MURIGU, T., ALPENDURADA, F., JABBOUR, A., MELINA, G., BANYA, W., GULATI, A., ROUSSIN, I., RAZA, S., PRASAD, N. A., WAGE, R., QUARTO, C., ANGELONI, E., REFICE, S., SHEPPARD, M., COOK, S. A., KILNER, P. J., PENNELL, D. J., NEWBY, D. E., MOHIADDIN, R. H., PEPPER, J. & PRASAD, S. K. 2011. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 58, 1271-9.
- DZIADZKO, V., DZIADZKO, M., MEDINA-INOJOSA, J. R., BENFARI, G., MICHELENA, H. I., CRESTANELLO, J. A., MAALOUF, J., THAPA, P. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2019. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J*, 40, 2194-2202.
- EITEL, I. & FRIEDRICH, M. G. 2011. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13, 13.
- ENRIQUEZ-SARANO, M., AKINS, C. W. & VAHANIAN, A. 2009. Mitral regurgitation. *Lancet*, 373, 1382-94.
- ENRIQUEZ-SARANO, M., AVIERINOS, J. F., MESSIKA-ZEITOUN, D., DETAINT, D., CAPPS, M., NKOMO, V., SCOTT, C., SCHAFF, H. V. & TAJIK, A. J. 2005. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 352, 875-83.
- ESSAYAGH, B., ANTOINE, C., BENFARI, G., MESSIKA-ZEITOUN, D., MICHELENA, H., LE TOURNEAU, T., MANKAD, S., TRIBOUILLOY, C. M., THAPA, P. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2019. Prognostic Implications of Left Atrial Enlargement in Degenerative Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 74, 858-870.
- FELDMAN, T., FOSTER, E., GLOWER, D. D., KAR, S., RINALDI, M. J., FAIL, P. S., SMALLING, R. W., SIEGEL, R., ROSE, G. A., ENGERON, E., LOGHIN, C., TRENTO, A., SKIPPER, E. R., FUDGE, T., LETSOU, G. V., MASSARO, J. M., MAURI, L. & INVESTIGATORS, E. I. 2011. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 364, 1395-406.
- FELDMAN, T., KAR, S., ELMARIAH, S., SMART, S. C., TRENTO, A., SIEGEL, R. J., APRUZZESE, P., FAIL, P., RINALDI, M. J., SMALLING, R. W., HERMILLER, J. B., HEIMANSOHN, D., GRAY, W. A., GRAYBURN, P. A., MACK, M. J., LIM, D. S., AILAWADI, G., HERRMANN, H. C., ACKER, M. A., SILVESTRY, F. E., FOSTER, E., WANG, A., GLOWER, D. D., MAURI, L. & INVESTIGATORS, E. I. 2015. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*, 66, 2844-2854.

- FIGLIOZZI, S., GEORGIPOULOS, G., LOPES, P. M., BAUER, K. B., MOURA-FERREIRA, S., TONDI, L., MUSHTAQ, S., CENSI, S., PAVON, A. G., BASSI, I., SERVATO, M. L., TESKE, A. J., BIONDI, F., FILOMENA, D., PICA, S., TORLASCO, C., MURARU, D., MONNEY, P., QUATTROCCHI, G., MAESTRINI, V., AGATI, L., MONTI, L., PEDROTTI, P., VANDENBERK, B., SQUERI, A., LOMBARDI, M., FERREIRA, A. M., SCHWITTER, J., AQUARO, G. D., CHIRIBIRI, A., RODRIGUEZ PALOMARES, J. F., YILMAZ, A., ANDREINI, D., FLORIAN, A., LEINER, T., ABECASIS, J., BADANO, L. P., BOGAERT, J. & MASCI, P. G. 2023. Myocardial Fibrosis at Cardiac MRI Helps Predict Adverse Clinical Outcome in Patients with Mitral Valve Prolapse. *Radiology*, 306, 112-121.
- FLETT, A. S., HAYWARD, M. P., ASHWORTH, M. T., HANSEN, M. S., TAYLOR, A. M., ELLIOTT, P. M., MCGREGOR, C. & MOON, J. C. 2010. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*, 122, 138-44.
- FONTANA, M., WHITE, S. K., BANYPERSAD, S. M., SADO, D. M., MAESTRINI, V., FLETT, A. S., PIECHNIK, S. K., NEUBAUER, S., ROBERTS, N. & MOON, J. C. 2012. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14, 88.
- FONTANA, M. E., SPARKS, E. A., BOUDOULAS, H. & WOOLEY, C. F. 1991. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome. *Curr Probl Cardiol*, 16, 309-75.
- FRIEDRICH, M. G., SECHTEM, U., SCHULZ-MENGER, J., HOLMVANG, G., ALAKIJA, P., COOPER, L. T., WHITE, J. A., ABDEL-ATY, H., GUTBERLET, M., PRASAD, S., ALETRAS, A., LAISSY, J. P., PATERSON, I., FILIPCHUK, N. G., KUMAR, A., PAUSCHINGER, M., LIU, P. & INTERNATIONAL CONSENSUS GROUP ON CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE IN, M. 2009. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*, 53, 1475-87.
- GAEMPERLI, O., BIAGGI, P., GUGELMANN, R., OSRANEK, M., SCHREUDER, J. J., BUHLER, I., SURDER, D., LUSCHER, T. F., FELIX, C., BETTEX, D., GRUNENFELDER, J. & CORTI, R. 2013. Real-time left ventricular pressure-volume loops during percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *Circulation*, 127, 1018-27.
- GAI, N., TURKBEY, E. B., NAZARIAN, S., VAN DER GEEST, R. J., LIU, C. Y., LIMA, J. A. & BLUEMKE, D. A. 2011. T1 mapping of the gadolinium-enhanced myocardium: adjustment for factors affecting interpatient comparison. *Magn Reson Med*, 65, 1407-15.
- GARG, P., SWIFT, A. J., ZHONG, L., CARLHALL, C. J., EBBERS, T., WESTENBERG, J., HOPE, M. D., BUCCIARELLI-DUCCI, C., BAX, J. J. & MYERSON, S. G. 2020. Assessment of mitral valve regurgitation by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Nat Rev Cardiol*, 17, 298-312.

