

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. W. Rottbauer

**Prospektive Untersuchung des objektivierbaren
Nutzens der MitraClip-Prozedur mittels
Spiroergometrie bei Patienten mit hochgradiger,
symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Carolin Luxenhofer

Esslingen am Neckar

2022

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dominik Buckert

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med Benjamin Walter

Tag der Promotion: 02.12.2022

Für meine Eltern

I. Inhaltsverzeichnis

II. Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Die Mitralklappeninsuffizienz.....	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Ätiologie	2
1.4 Pathophysiologie und Symptomatik.....	2
1.5 Pulmonale Hypertonie	4
1.6 Diagnostik	5
1.6.1 Spiroergometrie	5
1.7 Therapie.....	6
1.8 MitraClip	6
1.8.1 Studienlage	9
1.9 Fragestellung	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Studiendesign und Follow Up	10
2.2 Bestimmung der NYHA Stadien.....	11
2.3 Durchführung der Spiroergometrie.....	11
2.3.1 Analyse der Parameter	12
2.4 MitraClip Durchführung	14
2.5 Statistik.....	14
3 Ergebnisse	15
3.1 Demografie des Patientenkollektivs.....	15
3.1.1 Präinterventionelle NYHA Stadien des Gesamtkollektivs.....	17
3.1.2 Präinterventionelle NYHA Stadien des Spiroergometrie- Kollektivs	18
3.1.3 Postinterventionelle NYHA Stadien des Gesamtkollektivs	19
3.1.4 Postinterventionelle NYHA Stadien des Spiroergometrie- Kollektivs	20

3.2	NYHA Veränderung prä- zu postinterventionell im Spiroergometrie-Kollektiv	21
3.3	Präinterventionelle Spiroergometrie Ergebnisse.....	22
3.4	Postinterventionelle Spiroergometrie Ergebnisse	23
3.5	Korrelation der Spiroergometrie prä- zu postinterventionell	23
3.6	Vergleich der präinterventionellen Parameter der Patientenkollektive mit und ohne Verbesserung	25
3.7	Patientenkollektiv mit Verbesserung nach MitraClip - Vergleich prä- und postinterventioneller Daten.....	27
3.8	Patientenkollektiv ohne Verbesserung nach MitraClip – Vergleich prä- und postinterventioneller Daten	29
3.9	Prädiktoren für Verbesserung in der Spiroergometrie	31
4	Diskussion.....	32
4.1	Limitationen.....	39
5	Zusammenfassung.....	40
6	Literatur.....	41
7	Danksagung.....	48
8	Lebenslauf	49

II. Abkürzungsverzeichnis

AaDO₂ – alveolär-arterielle Partialdruckdifferenz von Sauerstoff

AHA – American Heart Association

AUC – Area under the curve

AVDO₂ – arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

EKG – Elektrokardiogramm

EVEREST – Endovascular Valvular Edge-to-Edge Repair Study

HF- Herzfrequenz

HMV in l/min – Herzminutenvolumen in Liter pro Minute

LA – linker Vorhof / Atrium

LV – linker Ventrikel

MI – Mitralklappeninsuffizienz

MitraClip System XTR CDS – Eigenname des MitraClip Systems von Abbot

mmHG – Millimeter Quecksilbersäule

mPAP – mittlerer pulmonal arterieller Druck

NYHA – New York Heart Association

PH – pulmonale Hypertonie

RA – rechter Vorhof/ Atrium

ROC - Receiver Operating Characteristic

RR – Blutdruck nach Riva-Rocci

SD - Standardabweichung

Side by Side-open-Short DC-White HiRes – Eigenname MitraClip von Abbott

sPAP – systolischer pulmonal arterieller Druck

SV – Schlagvolumen

TEE – transösophageale Echokardiographie

TRAMI – trans mitral valve repair

TTE – transthorakale Echokardiographie

VDf - funktionelle Totraumventilation

VO₂ – Sauerstoffaufnahme in in ml/min

VO₂ max in % Soll – maximale Sauerstoffaufnahme in ml/min in % vom Soll

VO₂ max – maximale Sauerstoffaufnahme in ml/min

VO₂ max pro kg KG - maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm
Körpergewicht in ml/min/kg

VO₂ max pro kg KG in % Soll – Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm
Körpergewicht unter maximaler Wattzahl in % vom Soll

1 Einleitung

1.1 Die Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappe befindet sich zwischen dem linken Atrium (LA) und dem linken Ventrikel (LV) des Herzens. Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist definiert als akute oder chronische Schlussunfähigkeit der Mitralklappe [14].

1.2 Epidemiologie

Die MI stellt nach der Aortenklappenstenose die zweithäufigste Herzklappenerkrankung beim Erwachsenen dar [21, 31].

Der Gesamtanteil an der Bevölkerung mit diesem Klappenfehler wird auf 1-2 % geschätzt. Mit zunehmendem Alter wird ein progredienter Anstieg der Prävalenz beobachtet. Dieser beträgt bei Menschen über 75 Jahre bis zu >10% [21, 38].

Selbst bei Patienten, die unter medizinischer Behandlung stehen, konnte festgestellt werden, dass ab einem Alter von 50 Jahren die jährliche Sterblichkeitsrate bei mäßiger Regurgitation etwa 3% und bei schwerer Regurgitation 6% beträgt [9, 33]. Deshalb hat allein zwischen 1995 und 2015 die Zahl der Mitralklappenoperationen um 117% zugenommen [9]. Diese Zunahme unterstreicht die Bedeutung der MI- Therapie, denn auf Grund des demographischen Wandels unserer heutigen Zeit ist davon auszugehen, dass es immer mehr ältere Menschen geben wird, welche aufgrund ihrer MI therapiebedürftig werden.