- GERTZ, Z. M., HERRMANN, H. C., LIM, D. S., KAR, S., KAPADIA, S. R., REED, G. W., PURI, R., KRISHNASWAMY, A., GERSH, B. J., WEISSMAN, N. J., ASCH, F. M., GRAYBURN, P. A., KOSMIDOU, I., REDFORS, B., ZHANG, Z., ABRAHAM, W. T., LINDENFELD, J., STONE, G. W. & MACK, M. J. 2021. Implications of Atrial Fibrillation on the Mechanisms of Mitral Regurgitation and Response to MitraClip in the COAPT Trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 14, e010300.
- GERTZ, Z. M., RAINA, A., SAGHY, L., ZADO, E. S., CALLANS, D. J., MARCHLINSKI, F. E., KEANE, M. G. & SILVESTRY, F. E. 2011. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*, 58, 1474-81.
- GEYER, M., KELLER, K., BORN, S., BACHMANN, K., TAMM, A. R., RUF, T. F., KREIDEL, F., HAHAD, O., AHOOPAI, M., HOBHOHM, L., BEIRAS-FERNANDEZ, A., KORNBURGER, A., SCHULZ, E., MUNZEL, T. & VON BARDELEBEN, R. S. 2021. Predictors of short- and long-term outcomes of patients undergoing transcatheter mitral valve edge-to-edge repair. *Catheter Cardiovasc Interv*, 97, E390-E401.
- GIANNINI, C., FIORELLI, F., COLOMBO, A., DE CARLO, M., WEISZ, S. H., AGRICOLA, E., GODINO, C., CASTRIOTA, F., GOLINO, P. & PETRONIO, A. S. 2016. Right ventricular evaluation to improve survival outcome in patients with severe functional mitral regurgitation and advanced heart failure undergoing MitraClip therapy. *Int J Cardiol*, 223, 574-580.
- GIANNINI, C., PETRONIO, A. S., DE CARLO, M., GUARRACINO, F., CONTE, L., FIORELLI, F., PIERONI, A. & DI BELLO, V. 2014. Integrated reverse left and right ventricular remodelling after MitraClip implantation in functional mitral regurgitation: an echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 15, 95-103.
- GILBERT, J. C. & GLANTZ, S. A. 1989. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Circ Res*, 64, 827-52.
- GRAYBURN, P. A., FOSTER, E., SANGLI, C., WEISSMAN, N. J., MASSARO, J., GLOWER, D. G., FELDMAN, T. & MAURI, L. 2013. Relationship between the magnitude of reduction in mitral regurgitation severity and left ventricular and left atrial reverse remodeling after MitraClip therapy. *Circulation*, 128, 1667-74.
- GRAYBURN, P. A., SANNINO, A. & PACKER, M. 2019. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging*, 12, 353-362.
- GRIGIONI, F., CLAVEL, M. A., VANOVERSHELDE, J. L., TRIBOUILLOY, C., PIZARRO, R., HUEBNER, M., AVIERINOS, J. F., BARBIERI, A., SURI, R., PASQUET, A., RUSINARU, D., GARGIULO, G. D., OBERTI, P., THERON, A., BURSI, F., MICHELENA, H., LAZAM, S., SZYMANSKI, C., NKOMO, V. T., SCHUMACHER, M., BACCHI-REGGIANI, L., ENRIQUEZ-SARANO, M. & INVESTIGATORS, M. 2018. The MIDA Mortality Risk Score: development and

external validation of a prognostic model for early and late death in degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J*, 39, 1281-1291.

- GROTHUES, F., MOON, J. C., BELLENGER, N. G., SMITH, G. S., KLEIN, H. U. & PENNELL, D. J. 2004. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J*, 147, 218-23.
- GUAZZI, M. & LABATE, V. 2016. Pulmonary Hypertension in Heart Failure Patients: Pathophysiology and Prognostic Implications. *Curr Heart Fail Rep*, 13, 281-294.
- GULATI, A., JABBOUR, A., ISMAIL, T. F., GUHA, K., KHWAJA, J., RAZA, S., MORARJI, K., BROWN, T. D., ISMAIL, N. A., DWECK, M. R., DI PIETRO, E., ROUGHTON, M., WAGE, R., DARYANI, Y., O'HANLON, R., SHEPPARD, M. N., ALPENDURADA, F., LYON, A. R., COOK, S. A., COWIE, M. R., ASSOMULL, R. G., PENNELL, D. J. & PRASAD, S. K. 2013. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*, 309, 896-908.
- HAAF, P., GARG, P., MESSROGHLI, D. R., BROADBENT, D. A., GREENWOOD, J. P. & PLEIN, S. 2016. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson*, 18, 89.
- HABIB, G., LANCELLOTTI, P., ANTUNES, M. J., BONGIORNI, M. G., CASALTA, J. P., DEL ZOTTI, F., DULGHERU, R., EL KHOURY, G., ERBA, P. A., IUNG, B., MIRO, J. M., MULDER, B. J., PLONSKA-GOSCINIAK, E., PRICE, S., ROOS-HESELINK, J., SNYGG-MARTIN, U., THUNY, F., TORNOS MAS, P., VILACOSTA, I., ZAMORANO, J. L. & GROUP, E. S. C. S. D. 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*, 36, 3075-3128.
- HALLIDAY, B. P. & PRASAD, S. K. 2019. The Interstitium in the Hypertrophied Heart. *JACC Cardiovasc Imaging*, 12, 2357-2368.
- HAMILTON-CRAIG, C., STRUGNELL, W., GAIKWAD, N., ISCHENKO, M., SPERANZA, V., CHAN, J., NEILL, J., PLATTS, D., SCALIA, G. M., BURSTOW, D. J. & WALTERS, D. L. 2015. Quantitation of mitral regurgitation after percutaneous MitraClip repair: comparison of Doppler echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Cardiothorac Surg*, 4, 341-51.
- HERRMANN, H. C., GERTZ, Z. M., SILVESTRY, F. E., WIEGERS, S. E., WOO, Y. J., HERMILLER, J., SEGAR, D., HEIMANSOHN, D., GRAY, W., HOMMA, S., ARGENZIANO, M., WANG, A., JOLLIS, J., LAMPERT, M. B., ALEXANDER, J., MAURI, L., FOSTER, E., GLOWER, D. & FELDMAN, T. 2012. Effects of atrial fibrillation on treatment of mitral regurgitation in the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 59, 1312-9.
- HIGGINS, C. B., HERFKENS, R., LIPTON, M. J., SIEVERS, R., SHELDON, P., KAUFMAN, L. & CROOKS, L. E. 1983. Nuclear magnetic resonance imaging of

acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *Am J Cardiol*, 52, 184-8.

HUBERT, A., GALLI, E., LEURENT, G., CORBINEAU, H., AURIANE, B., GUILLAUME, L., LECLERCQ, C. & DONAL, E. 2019. Left ventricular function after correction of mitral regurgitation: Impact of the clipping approach. *Echocardiography*, 36, 2010-2018.

HUMBERT, M., KOVACS, G., HOEPER, M. M., BADAGLIACCA, R., BERGER, R. M. F., BRIDA, M., CARLSEN, J., COATS, A. J. S., ESCRIBANO-SUBIAS, P., FERRARI, P., FERREIRA, D. S., GHOFrani, H. A., GIANNAKOULAS, G., KIELY, D. G., MAYER, E., MESZAROS, G., NAGAVCI, B., OLSSON, K. M., PEPKE-ZABA, J., QUINT, J. K., RADEGRAN, G., SIMONNEAU, G., SITBON, O., TONIA, T., TOSHNER, M., VACHIERY, J. L., VONK NOORDEGRAAF, A., DELCROIX, M., ROSENKRANZ, S. & GROUP, E. E. S. D. 2022. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 43, 3618-3731.

ILES, L. M., ELLIMS, A. H., LLEWELLYN, H., HARE, J. L., KAYE, D. M., MCLEAN, C. A. & TAYLOR, A. J. 2015. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16, 14-22.

ILIADIS, C., BALDUS, S., KALBACHER, D., BOEKSTEGERS, P., SCHILLINGER, W., OUARRAK, T., ZAHN, R., BUTTER, C., ZUERN, C. S., VON BARDELEBEN, R. S., SENEGES, J., BEKEREDJIAN, R., EGGBRECHT, H. & PFISTER, R. 2020. Impact of left atrial diameter on outcome in patients undergoing edge-to-edge mitral valve repair: results from the German TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) registry. *European Journal of Heart Failure*, 22, 1202-1210.

IUNG, B., BARON, G., BUTCHART, E. G., DELAHAYE, F., GOHLKE-BÄRWOLF, C., LEVANG, O. W., TORNOS, P., VANOVERSCHELDE, J. L., VERMEER, F., BOERSMA, E., RAVAUD, P. & VAHANIAN, A. 2003. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 24, 1231-43.

KALBACHER, D., SCHAFFER, U., RS, V. B., EGGBRECHT, H., SIEVERT, H., NICKENIG, G., BUTTER, C., MAY, A. E., BEKEREDJIAN, R., OUARRAK, T., KUCK, K. H., PLICHT, B., ZAHN, R., BALDUS, S., INCE, H., SCHILLINGER, W., BOEKSTEGERS, P., SENEGES, J. & LUBOS, E. 2019. Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Int J Cardiol*, 277, 35-41.

KAMPERIDIS, V., MARSAN, N. A., DELGADO, V. & BAX, J. J. 2016. Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *Eur Heart J*, 37, 811-6.

- KANEKO, H., NEUSS, M., WEISSENBORN, J. & BUTTER, C. 2016. Prognostic Significance of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Functional Mitral Regurgitation Undergoing MitraClip. *Am J Cardiol*, 118, 1717-1722.
- KARAMITSOS, T. D., PIECHNIK, S. K., BANYPERSAD, S. M., FONTANA, M., NTUSI, N. B., FERREIRA, V. M., WHELAN, C. J., MYERSON, S. G., ROBSON, M. D., HAWKINS, P. N., NEUBAUER, S. & MOON, J. C. 2013. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 6, 488-97.
- KAWEL-BOEHM, N., MACEIRA, A., VALSANGIACOMO-BUECHEL, E. R., VOGEL-CLAUSSEN, J., TURKBEBY, E. B., WILLIAMS, R., PLEIN, S., TEE, M., ENG, J. & BLUEMKE, D. A. 2015. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*, 17, 29.
- KIM, R. J., CHEN, E. L., LIMA, J. A. & JUDD, R. M. 1996. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*, 94, 3318-26.
- KIM, R. J., WU, E., RAFAEL, A., CHEN, E. L., PARKER, M. A., SIMONETTI, O., KLOCKE, F. J., BONOW, R. O. & JUDD, R. M. 2000. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*, 343, 1445-53.
- KINOSHITA, M., KATO, S., KODAMA, S., AZUMA, M., NAKAYAMA, N., FUKUI, K., SAITO, N., IWASAWA, T., KIMURA, K., TAMURA, K. & UTSUNOMIYA, D. 2022. Native T1 heterogeneity for predicting reverse remodeling in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels*, 37, 1541-1550.
- KITAMURA, M., KANEKO, H., SCHLUTER, M., SCHEWEL, D., SCHMIDT, T., ALESSANDRINI, H., KREIDEL, F., NEUSS, M., BUTTER, C., KUCK, K. H. & FRERKER, C. 2019. Predictors of mortality in ischaemic versus non-ischaemic functional mitral regurgitation after successful transcatheter mitral valve repair using MitraClip: results from two high-volume centres. *Clin Res Cardiol*, 108, 264-272.
- KITKUNGVAN, D., NABI, F., KIM, R. J., BONOW, R. O., KHAN, M. A., XU, J., LITTLE, S. H., QUINONES, M. A., LAWRIE, G. M., ZOGHBI, W. A. & SHAH, D. J. 2018. Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse. *J Am Coll Cardiol*, 72, 823-834.
- KJAERGAARD, J., AKKAN, D., IVERSEN, K. K., KJOLLER, E., KOBER, L., TORP-PEDERSEN, C. & HASSAGER, C. 2007. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol*, 99, 1146-50.
- KNUUTI, J., WIJNS, W., SARASTE, A., CAPODANNO, D., BARBATO, E., FUNCK-BRENTANO, C., PRESCOTT, E., STOREY, R. F., DEATON, C., CUISSET, T., AGEWALL, S., DICKSTEIN, K., EDVARDBSEN, T., ESCANED, J., GERSH, B. J., SVITIL, P., GILARD, M., HASDAI, D., HATALA, R., MAHFOUD, F., MASIP, J., MUNERETTO, C., VALGIMIGLI, M., ACHENBACH, S., BAX, J. J. & GROUP, E. S. C. S. D. 2020. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 41, 407-477.

- KONSTAM, M. A., KIERNAN, M. S., BERNSTEIN, D., BOZKURT, B., JACOB, M., KAPUR, N. K., KOCIOL, R. D., LEWIS, E. F., MEHRA, M. R., PAGANI, F. D., RAVAL, A. N., WARD, C., AMERICAN HEART ASSOCIATION COUNCIL ON CLINICAL, C., COUNCIL ON CARDIOVASCULAR DISEASE IN THE, Y., COUNCIL ON CARDIOVASCULAR, S. & ANESTHESIA 2018. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 137, e578-e622.
- KRAMER, C. M., BARKHAUSEN, J., BUCCIARELLI-DUCCI, C., FLAMM, S. D., KIM, R. J. & NAGEL, E. 2020. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*, 22, 17.
- KRAMER, D. G., TRIKALINOS, T. A., KENT, D. M., ANTONOPOULOS, G. V., KONSTAM, M. A. & UDELSON, J. E. 2010. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol*, 56, 392-406.
- KRUMM, P., ZUERN, C. S., WURSTER, T. H., MANGOLD, S., KLUMPP, B. D., HENNING, A., MUELLER, II, BRETSCHEIDER, C., BAUER, A., KRAMER, U. & MAY, A. E. 2014. Cardiac magnetic resonance imaging in patients undergoing percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *Clin Res Cardiol*, 103, 397-404.
- KUBANEK, M., SRAMKO, M., MALUSKOVA, J., KAUTZNEROVA, D., WEICHET, J., LUPINEK, P., VRBSKA, J., MALEK, I. & KAUTZNER, J. 2013. Novel predictors of left ventricular reverse remodeling in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 61, 54-63.
- KUMAR, A. & BAGUR, R. 2015. Cardiac magnetic resonance in clinical cardiology. *World J Cardiol*, 7, 6-9.
- KUSUNOSE, K., OBUCHOWSKI, N. A., GILLINOV, M., POPOVIC, Z. B., FLAMM, S. D., GRIFFIN, B. P. & KWON, D. H. 2017. Predictors of Mortality in Patients With Severe Ischemic Cardiomyopathy Undergoing Surgical Mitral Valve Intervention. *J Am Heart Assoc*, 6.
- KUSUNOSE, K., POPOVIC, Z. B., MOTOKI, H. & MARWICK, T. H. 2013. Prognostic significance of exercise-induced right ventricular dysfunction in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6, 167-76.
- KWONG, R. Y., CHAN, A. K., BROWN, K. A., CHAN, C. W., REYNOLDS, H. G., TSANG, S. & DAVIS, R. B. 2006. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*, 113, 2733-43.
- KWONG, R. Y., SATTAR, H., WU, H., VOROBIOF, G., GANDLA, V., STEEL, K., SIU, S. & BROWN, K. A. 2008. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation*, 118, 1011-20.