1.3 Ätiologie

Es gibt mehrere Möglichkeiten zur Differenzierung der Ätiologie der MI.

Zunächst ist die akute von der chronischen MI abzugrenzen. Die seltenere, akute MI entsteht meistens im Rahmen eines zügig destruierenden Vorgangs, wie zum Beispiel einer akuten Myokardischämie, eines Sehnenfadenabrisses, einer bakteriellen Endokarditis, oder eines Thoraxtraumas unter Beteiligung des Klappenapparates [28].

Die deutlich häufigere Ätiologie stellt die chronische MI dar.

Sie lässt sich weiterhin unterteilen in die primäre und sekundäre MI. Die primäre MI wird auch als degenerative MI bezeichnet, da ihre Erkrankungen des Klappenapparats und seiner Halterung an sich zugrunde liegen.

Ursächlich sind zum Beispiel degenerative myxomatöse Veränderungen der Klappensegel, Elongation der Sehnenfäden und dadurch Mitralklappenprolaps, oder das Ehler-Danlos-/ oder Marfan-Syndrom [14]. Aber auch Endokarditiden, rheumatische Prozesse oder Rupturen am Halteapparat sind Erkrankungen, welche die Klappe primär schädigen [28].

Die sekundäre MI, auch als funktionelle MI bezeichnet, entsteht durch pathologische Prozesse am Ventrikel, wie zum Beispiel im Rahmen einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie, Myokarditiden, oder einer linksventrikulären Dysfunktion. Diese bringen eine Veränderung der Konfiguration des linken Ventrikels mit sich. Das führt zu einer sekundären Deformation und Dilatation des Klappenrings. Durch die Dilatation des LV entsteht Zug auf die Sehnenfäden des Halteapparats, außerdem kommt es zu einer reduzierten Beweglichkeit der Klappensegel- wodurch diese nicht mehr ausreichend adaptieren können [27].

Die häufigste Ursache der sekundären, sprich funktionellen MI stellt die ischämische Kardiomyopathie dar [32].

1.4 Pathophysiologie und Symptomatik

Die Mitralklappe schießt während der frühen Systole, wenn der Druck im LV den im LA übersteigt. Durch den insuffizienten Schluss der Klappensegel, entleert sich der linke Ventrikel während der Systole nicht nur in Richtung des großen Körperkreislaufs, sondern auch retrograd in das LA - dieser Vorgang nennt sich Regurgitation. Vom LA gelangt das Blut retrograd weiter

bis in die Lungengefäße. Dieser Mechanismus kann eine Lungenstauung zur Folge haben, welche sich langfristig in einer pulmonalen Hypertonie (PH) niederschlagen kann. Bei fortschreitendem Rückwärtsstau kann es zur Weiterentwicklung auf das rechte Herz und einer Rechtsherzinsuffizienz kommen, die schlussendlich in einer Globalinsuffizienz mündet. Dadurch, dass Volumen in den LA regurgitiert, steht auch weniger effektives Schlagvolumen (SV) zur Verfügung, welches vorwärts in den Körperkreislauf ausgeworfen werden kann. Um das Herzminutenvolumen (HMV) (= Schlagvolumen * Herzfrequenz (HF)) aufrecht zu erhalten, kompensiert das Herz durch Erhöhung der HF. Ein Teil des LV-Schlagvolumens pendelt zwischen LV und LA, woraus eine permanente Volumenbelastung des LV resultiert. Diese Volumenbelastung mündet in eine Ventrikeldilatation und führt zu einer Verstärkung der MI [14, 20, 27, 31].

Eine MI ist oftmals zunächst ein Zufallsbefund, da sie lange Zeit klinisch inapparent bleiben kann, bis die genannten Kompensationsmechanismen des Herzens ausgeschöpft sind und der linke Ventrikel zu versagen beginnt.

Die klinische Symptomatik ergibt sich durch die verminderte Auswurfleistung des Herzens in den Systemkreislauf und dem retrograden Blutrückstau in die Lungenzirkulation [3]. Sie ist also abhängig vom Schweregrad und Fortschreiten der Erkrankung. Durch ein vermindertes Herzzeitvolumen empfinden die Patienten oftmals eine Leistungsminderung und starke Müdigkeit. Es besteht die Gefahr einer cerebralen Minderperfusion, sowie verschiedener, durch das niedrige HZV hervorgerufener Syndrome, wie zum Beispiel eines kardioresnalen Syndroms. In Folge der Drucksteigerung und Dilatation im linken Vorhof kann sich ein Vorhofflimmern entwickeln, und es besteht die Gefahr von Thrombenbildung und arteriellen Embolien. Bei weiterem Fortschreiten der Insuffizienz kommt es zur Lungenstauung und PH, es kann zu Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, eines nächtlichen Hustens, auch Asthma cardiale genannt, sowie Pleuraergüssen und Lungenödemem kommen. Bei weiterer Progredienz und Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz,- findet sich ein erhöhter Venendruck mit Halsvenenstauung an Hals und Zunge, Stauungsleber und -niere sowie Beinödemem [8, 14, 26, 28].