- LAI, H. C., LAI, H. C., WANG, K. Y., LEE, W. L., TING, C. T. & LIU, T. J. 2007. Severe pulmonary hypertension complicates postoperative outcome of non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 99, 184-90.
- LAMAS, G. A., MITCHELL, G. F., FLAKER, G. C., SMITH, S. C., JR., GERSH, B. J., BASTA, L., MOYE, L., BRAUNWALD, E. & PFEFFER, M. A. 1997. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation*, 96, 827-33.
- LANCELLOTTI, P., MAGNE, J., DULGHERU, R., ANCION, A., MARTINEZ, C. & PIERARD, L. A. 2015. Clinical significance of exercise pulmonary hypertension in secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol*, 115, 1454-61.
- LANCELLOTTI, P., MOURA, L., PIERARD, L. A., AGRICOLA, E., POPESCU, B. A., TRIBOUILLOY, C., HAGENDORFF, A., MONIN, J. L., BADANO, L., ZAMORANO, J. L. & EUROPEAN ASSOCIATION OF, E. 2010a. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 11, 307-32.
- LANCELLOTTI, P., TRIBOUILLOY, C., HAGENDORFF, A., MOURA, L., POPESCU, B. A., AGRICOLA, E., MONIN, J. L., PIERARD, L. A., BADANO, L., ZAMORANO, J. L. & EUROPEAN ASSOCIATION OF, E. 2010b. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 11, 223-44.
- LANCELLOTTI, P., TRIBOUILLOY, C., HAGENDORFF, A., POPESCU, B. A., EDVARSDEN, T., PIERARD, L. A., BADANO, L., ZAMORANO, J. L. & SCIENTIFIC DOCUMENT COMMITTEE OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR, I. 2013. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14, 611-44.
- LANG, R. M., BADANO, L. P., MOR-AVI, V., AFILALO, J., ARMSTRONG, A., ERNANDE, L., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., GOLDSTEIN, S. A., KUZNETSOVA, T., LANCELLOTTI, P., MURARU, D., PICARD, M. H., RIETZSCHEL, E. R., RUDSKI, L., SPENCER, K. T., TSANG, W. & VOIGT, J. U. 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28, 1-39 e14.
- LAVIE, C. J. & GERSH, B. J. 1990. Mechanical and electrical complications of acute myocardial infarction. *Mayo Clin Proc*, 65, 709-30.
- LE TOURNEAU, T., MESSIKA-ZEITOUN, D., RUSSO, A., DETAINT, D., TOPILSKY, Y., MAHONEY, D. W., SURI, R. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2010. Impact of left atrial volume on clinical outcome in organic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 56, 570-8.

- LEDWOCH, J., FELLNER, C., HOPPMANN, P., THALMANN, R., KOSSMANN, H., DOMMASCH, M., DIRSCHINGER, R., STUNDL, A., LAUGWITZ, K. L. & KUPATT, C. 2020. Impact of transcatheter mitral valve repair using MitraClip on right ventricular remodeling. *Int J Cardiovasc Imaging*, 36, 811-819.
- LEVINE, R. A. & SCHWAMMENTHAL, E. 2005. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation*, 112, 745-58.
- LIM, D. S., REYNOLDS, M. R., FELDMAN, T., KAR, S., HERRMANN, H. C., WANG, A., WHITLOW, P. L., GRAY, W. A., GRAYBURN, P., MACK, M. J. & GLOWER, D. D. 2014. Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol*, 64, 182-92.
- LURZ, P., SERPYTIS, R., BLAZEK, S., SEEBURGER, J., MANGNER, N., NOACK, T., ENDER, J., MOHR, F. W., LINKE, A., SCHULER, G., GUTBERLET, M. & THIELE, H. 2015. Assessment of acute changes in ventricular volumes, function, and strain after interventional edge-to-edge repair of mitral regurgitation using cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16, 1399-404.
- MACH, F., BAIGENT, C., CATAPANO, A. L., KOSKINAS, K. C., CASULA, M., BADIMON, L., CHAPMAN, M. J., DE BACKER, G. G., DELGADO, V., FERENC, B. A., GRAHAM, I. M., HALLIDAY, A., LANDMESSER, U., MIHAYLOVA, B., PEDERSEN, T. R., RICCARDI, G., RICHTER, D. J., SABATINE, M. S., TASKINEN, M. R., TOKGOZOGLU, L., WIKLUND, O. & GROUP, E. S. C. S. D. 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 41, 111-188.
- MAGANTI, K., RIGOLIN, V. H., SARANO, M. E. & BONOW, R. O. 2010. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*, 85, 483-500.
- MAISANO, F., FRANZEN, O., BALDUS, S., SCHAFER, U., HAUSLEITER, J., BUTTER, C., USSIA, G. P., SIEVERT, H., RICHARDT, G., WIDDER, J. D., MOCCEITI, T. & SCHILLINGER, W. 2013. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*, 62, 1052-1061.
- MATSUMOTO, T., NAKAMURA, M., YEOW, W. L., HUSSAINI, A., RAM, V., MAKAR, M., GURUDEVAN, S. V., TRENTO, A., SIEGEL, R. J. & KAR, S. 2014. Impact of pulmonary hypertension on outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing percutaneous edge-to-edge repair. *Am J Cardiol*, 114, 1735-9.
- MCLAUGHLIN, V. V. & RICH, S. 2004. Pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol*, 29, 575-634.

- MCLURE, L. E. & PEACOCK, A. J. 2009. Cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of the heart and pulmonary circulation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 33, 1454-66.
- MCMANUS, D. D., SHAH, S. J., FABI, M. R., ROSEN, A., WHOOLEY, M. A. & SCHILLER, N. B. 2009. Prognostic value of left ventricular end-systolic volume index as a predictor of heart failure hospitalization in stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *J Am Soc Echocardiogr*, 22, 190-7.
- MEDVEDOFSKY, D., MILHORINI PIO, S., WEISSMAN, N. J., NAMAZI, F., DELGADO, V., GRAYBURN, P. A., KAR, S., LIM, D. S., LERAKIS, S., ZHOU, Z., LIU, M., ALU, M. C., KAPADIA, S. R., LINDENFELD, J., ABRAHAM, W. T., MACK, M. J., BAX, J. J., STONE, G. W., ASCH, F. M. & INVESTIGATORS, C. 2021. Left Ventricular Global Longitudinal Strain as a Predictor of Outcomes in Patients with Heart Failure with Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *J Am Soc Echocardiogr*, 34, 955-965.
- MEIJERINK, F., DE WITTE, S. M., LIMPENS, J., DE WINTER, R. J., BOUMA, B. J. & BAAN, J. 2022. Prognostic Value of Pulmonary Hypertension, Right Ventricular Function and Tricuspid Regurgitation on Mortality After Transcatheter Mitral Valve Repair: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*, 31, 696-704.
- MESSIKA-ZEITOUN, D., BELLAMY, M., AVIERINOS, J. F., BREEN, J., EUSEMANN, C., ROSSI, A., BEHRENBECK, T., SCOTT, C., TAJIK, J. A. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2007. Left atrial remodelling in mitral regurgitation--methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J*, 28, 1773-81.
- MESSROGHLI, D. R., GREISER, A., FROHLICH, M., DIETZ, R. & SCHULZ-MENGER, J. 2007. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging*, 26, 1081-6.
- MESSROGHLI, D. R., MOON, J. C., FERREIRA, V. M., GROSSE-WORTMANN, L., HE, T., KELLMAN, P., MASCHERBAUER, J., NEZAFAT, R., SALERNO, M., SCHELBERT, E. B., TAYLOR, A. J., THOMPSON, R., UGANDER, M., VAN HEESWIJK, R. B. & FRIEDRICH, M. G. 2017. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*, 19, 75.
- MESSROGHLI, D. R., RADJENOVIC, A., KOZERKE, S., HIGGINS, D. M., SIVANANTHAN, M. U. & RIDGWAY, J. P. 2004. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*, 52, 141-6.
- MEWTON, N., LIU, C. Y., CROISILLE, P., BLUEMKE, D. & LIMA, J. A. 2011. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 57, 891-903.

- MILLER, C. A., NAISH, J. H., BISHOP, P., COUTTS, G., CLARK, D., ZHAO, S., RAY, S. G., YONAN, N., WILLIAMS, S. G., FLETT, A. S., MOON, J. C., GREISER, A., PARKER, G. J. & SCHMITT, M. 2013a. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6, 373-83.
- MILLER, W. L., GRILL, D. E. & BORLAUG, B. A. 2013b. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail*, 1, 290-299.
- MODARAGAMAGE DONA, A. C., AFOKE, J., PUNJABI, P. P. & KANAGANAYAGAM, G. S. 2021. Global longitudinal strain to determine optimal timing for surgery in primary mitral regurgitation: A systematic review. *J Card Surg*, 36, 2458-2466.
- MORTON, G., SCHUSTER, A., JOGIYA, R., KUTTY, S., BEERBAUM, P. & NAGEL, E. 2012. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14, 43.
- NAKAMORI, S., DOHI, K., ISHIDA, M., GOTO, Y., IMANAKA-YOSHIDA, K., OMORI, T., GOTO, I., KUMAGAI, N., FUJIMOTO, N., ICHIKAWA, Y., KITAGAWA, K., YAMADA, N., SAKUMA, H. & ITO, M. 2018. Native T1 Mapping and Extracellular Volume Mapping for the Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*, 11, 48-59.
- NAMAZI, F., VAN DER BIJL, P., HIRASAWA, K., KAMPERIDIS, V., VAN WIJNGAARDEN, S. E., MERTENS, B., LEON, M. B., HAHN, R. T., STONE, G. W., NARULA, J., AJMONE MARSAN, N., DELGADO, V. & BAX, J. J. 2020. Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients With Secondary Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 75, 750-758.
- NEUMANN, F. J., SOUSA-UVA, M., AHLSSON, A., ALFONSO, F., BANNING, A. P., BENEDETTO, U., BYRNE, R. A., COLLET, J. P., FALK, V., HEAD, S. J., JUNI, P., KASTRATI, A., KOLLER, A., KRISTENSEN, S. D., NIEBAUER, J., RICHTER, D. J., SEFEROVIC, P. M., SIBBING, D., STEFANINI, G. G., WINDECKER, S., YADAV, R., ZEMBALA, M. O. & GROUP, E. S. C. S. D. 2019. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 40, 87-165.
- NITA, N., SCHARNBECK, D., SCHNEIDER, L. M., SEEGER, J., WOHRLE, J., ROTTBAUER, W., KESSLER, M. & MARKOVIC, S. 2020. Predictors of left ventricular reverse remodeling after percutaneous therapy for mitral regurgitation with the MitraClip system. *Catheter Cardiovasc Interv*, 96, 687-697.
- NKOMO, V. T., GARDIN, J. M., SKELTON, T. N., GOTTDIENER, J. S., SCOTT, C. G. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2006. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 368, 1005-11.