Bei fortgeschrittener MI sind besonders die verminderte Leistungsfähigkeit und Dyspnoe für die Patienten im Alltag stark limitierend. Um das subjektive Befinden des Patienten in seinem Ausmaß besser einschätzen zu können,

wurden die NYHA- Stadien von der New York Heart Association entwickelt. Sie sind ein wichtiger klinischer Parameter zur Einschätzung des Zustandes des Patienten, dem Ausmaß seiner subjektiven Belastung und auch Anhalt für die medikamentöse Einstellung bei Herzinsuffizienz und anderweitiger Intervention (siehe Tabelle 1) [41].

Tabelle 1: NYHA – Stadieneinteilung nach Klassifikation der New York Heart Association, Quelle: selbsterstellt in Anlehnung an [14]

NYHA - Stadium	Befunde / Beschwerden bei Herzinsuffizienz
I.	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
II.	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III.	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung
IV.	Beschwerden in Ruhe

1.5 Pulmonale Hypertonie

Die PH ist definiert als chronische Erhöhung des mittleren pulmonal arteriellen Drucks (mPAP) in Ruhe über 25 mmHg. Sie ist nach WHO-Klassifikation in 5 Kategorien eingeteilt. Die PH in Bezug auf die MI gliedert sich in die zweite Gruppe ein: PH bei Linksherzerkrankungen. Sie macht mit 65% den größten Anteil aus und wird im weiteren Kontext thematisiert [14, 18].

Pathophysiologisch steht bei der PH im Rahmen einer Linksherzerkrankungen eine Rückwärtsübertragung erhöhter Füllungsdrücke in die Lunge im Vordergrund. Durch diese chronisch pulmonal-venöse Stauung wird eine Vasokonstriktion initiiert und ein vaskuläres Remodeling in Gang gesetzt. Die Muscularis der Gefäßwand adaptiert an die erhöhte Druckbelastung und nimmt an Umfang zu, baut sich jedoch auch zu Bindegewebe um. Resultat ist eine geringere Flexibilität der Lungengefäße. Tritt dieser Umbau ein, so ist der Gefäßstatus in dieser Hinsicht nicht mehr reversibel und schwer zu behandeln. Die Diffusionsstrecke für den Gasaustausch vergrößert sich, die Oxygenierung verschlechtert sich und es kommt zum Circulus vitiosus [14, 15, 36].

1.6 Diagnostik

Um die Diagnose MI stellen zu können und ihren Schweregrad zu erheben, sind verschiedene Schritte im Rahmen der klinischen Diagnostik notwendig. Zunächst entsteht der Patientenkontakt meistens aufgrund klinischer Beschwerden einer Herzinsuffizienzsymptomatik wie schon unter *1.4 Pathophysiologie und Symptomatik* erwähnt oder durch einen Zufallsbefund beim noch asymptomatischen Patienten.

Der Grundstein der Diagnostik stellt die transthorakale Echokardiographie (TTE) und transösophageale Echokardiographie (TEE) dar [9, 27]. Die Echokardiographie ermöglicht es, die Morphologie der Klappensegel zu beurteilen, sowie eine Schweregradeinteilung vorzunehmen und wird verwendet um mit ihrer 3D- Graphik den eventuell nötigen therapeutischen Eingriff zu planen [6]. Weiterhin erfolgt standardmäßig eine Herzkatheteruntersuchung zur Diagnostik und Therapie einer ebenfalls bestehenden koronaren Herzerkrankung. [27].

1.6.1 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist die umfangreichste Untersuchung zur Diagnostik der globalen kardialen, pulmonalen und muskulären Leistungsfähigkeit. Sie setzt sich zusammen aus einer Belastung (Ergometrie) und darunter gleichzeitigen Atemgas-Untersuchung (Spiro-). In der Kardiologie wird sie besonders als diagnostisches Mittel zur Differentialdiagnose von belastungsinduzierter Dyspnoe kardialer oder pulmonaler Genese und zur Früherkennung und Prognoseabschätzung kardiovaskulärer und pneumologischer Erkrankungen verwendet. Atemzeitvolumen, Herzfrequenz, Sauerstoffaufnahme bzw. Kohlendioxidabgabe in Ruhe und bei Belastung können in der Spiroergometrie unter anderem festgestellt werden und ermöglichen Aussagen zum Zusammenspiel von Atmung, Gasaustausch, Herz-Kreislauf-Funktion und Skelettmuskelarbeit [13, 17].

1.7 Therapie

Da bei der primären MI oftmals degenerative Prozesse des Klappenapparats an sich ursächlich sind, spricht sie nur unzureichend auf Medikamente an. Bei Vorliegen einer symptomatischen hochgradigen MI ist die chirurgische Rekonstruktion Standard der Behandlung [3], wohingegen eine sekundäre MI, die mit linksventrikulärer Dysfunktion und Dilatation einhergeht, zunächst deutlich von einer suffizienten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie profitieren kann, welche nach den aktuellen Leitlinien die erste Therapieoption darstellt [27]. Oftmals ist jedoch auch die medikamentöse Therapie limitiert und dann steht ebenfalls die operative Rekonstruktion als wirkungsvolle Behandlungsmöglichkeit im Vordergrund.

Lange Zeit war die herzchirurgische Operation bei beiden Genesen mit hochgradiger, interventionsbedürftiger symptomatischer MI der Standard und auch die einzige Möglichkeit zur Sanierung. Das klappenerhaltende, rekonstruktive Verfahren wird wegen seines besseren postoperativen Outcomes dem Klappenersatz, wenn möglich, vorgezogen [9, 37].

Auch wenn der herzchirurgische Eingriff den aktuellen Standard darstellt, wird in etwa jeder zweite Patient mit hochgradiger, symptomatischer MI nicht der Herzchirurgie zugeführt, weil meist OP- und Narkoserisiko zu hoch sind [25]. Bei vorhandener hochgradiger linksventrikulärer Dysfunktion, Patienten höheren Alters oder relevanter Komorbidität war der Anteil nicht operabler Patienten noch höher [4, 11]. Deshalb war und ist die Entwicklung einer weniger invasiven Methode schon seit einigen Jahren erstrebenswert und es resultierte der MitraClip.

1.8 MitraClip

Nach den erfolgreichen EVEREST-Studien wurde der MitraClip 2008 in Europa zugelassen [11].

Die Entscheidung, ob ein Patient chirurgisch oder mittels MitraClip versorgt wird, wird individuell im interdisziplinären Heart-Team mit Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten entschieden. Multiple Kriterien, echokardiographische Befunde, linksventrikuläre Funktion, Ätiologie, Komorbiditäten, Operabilität und andere werden kritisch abgewogen und

anhand der Leitlinien wird die Entscheidung für die bestmögliche Behandlung erzielt [27, 33].

Das Prinzip des MitraClip basiert auf der Alfieri-Naht. Die sogenannte ‚edge-to-edge‘ -Technik nach Alfieri zielt darauf ab, durch eine Naht, die gegenüberliegenden Klappensegel zu adaptieren und somit eine Verminderung der Regurgitationsöffnung herzustellen, an welcher sich beidseits lateral zwei Klappenostien befinden [22]. Der MitraClip lehnt sich an dieses Vorgehen an, wird jedoch über einen Herzkatheter eingeführt und adaptiert per Clip (siehe Abbildung 1) ebenfalls die zwei gegenüberliegenden Segel [5].



Abbildung 1: MitraClip ‚Side by Side-open–Short DC-White HiRes‘ links dargestellt der Mitraclip XTR, rechts der Mitraclip NTR, Quelle: Abbott, durch persönliche Autorisierung für diesen Verwendungszweck von Abbott zur Verfügung gestellt

Der Eingriff erfolgt in Intubationsnarkose, unter TEE-Kontrolle und entsprechender Instrumentierung. Über einen Rechtsherzkatheter wird durch Punktion der Femoralvene das Clipsystem bis ins rechte Atrium (RA) vorgeschoben. Anschließend wird die transseptale Wand mit genügend Abstand zur Klappenebene unter TEE- Kontrolle punktiert und das System gelangt ins LA. Anschließend wird es durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel vorgeführt. Durch ‚Greifen‘ wird versucht das anteriore und posteriore Klappensegel einzufangen. Ist dieser Schritt gelungen, wird mittels TEE die MI-Reduktion überprüft. Es besteht bei unzureichendem Ergebnis auch die Möglichkeit den Griff wieder zu lösen und erneut zu greifen, dieser Vorgang kann beliebig oft wiederholt werden. Bei zufriedenstellendem echokardiographischem Ergebnis wird der Clip abgekoppelt und das Clip-System (siehe Abbildung 2) entfernt [4].



Abbildung 2: MitraClip System XTR CDS, Quelle: Abbott, durch persönliche Autorisierung von Abbott zur Verfügung gestellt

1.8.1 Studienlage

EVEREST steht für „Endovascular Valvular Edge-to-Edge Repair Study“, und war die erste Studie zur Mitra-Clip Intervention, welche 2003 erstmals bei Patienten durchgeführt wurde. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die MitraClip-Prozedur nachgewiesenermaßen gute Ergebnisse bringt.

Trotz der Erfolge der kathetergestützten Mitralklappenreparatur musste jedoch festgestellt werden, dass nicht alle Patienten gleichermaßen von diesem Verfahren profitieren. Ziel der gegenwärtigen Forschung ist es daher die Patientenauswahl weiterhin zu verbessern und unter anderem, Prädiktoren für ein positives Ansprechen nach MitraClip-Prozedur zu finden.

1.9 Fragestellung

Ziel des Forschungsprogrammes war die prospektive Evaluation objektiver Parameter zur Abschätzung des Therapieerfolges einer MitraClip-Prozedur.

Im Rahmen dieses umfangreichen Forschungsprojektes wurden ein Kardio-MRT und eine Spiroergometrie vor und nach MitraClip Implantation durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert der Spiroergometrie vor und nach MitraClip Implantation bei Patienten mit hochgradiger MI zu untersuchen und die kardiopulmonalen Veränderungen durch die Prozedur zu erheben.

Es stellen sich unter anderem folgende Fragen:

Welchen Stellenwert hat die Spiroergometrie zur Evaluation der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität des Patienten vor und nach MitraClip?

Ergeben sich aus der Spiroergometrie prädiktive Werte, um Aussagen zum späteren Outcome treffen und das Patientengut noch besser selektieren zu können?

Gibt es eine Korrelation zwischen der subjektiven klinischen Verbesserung (NYHA) in Ruhe und der Belastungsuntersuchung Spiroergometrie?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Follow Up

Diese prospektive Beobachtungsstudie wurde monozentrisch in der Klinik für Innere Medizin II, Kardiologie, am Universitätsklinikum Ulm, durchgeführt.

Im Zeitraum vom November 2016 bis Mai 2018 nahmen 33 Patienten an der Studie teil, bei denen aus klinischer Indikation eine MitraClip-Implantation erfolgen sollte.

Die Entscheidung bezüglich Implantation des MitraClip wurde interdisziplinär im Heart-Team der Universität Ulm getroffen.