- OBADIA, J. F., MESSIKA-ZEITOUN, D., LEURENT, G., IUNG, B., BONNET, G., PIRIOU, N., LEFEVRE, T., PIOT, C., ROULEAU, F., CARRIE, D., NEJJARI, M., OHLMANN, P., LECLERCQ, F., SAINT ETIENNE, C., TEIGER, E., LEROUX, L., KARAM, N., MICHEL, N., GILARD, M., DONAL, E., TROCHU, J. N., CORMIER, B., ARMOIRY, X., BOUTITIE, F., MAUCORT-BOULCH, D., BARNEL, C., SAMSON, G., GUERIN, P., VAHANIAN, A., MEWTON, N. & INVESTIGATORS, M.-F. 2018. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 379, 2297-2306.
- OBOOKATA, M., REDDY, Y. N. V., MELENOVSKY, V., PISLARU, S. & BORLAUG, B. A. 2019. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 40, 689-697.
- OKAMOTO, C., OKADA, A., NISHIMURA, K., MORIUCHI, K., AMANO, M., TAKAHAMA, H., AMAKI, M., HASEGAWA, T., KANZAKI, H., FUJITA, T., KOBAYASHI, J., YASUDA, S. & IZUMI, C. 2021. Prognostic comparison of atrial and ventricular functional mitral regurgitation. *Open Heart*, 8.
- ORBAN, M., BRAUN, D., ORBAN, M., GREBMER, C., SIBBING, D., THALER, R., TITTUS, J., WIMBAUER, F., LESEVIC, H., SONNE, C., MEHILLI, J., OTT, I., NABAUER, M., MASSBERG, S., BOEKSTEGERS, P. & HAUSLEITER, J. 2015. Long-term outcome of patients with severe biventricular heart failure and severe mitral regurgitation after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair. *J Interv Cardiol*, 28, 164-71.
- ORBAN, M., ORBAN, M., LESEVIC, H., BRAUN, D., DESEIVE, S., SONNE, C., HUTTERER, L., GREBMER, C., KHANDOGA, A., PACHE, J., MEHILLI, J., SCHUNKERT, H., KASTRATI, A., HAGL, C., BAUER, A., MASSBERG, S., BOEKSTEGERS, P., NABAUER, M., OTT, I. & HAUSLEITER, J. 2017. Predictors for long-term survival after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *J Interv Cardiol*, 30, 226-233.
- OSTERESCH, R., DIEHL, K., KUHLE, M., FIEHN, E., SCHMUCKER, J., BACKHAUS, T., FACH, A., WIENBERGEN, H. & HAMBRECHT, R. 2018. Impact of right heart function on outcome in patients with functional mitral regurgitation and chronic heart failure undergoing percutaneous edge-to-edge-repair. *J Interv Cardiol*, 31, 916-924.
- OTA, S., ORII, M., NISHIGUCHI, T., YOKOYAMA, M., MATSUSHITA, R., TAKEMOTO, K., TANIMOTO, T., HIRATA, K., HOZUMI, T. & AKASAKA, T. 2021. Implications of multiple late gadolinium enhancement lesions on the frequency of left ventricular reverse remodeling and prognosis in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*, 23, 32.
- PARSAI, C., O'HANLON, R., PRASAD, S. K. & MOHIADDIN, R. H. 2012. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14, 54.
- PATEL, K. M., KUMAR, N. S., NEUBURGER, P. J., DESAI, R. G. & KRISHNAN, S. 2022. Functional Tricuspid Regurgitation in Patients With Chronic Mitral Regurgitation: An Evidence-Based Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 36, 1730-1740.

- PAVLOPOULOS, H. & NIHOYANNOPOULOS, P. 2008. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging*, 24, 479-91.
- PENICKA, M., VECERA, J., MIRICA, D. C., KOTRC, M., KOCKOVA, R. & VAN CAMP, G. 2018. Prognostic Implications of Magnetic Resonance-Derived Quantification in Asymptomatic Patients With Organic Mitral Regurgitation: Comparison With Doppler Echocardiography-Derived Integrative Approach. *Circulation*, 137, 1349-1360.
- PETERSEN, S. E., AUNG, N., SANGHVI, M. M., ZEMRAK, F., FUNG, K., PAIVA, J. M., FRANCIS, J. M., KHANJI, M. Y., LUKASCHUK, E., LEE, A. M., CARAPPELLA, V., KIM, Y. J., LEESON, P., PIECHNIK, S. K. & NEUBAUER, S. 2017. Reference ranges for cardiac structure and function using cardiovascular magnetic resonance (CMR) in Caucasians from the UK Biobank population cohort. *J Cardiovasc Magn Reson*, 19, 18.
- PIECHNIK, S. K., FERREIRA, V. M., DALL'ARMELLINA, E., COCHLIN, L. E., GREISER, A., NEUBAUER, S. & ROBSON, M. D. 2010. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson*, 12, 69.
- PLEGER, S. T., SCHULZ-SCHONHAGEN, M., GEIS, N., MERELES, D., CHORIANOPOULOS, E., ANTAREDJA, M., LEWENING, M., KATUS, H. A. & BEKEREDJIAN, R. 2013. One year clinical efficacy and reverse cardiac remodelling in patients with severe mitral regurgitation and reduced ejection fraction after MitraClip implantation. *Eur J Heart Fail*, 15, 919-27.
- PODLESNIKAR, T., DELGADO, V. & BAX, J. J. 2018. Cardiovascular magnetic resonance imaging to assess myocardial fibrosis in valvular heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging*, 34, 97-112.
- PONIKOWSKI, P., VOORS, A. A., ANKER, S. D., BUENO, H., CLELAND, J. G. F., COATS, A. J. S., FALK, V., GONZALEZ-JUANATEY, J. R., HARJOLA, V. P., JANKOWSKA, E. A., JESSUP, M., LINDE, C., NIHOYANNOPOULOS, P., PARISSIS, J. T., PIESKE, B., RILEY, J. P., ROSANO, G. M. C., RUILOPE, L. M., RUSCHITZKA, F., RUTTEN, F. H. & VAN DER MEER, P. 2016. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 69, 1167.
- PRAZ, F., SPARGIAS, K., CHRISOHERIS, M., BULLESFELD, L., NICKENIG, G., DEUSCHL, F., SCHUELER, R., FAM, N. P., MOSS, R., MAKAR, M., BOONE, R., EDWARDS, J., MOSCHOVITIS, A., KAR, S., WEBB, J., SCHAFER, U., FELDMAN, T. & WINDECKER, S. 2017. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet*, 390, 773-780.
- PULS, M., LUBOS, E., BOEKSTEGERS, P., VON BARDELEBEN, R. S., OUARRAK, T., BUTTER, C., ZUERN, C. S., BEKEREDJIAN, R., SIEVERT, H., NICKENIG, G., EGGBRECHT, H., SENEGES, J. & SCHILLINGER, W. 2016. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary

clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J*, 37, 703-12.