Entscheidungskriterien für den Mitra Clip waren unter anderem eine behandlungsbedürftige hochgradige Mitralklappeninsuffizienz bei multimorbiden inoperablen Patienten, meist mit schlechter Ventrikelfunktion und funktioneller MI.

Bei den eingeschlossenen Patienten wurde die übliche Diagnostik der Kardiologie Ulm im Rahmen der Mitra Clip-Implantation durchgeführt. Im Rahmen der Studie wurde zusätzlich präinterventionell ein Kardio-MRT und eine Spiroergometrie durchgeführt, sofern keine Kontraindikationen bestanden.

Teil des Studienplans war die ambulante Nachuntersuchung 3 Monate nach MitraClip. Hier erfolgte die erneute Durchführung von Kardio-MRT und Spiroergometrie.

Die Patienten wurden im Voraus über die Studie, die Indikation, Risiken und Komplikationen des Eingriffs aufgeklärt und haben schriftlich eingewilligt.

Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Ulm lag vor (Ethikvotum 165/16).

2.2 Bestimmung der NYHA Stadien

Prä- und postinterventionell wurde im Rahmen des stationären Aufenthalts und des Ambulanzbesuches im Rahmen der klinischen Routine die NYHA-Stadien ärztlich evaluiert.

2.3 Durchführung der Spiroergometrie

Die Spiroergometrie diente als diagnostisches Verfahren im Rahmen eines körperlichen Leistungstests (*Ergometrie*), mit dem das Zusammenspiel von Herz, Kreislauf, Atmung (*Spiro*) und Stoffwechsel während einer ansteigenden Belastung mittels Analyse der Atemgase und Blutgasanalysen kontinuierlich analysiert werden konnten [39, 40].

Ziel der Spiroergometrie dieser Studie war eine symptomorientierte Belastung des Patienten bis an die Grenze der Leistungsfähigkeit, ohne dass kreislauf-unabhängige Faktoren, wie zum Beispiel Gelenksbeschwerden zum Abbruch führten. Die Belastung sollte sich individuell maximal zeigen und gleichzeitig komplikationsfrei enden.

Die Spiroergometrie wurde auf einem halbliegenden Fahrradergometer durchgeführt.

Als Kontraindikationen zur Durchführung galten ein Myokardinfarkt in den letzten fünf Tagen, instabile Angina Pectoris, unkontrollierte Arrhythmien, Endokarditis, Myokarditis, Perikarditis, eine akute Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, symptomatische schwere Aortenstenose, manifeste Herzinsuffizienz, unkontrolliertes Asthma und signifikante Ruhehypoxämie, häufig waren jedoch auch Einschränkungen des Bewegungsapparats wie Gelenkschmerzen oder Arthrose Gründe um eine Spiroergometrie nicht durchführen zu können [30].

Abbruchkriterien stellten sich wie folgt dar [13]:

- Brustschmerzen, verdächtig auf Angina Pectoris
- Verwirrung, Schwindel,
- Ateminsuffizienz
- Signifikante ST-Strecken-Veränderungen im EKG
- Komplexe Rhythmusstörungen im EKG
- AV Block Grad 2 oder 3
- Ein RR >250/120 mmHG oder RR-Abfall >20 mmHG vom höchsten Wert

- Abfall des O₂-Pulses
- PaO₂ < 40 mmHG

Vor Belastungsbeginn erfolgte die Information des Patienten über die geplante Untersuchung und deren Ablauf. In der initialen Ruhephase wurden die ersten Messdaten erfasst und auf Sinnhaftigkeit überprüft. Die Belastungsphase wurde mit einem individuell angepassten Rampentest mit kontinuierlicher Steigerung der Wattzahl auf dem halbliegenden Ergometer durchgeführt. Die Intrabreath-Manöver wurden vor Belastung, kurz vor Ende der Belastung und in der frühen Erholungsphase durchgeführt. Die Blutgasanalyse wurde in Ruhe, unter submaximaler und maximaler Ausbelastung sowie nach Belastungsende durchgeführt.

Die Belastung wurde so lange weitergeführt, bis ein obengenannter Abbruchgrund eintrat oder eindeutige Ermüdungskriterien aufkamen.

2.3.1 Analyse der Parameter

Die maximal erreichbare Wattzahl auf dem Fahrradergometer und die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂ max in ml/min) stellen gemeinsam das klassische Kriterium zur Bewertung und zur Schweregradeinteilung einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit dar.

Die maximale Belastung in Watt, sowie die maximale Belastung in Watt in % vom Sollwert wurden ausgewertet. Ebenso die maximale VO₂ in ml/min, die maximale VO₂ in % vom Sollwert, die maximale VO₂ pro Kilogramm Körpergewicht (VO₂ max/kg, ml/min/kg), und die VO₂ max/kg in % vom Sollwert (VO₂ max/kg vom Soll, %)

Sollwerte wurden herangezogen, um die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit im Vergleich zum Referenzkollektiv darzustellen. Verwendet wurden die allgemein gültigen Sollwerte für Watt nach Jones, für VO₂ max nach Wassermann Weight und für VO₂/kg nach Cooper [17].

Ein gesunder Mann im Alter von 18 bis 22 Jahren erreicht eine VO₂ max von 44–50 ml/min/kg, ab 30 Jahren reduziert sich diese für ungefähr 1%/Jahr. Zum Vergleich: bei schwerer Herzinsuffizienz liegt der Wert typischerweise

<14 ml/min/kg. Ein Wert von <80% des Solls wurde als pathologisch beurteilt, Werte <40% zeigten eine schwere Einschränkung an [13].

Des Weiteren wurden die Parameter der Atemgasanalyse im Zusammenspiel mit der Blutgasanalyse beurteilt.

Da die Linksherzinsuffizienz in fortgeschrittenen Stadien Veränderungen der Lunge mit sich bringt, resultieren erhöhte Atemäquivalente, das bedeutet es wird mehr Ventilation (VE in l/min) benötigt, um einen Liter an Sauerstoff aufzunehmen oder Kohlendioxid abzuatmen (=VE pro VO₂ oder VCO₂). Die Darstellung dieser Werte wird als VE/VCO₂- oder VE/VO₂ Slope bezeichnet. Die Ventilation und somit auch die Atemökonomie wird ineffizienter. Die Elimination von CO₂ stellt den größten Steuerparameter der Ventilation dar. Werte von >35 Liter, um einen Liter CO₂ abzuatmen, wurden als pathologisch bewertet.

Weiterer auszuwertender Gasaustauschparameter war die Partialdruckdifferenz des Sauerstoffs (AaDO₂=alveolär-arterielle Partialdruckdifferenz), sie beschreibt die Diffusionsbarriere zwischen Alveole und Hämoglobin und ist auch ein pauschales Maß der Effizienz der Lunge beim Gasaustausch.

Die AaDO₂ nimmt im Alter zu. Ab Werten von > 30 mmHG galt sie als auffallend erhöht, ab >35 mmHG wurde sie als pathologisch bewertet. Gründe für die Erhöhung kann zum Beispiel die Veränderung der alveolären Diffusionsstrecke im Rahmen der PH bei Linksherzinsuffizienz sein. Weitere Gründe für die eingeschränkte Atemeffizienz sind ein restriktives Ventilationsmuster durch erhöhte Lungensteifigkeit durch Stauung und fibrotischen Umbau und eine Laktatazidose bei eingeschränktem peripheren Sauerstoffangebot. Es resultiert eine erhöhte funktionelle Totraumventilation (VDf) durch hohe Atemfrequenzen und erniedrigte Atemzugvolumina, das bedeutet, nicht perfundiertes Gewebe wird zwar ventiliert, nimmt aber nicht am Gasaustausch teil [13, 17, 30].

2.4 MitraClip Durchführung

Die MitraClip-Implantation erfolgte nach dem standardisierten Vorgehen der Klinik für Kardiologie der Universitätsklinik Ulm. Der Eingriff erfolgte in Intubationsnarkose, unter TEE-Kontrolle und entsprechender Instrumentierung.

2.5 Statistik

Die erhobenen Werte wurden in Microsoft® OfficeExcel® gesammelt. Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm MedCalc Statistical Software Version 19.4.0 [24].

Als statistische Kenngrößen kontinuierlich normal verteilter Variablen wurden Mittelwert \pm Standardabweichung bestimmt. Als Test auf Normalverteilung wurde der D'Agostino-Pearson-Test standardmäßig angewandt. Zum Vergleich der Variablen wurde unabhängige und gepaarte T-Tests durchgeführt. Als statistisches Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $<0,05$ festgelegt.

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden Abbildungen und Tabellen unter Verwendung von Microsoft® Office Excel® erstellt.

Als Patientenkollektiv mit Verbesserung wurde eine Verbesserung um ein NYHA-Stadium gewertet.

Zur Analyse von Prädiktoren wurde die ROC (Receiver Operating Characteristics) -Kurve verwendet. Im Rahmen der ROC Kurve werden Wertepaar in einem Koordinatensystem aufgetragen. Die Sensitivität beschreibt die y-Achse, die 1-Spezifität die x-Achse. Die Punkte der Wertepaare bilden die ROC-Kurve. Eine Diagonale durch den Nullpunkt stellt eine zufällige Wahrscheinlichkeit dar. Der Test weist Trennschärfe auf, wenn sich die Kurve möglichst weit von der Diagonalen entfernt abbildet. Ein optimaler Punkt kann durch den größtmöglichen Abstand von der Diagonalen und den kürzesten Abstand zur linken oberen Ecke dargestellt werden. Die AUC (Area under the curve) beschreibt die Gesamtfläche unter der Kurve und stellt ein Qualitätskriterium der ROC-Kurve dar. Der Wert der AUC kann zwischen 0-1 liegen, wobei 0,5 dem schlechtesten Wert entspricht, da er einen Zufallsprozess aufzeigt. Werte nahe an 1 bzw. 0 zeigen eine hohe Güte auf.

3 Ergebnisse

3.1 Demografie des Patientenkollektivs

Das Studienkollektiv bestand aus 33 Patienten. Das mittlere Alter des gesamten Patientenkollektivs betrug 77,6 Jahre. 18 Männer (54,5%) und 15 Frauen (45,5%) wurden insgesamt eingeschlossen.