- RADUNSKI, U. K., FRANZEN, O., BARMMEYER, A., LANGE, M., LUND, G., RUDOLPH, V., SCHLUTER, M., ADAM, G., REICHENSPURNER, H., BLANKENBERG, S., BALDUS, S. & MUELLERLEILE, K. 2014. Cardiac remodeling following percutaneous mitral valve repair - initial results assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Rofa*, 186, 951-8.
- ROSENHEK, R., RADER, F., KLAAR, U., GABRIEL, H., KREJC, M., KALBECK, D., SCHEMPER, M., MAURER, G. & BAUMGARTNER, H. 2006. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*, 113, 2238-44.
- RUSINARU, D., TRIBOUILLOY, C., GRIGIONI, F., AVIERINOS, J. F., SURI, R. M., BARBIERI, A., SZYMANSKI, C., FERLITO, M., MICHELENA, H., TAFANELLI, L., BURSI, F., MEZGHANI, S., BRANZI, A., HABIB, G., MODENA, M. G., ENRIQUEZ-SARANO, M. & MITRAL REGURGITATION INTERNATIONAL, D. I. 2011. Left atrial size is a potent predictor of mortality in mitral regurgitation due to flail leaflets: results from a large international multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 4, 473-81.
- SADO, D. M., MAESTRINI, V., PIECHNIK, S. K., BANYPERSAD, S. M., WHITE, S. K., FLETT, A. S., ROBSON, M. D., NEUBAUER, S., ARITI, C., ARAI, A., KELLMAN, P., YAMAMURA, J., SCHOENNAGEL, B. P., SHAH, F., DAVIS, B., TROMPETER, S., WALKER, M., PORTER, J. & MOON, J. C. 2015. Noncontrast myocardial T1 mapping using cardiovascular magnetic resonance for iron overload. *J Magn Reson Imaging*, 41, 1505-11.
- SAGAWA, K., SUGA, H., SHOUKAS, A. A. & BAKALAR, K. M. 1977. End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility. *Am J Cardiol*, 40, 748-53.
- SALERNO, M. & KRAMER, C. M. 2013. Advances in parametric mapping with CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*, 6, 806-22.
- SATO, T., TSUJINO, I., OHIRA, H., OYAMA-MANABE, N., YAMADA, A., ITO, Y. M., GOTO, C., WATANABE, T., SAKAUE, S. & NISHIMURA, M. 2012. Validation study on the accuracy of echocardiographic measurements of right ventricular systolic function in pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 25, 280-6.
- SCHEFFLER, K. & HENNIG, J. 2001. T(1) quantification with inversion recovery TrueFISP. *Magn Reson Med*, 45, 720-3.
- SCHELBERT, E. B. & MESSROGHLI, D. R. 2016. State of the Art: Clinical Applications of Cardiac T1 Mapping. *Radiology*, 278, 658-76.
- SCHILD, H. H. 1997. *MRI made easy*, Berlin, Schering.
- SCHUELER, R., NICKENIG, G., MAY, A. E., SCHILLINGER, W., BEKEREDJIAN, R., OUARRAK, T., SCHOFFER, J., HEHRLEIN, C., SIEVERT, H., BOEKSTEGERS,

- P., LUBOS, E., HOFFMANN, R., BALDUS, S., SENEGES, J. & HAMMERSTINGL, C. 2016. Predictors for short-term outcomes of patients undergoing transcatheter mitral valve interventions: analysis of 778 prospective patients from the German TRAMI registry focusing on baseline renal function. *EuroIntervention*, 12, 508-14.
- SCHUSTER, A., HOR, K. N., KOWALLICK, J. T., BEERBAUM, P. & KUTTY, S. 2016. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*, 9, e004077.
- SCHWITTER, J., SAEED, M., WENDLAND, M. F., DERUGIN, N., CANET, E., BRASCH, R. C. & HIGGINS, C. B. 1997. Influence of severity of myocardial injury on distribution of macromolecules: extravascular versus intravascular gadolinium-based magnetic resonance contrast agents. *J Am Coll Cardiol*, 30, 1086-94.
- SHANKS, M., SIEBELINK, H. M., DELGADO, V., VAN DE VEIRE, N. R., NG, A. C., SIEDERS, A., SCHUIJF, J. D., LAMB, H. J., AJMONE MARSAN, N., WESTENBERG, J. J., KROFT, L. J., DE ROOS, A. & BAX, J. J. 2010. Quantitative assessment of mitral regurgitation: comparison between three-dimensional transesophageal echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*, 3, 694-700.
- SMOLAREK, D., GRUCHALA, M. & SOBICZEWSKI, W. 2017. Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach. *Cardiol J*, 24, 563-572.
- SORAJJA, P., VEMULAPALLI, S., FELDMAN, T., MACK, M., HOLMES, D. R., JR., STEBBINS, A., KAR, S., THOURANI, V. & AILAWADI, G. 2017. Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States: An STS/ACC TVT Registry Report. *J Am Coll Cardiol*, 70, 2315-2327.
- SPIEKER, M., HABERKORN, S., GASTL, M., BEHM, P., KATSIANOS, S., HORN, P., JACOBY, C., SCHNACKENBURG, B., REINECKE, P., KELM, M., WESTENFELD, R. & BONNER, F. 2017. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*, 19, 38.
- SPIEKER, M., MARPERT, J., AFZAL, S., KARATHANOS, A., SCHEIBER, D., BONNER, F., HORN, P., KELM, M. & WESTENFELD, R. 2021a. Right ventricular dysfunction assessed by cardiovascular magnetic resonance is associated with poor outcome in patients undergoing transcatheter mitral valve repair. *PLoS One*, 16, e0245637.
- SPIEKER, M., MARPERT, J., AFZAL, S., SCHEIBER, D., BONNER, F., HORN, P., KELM, M. & WESTENFELD, R. 2021b. Extent and determinants of left ventricular reverse remodeling in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 34, 100804.
- STONE, G. W., LINDENFELD, J., ABRAHAM, W. T., KAR, S., LIM, D. S., MISHELL, J. M., WHISENANT, B., GRAYBURN, P. A., RINALDI, M., KAPADIA, S. R., RAJAGOPAL, V., SAREMBOCK, I. J., BRIEKE, A., MARX, S. O., COHEN, D.

- J., WEISSMAN, N. J., MACK, M. J. & INVESTIGATORS, C. 2018. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*, 379, 2307-2318.
- SUGA, H. 1979. End-systolic pressure-volume relations. *Circulation*, 59, 419-20.
- SZYMANSKI, C., MAGNE, J., FOURNIER, A., RUSINARU, D., TOUATI, G. & TRIBOUILLOY, C. 2015. Usefulness of preoperative atrial fibrillation to predict outcome and left ventricular dysfunction after valve repair for mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*, 115, 1448-53.
- TARAMASSO, M., MAISANO, F., LATIB, A., DENTI, P., BUZZATTI, N., CIONI, M., LA CANNA, G., COLOMBO, A. & ALFIERI, O. 2014. Clinical outcomes of MitraClip for the treatment of functional mitral regurgitation. *EuroIntervention*, 10, 746-52.
- TAY, E., MUDA, N., YAP, J., MULLER, D. W., SANTOSO, T., WALTERS, D. L., LIU, X., YAMEN, E., JANSZ, P., YIP, J., ZAMBAHARI, R., PASSAGE, J., DING, Z. P., WANG, J., SCALIA, G., SOESANTO, A. M. & YEO, K. K. 2016. The MitraClip Asia-Pacific registry: Differences in outcomes between functional and degenerative mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 87, E275-81.
- TAYLOR, A. J., SALERNO, M., DHARMAKUMAR, R. & JEROSCH-HEROLD, M. 2016. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*, 9, 67-81.
- TIGGES, E., BLANKENBERG, S., VON BARDELEBEN, R. S., ZURN, C., BEKEREDJIAN, R., OUARRAK, T., SIEVERT, H., NICKENIG, G., BOEKSTEGERS, P., SENEGES, J., SCHILLINGER, W. & LUBOS, E. 2018. Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*, 20, 585-594.
- TOGGWEILER, S., ZUBER, M., SURDER, D., BIAGGI, P., GSTREIN, C., MOCCHETTI, T., PASOTTI, E., GAEMPERLI, O., FALETRA, F., PETROVA-SLATER, I., GRUNENFELDER, J., JAMSHIDI, P., CORTI, R., PEDRAZZINI, G., LUSCHER, T. F. & ERNE, P. 2014. Two-year outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: durability of the procedure and predictors of outcome. *Open Heart*, 1, e000056.
- TRIBOUILLOY, C., GRIGIONI, F., AVIERINOS, J. F., BARBIERI, A., RUSINARU, D., SZYMANSKI, C., FERLITO, M., TAFANELLI, L., BURSI, F., TROJETTE, F., BRANZI, A., HABIB, G., MODENA, M. G., ENRIQUEZ-SARANO, M. & INVESTIGATORS, M. 2009. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 54, 1961-8.
- TRUONG, V. T., NGO, T. N. M., MAZUR, J., NGUYEN, H. T. M., PHAM, T. T. M., PALMER, C., PHAM, K. N. P., PHAN, H. T., LEE, K. S., BANNEHR, M., BUTTER, C., GYOTEN, T. & CHUNG, E. S. 2021. Right ventricular dysfunction and tricuspid regurgitation in functional mitral regurgitation. *ESC Heart Fail*, 8, 4988-4996.