Bei 20 Patienten wurde eine Spiroergometrie vor MitraClip-Implantation durchgeführt, in 15 Fällen wurde im Rahmen des Follow Up eine Spiroergometrie nach MitraClip durchgeführt. Aufgrund der Multimorbidität des hochbetagten Patientenkollektivs, war es nicht immer möglich die postinterventionelle Spiroergometrie durchzuführen. Teilweise verhinderten postinterventionell hinzugekommene muskuloskelettale Beschwerden, Hospitalisierungen in anderen Häusern, oder ein zwischenzeitliches Versterben die Durchführung. 13 Patienten erhielten demnach eine Spiroergometrie vor und nach Implantation des MitraClip. Die Basisdaten sind wie folgt in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Baseline Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs von 11/2016 bis 05/2018 am Universitätsklinikum Ulm (BMI = Body Mass Index; KMP = Kardiomyopathie; COPD= chronic obstructiv pulmonary disease; MI= Mitralinsuffizienz; KHK = Koronare Herzkrankheit; Hochgrad.red LV-Funktion=hochgradig reduzierte linksventrikuläre Funktion; red. = reduziert; sPAP = systolischer pulmonal arterieller Druck, n= Anzahl)

Alter, Jahre	77,6 ± 7,8
Männer, n (%)	18 (54,5)
Frauen, n (%)	15 (45,5)
BMI, kg/m ²	24,2 ± 3,4
Sinusrhythmus, n (%)	20 (60,6%)
Vorhofflimmern, n (%)	13 (39,4%)
sPAP, mmHg	57,3 ± 16,4
Primäre MI	17 (51,5%)
Sekundäre MI	16 (48,5%)
KHK	25 (75,8%)
-Hochgr.red. LV-Funktion	13 (52,0%)
-Leicht red. LV-Funktion	2 (8,0%)
-Normale LV-Funktion	7 (28,0%)
Dilatative CMP	4 (12,1 %)
Ausschluss KHK	4 (12,1%)
Lungenerkrankung	17 (51,5 %)
-Leichte Obstruktion	9 (52,9%)
-Mittlere Obstruktion	5 (29,4%)
-Asthma oder COPD	3 (17,6%)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
-Arterielle Hypertonie	29 (87,9%)
-Hyperlipoproteinämie	25 (75,8%)
-Nikotinabusus	10 (30,3%)
-Familiäre Disposition	7 (21,2%)
-Diabetes mellitus	4 (12,1%)

3.1.1 Präinterventionelle NYHA Stadien des Gesamtkollektivs

Im gesamten Patientenkollektiv der 33 Patienten befand sich der größte Anteil mit n=20 Patienten (61,2 %) im NYHA Stadium 3, es lag kein NYHA Stadium 1 vor. Es ergaben sich präinterventionell folgende NYHA Stadien (siehe Abbildung 3):

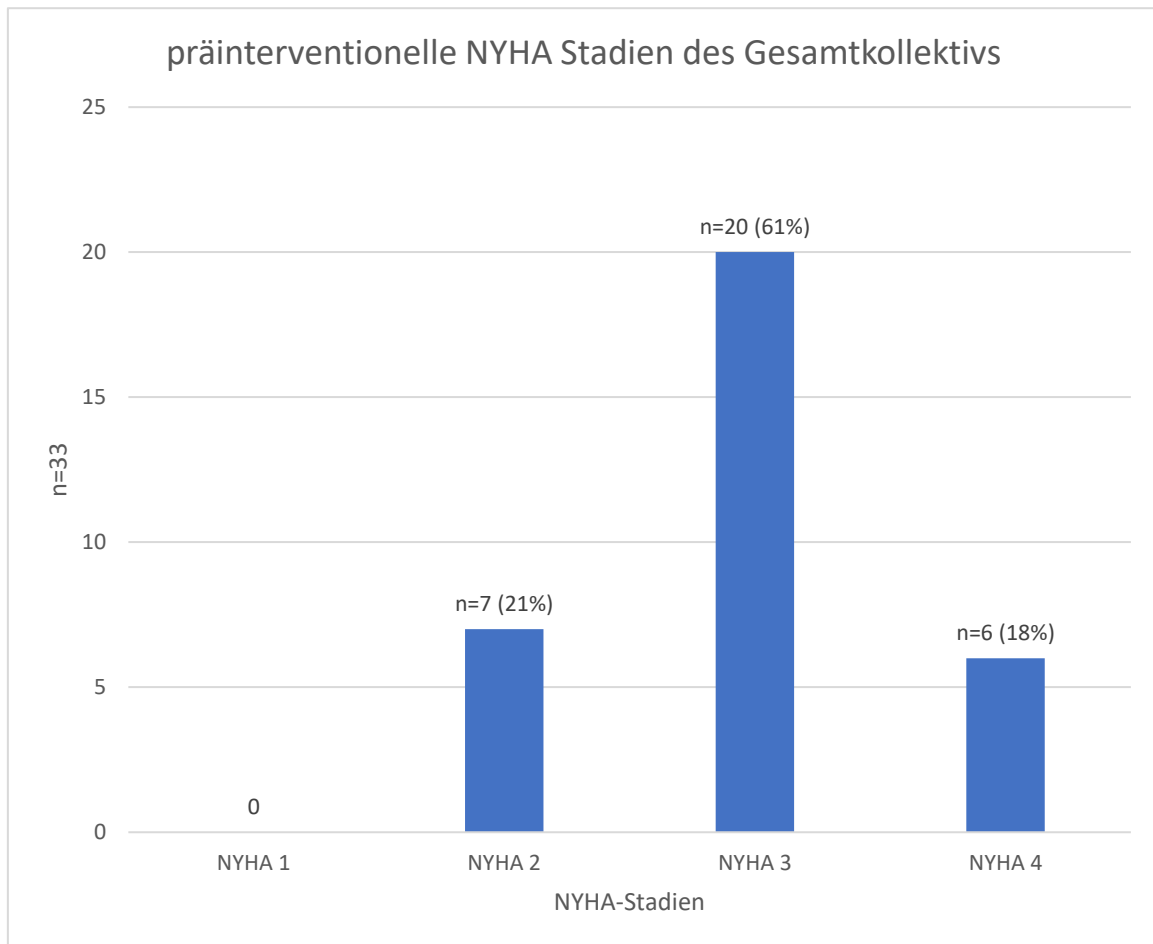


Abbildung 3: präinterventionelle NYHA Stadien des gesamten Patientenkollektivs von 11/2016 bis 05/2018 an der monozentrischen Studie der Universität Ulm; (NYHA =New York Heart Association)