- UEYAMA, H., KUNO, T., TAKAGI, H., KRISHNAMOORTHY, P., PRANDI, F. R., PALAZZUOLI, A., SHARMA, S. K., KINI, A. & LERAKIS, S. 2022. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in mitral regurgitation: a systematic review. *Heart Fail Rev.*
- UGANDER, M., BAGI, P. S., OKI, A. J., CHEN, B., HSU, L. Y., ALETRAS, A. H., SHAH, S., GREISER, A., KELLMAN, P. & ARAI, A. E. 2012. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 5, 596-603.
- URETSKY, S., GILLAM, L., LANG, R., CHAUDHRY, F. A., ARGULIAN, E., SUPARIWALA, A., GURRAM, S., JAIN, K., SUBERO, M., JANG, J. J., COHEN, R. & WOLFF, S. D. 2015. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*, 65, 1078-88.
- VAHANIAN, A., BEYERSDORF, F., PRAZ, F., MILOJEVIC, M., BALDUS, S., BAUERSACHS, J., CAPODANNO, D., CONRADI, L., DE BONIS, M., DE PAULIS, R., DELGADO, V., FREEMANTLE, N., GILARD, M., HAUGAA, K. H., JEPSSON, A., JUNI, P., PIERARD, L., PRENDERGAST, B. D., SADABA, J. R., TRIBOUILLOY, C., WOJAKOWSKI, W. & GROUP, E. E. S. D. 2021. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.*
- VELU, J. F., HIRSCH, A., BOEKHOLDT, S. M., KOCH, K. T., MARIJE VIS, M., NILS PLANKEN, R., PIEK, J. J., BAAN, J., JR. & BOUMA, B. J. 2019. Myocardial fibrosis predicts adverse outcome after MitraClip implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 93, 1146-1149.
- VELU, J. F., KORTLANDT, F. A., HENDRIKS, T., SCHURER, R. A. J., VAN BOVEN, A. J., KOCH, K. T., VIS, M. M., HENRIQUES, J. P., PIEK, J. J., VAN DEN BRANDEN, B. J. L., SCHAAP, J., RENSING, B. J., SWAANS, M. J., BOUMA, B. J., VAN DER HEYDEN, J. A. S. & BAAN, J., JR. 2017. Comparison of Outcome After Percutaneous Mitral Valve Repair With the MitraClip in Patients With Versus Without Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*, 120, 2035-2040.
- VERHAERT, D., THAVENDIRANATHAN, P., GIRI, S., MIHAI, G., RAJAGOPALAN, S., SIMONETTI, O. P. & RAMAN, S. V. 2011. Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury. *JACC Cardiovasc Imaging*, 4, 269-78.
- VOGEL-CLAUSSEN, J., ROCHITTE, C. E., WU, K. C., KAMEL, I. R., FOO, T. K., LIMA, J. A. & BLUEMKE, D. A. 2006. Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment. *Radiographics*, 26, 795-810.
- WU, A. H., AARONSON, K. D., BOLLING, S. F., PAGANI, F. D., WELCH, K. & KOELLING, T. M. 2005. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 45, 381-7.
- YELLIN, E. L., YORAN, C., SONNENBLICK, E. H., GABBAY, S. & FRATER, R. W. 1979. Dynamic changes in the canine mitral regurgitant orifice area during ventricular ejection. *Circ Res*, 45, 677-83.

YORAN, C., YELLIN, E. L., BECKER, R. M., GABBAY, S., FRATER, R. W. & SONNENBLICK, E. H. 1979. Dynamic aspects of acute mitral regurgitation: effects of ventricular volume, pressure and contractility on the effective regurgitant orifice area. *Circulation*, 60, 170-6.

ZOGHBI, W. A., ADAMS, D., BONOW, R. O., ENRIQUEZ-SARANO, M., FOSTER, E., GRAYBURN, P. A., HAHN, R. T., HAN, Y., HUNG, J., LANG, R. M., LITTLE, S. H., SHAH, D. J., SHERNAN, S., THAVENDIRANATHAN, P., THOMAS, J. D. & WEISSMAN, N. J. 2017. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*, 30, 303-371.

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater PD Dr. Maximilian Spieker bedanken. Durch seine aufopferungsvolle Betreuung, seine Beharrlichkeit und seinen Optimismus ist es mir gelungen, meine Arbeit abzuschließen. Du warst mir während der gesamten Bearbeitungszeit ein treuer Begleiter und stets ein guter Ratgeber.

Außerdem danke ich meinem ehemaligen Doktorvater, Herrn PD Dr. Westenfeld, für die Überlassung des Themas. Unter seiner Betreuung habe ich diese Arbeit begonnen. Sein Enthusiasmus sowie seine hilfreichen Ideen haben mich immer wieder angetrieben.

Auch meinem Zweitkorrektor, Herrn Prof. Dr. Kröpil, der sich mit großem Fleiß in die Materie eingearbeitet hat, möchte ich meinen Dank aussprechen.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Malte Kelm. Unter seiner Leitung der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie konnte ich meine Arbeit durchführen.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik für Kardiologie bedanken. Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern des Funktionsbereiches Kardio-MRT. Ihr habt die für meine Forschung grundlegenden Untersuchungen ermöglicht und dafür auch die eine oder andere Überstunde in Kauf genommen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie. Nur durch eure Unterstützung und Motivation war es möglich, diese Arbeit fertigzustellen. Vor allem meine geliebte Frau Karen war mir immer ein Ansporn, auch wenn unsere gemeinsame Zeit dadurch in Mitleidenschaft gezogen wurde. Nur durch ihre Geduld und Zuneigung sowie ihr Verständnis für diese herausfordernde Lebensphase war es uns möglich, trotz allem eine Familie zu gründen.