3.1.2 Präinterventionelle NYHA Stadien des Spiroergometrie-Kollektivs

20 Patienten erhielten präinterventionell eine Spiroergometrie. In diesem Kollektiv betrug der größte Anteil ebenfalls NYHA Stadium 3 mit n=14 Patienten (70%). Es ergaben sich folgende NYHA- Stadien (siehe Abbildung 4):

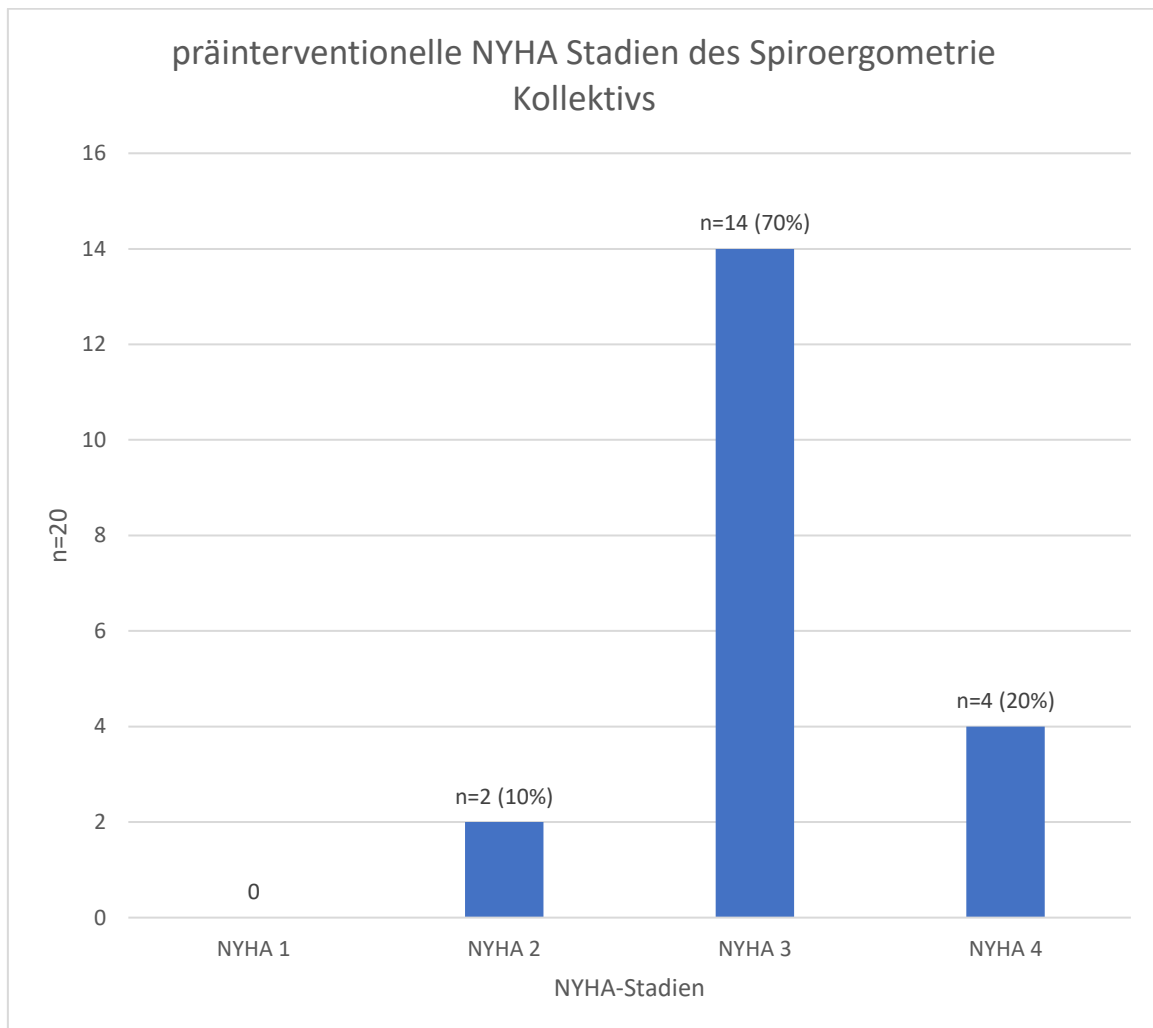


Abbildung 4: präinterventionelle NYHA- Stadien des Spiroergometrie-Kollektivs im Kollektiv von 11/2016 bis 05/2018 an der monozentrischen Studie der Universität Ulm (NYHA = New York Heart Association)

3.1.3 Postinterventionelle NYHA Stadien des Gesamtkollektivs

Im gesamten Patientenkollektiv der 33 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, betrug der größte Anteil nach MitraClip mit 22 Patienten (66,7 %) NYHA Stadium 2, es lag eine Person (3%) mit NYHA Stadium 1 vor. Es ergaben sich folgende NYHA Stadien postinterventionell (siehe Abbildung 5):

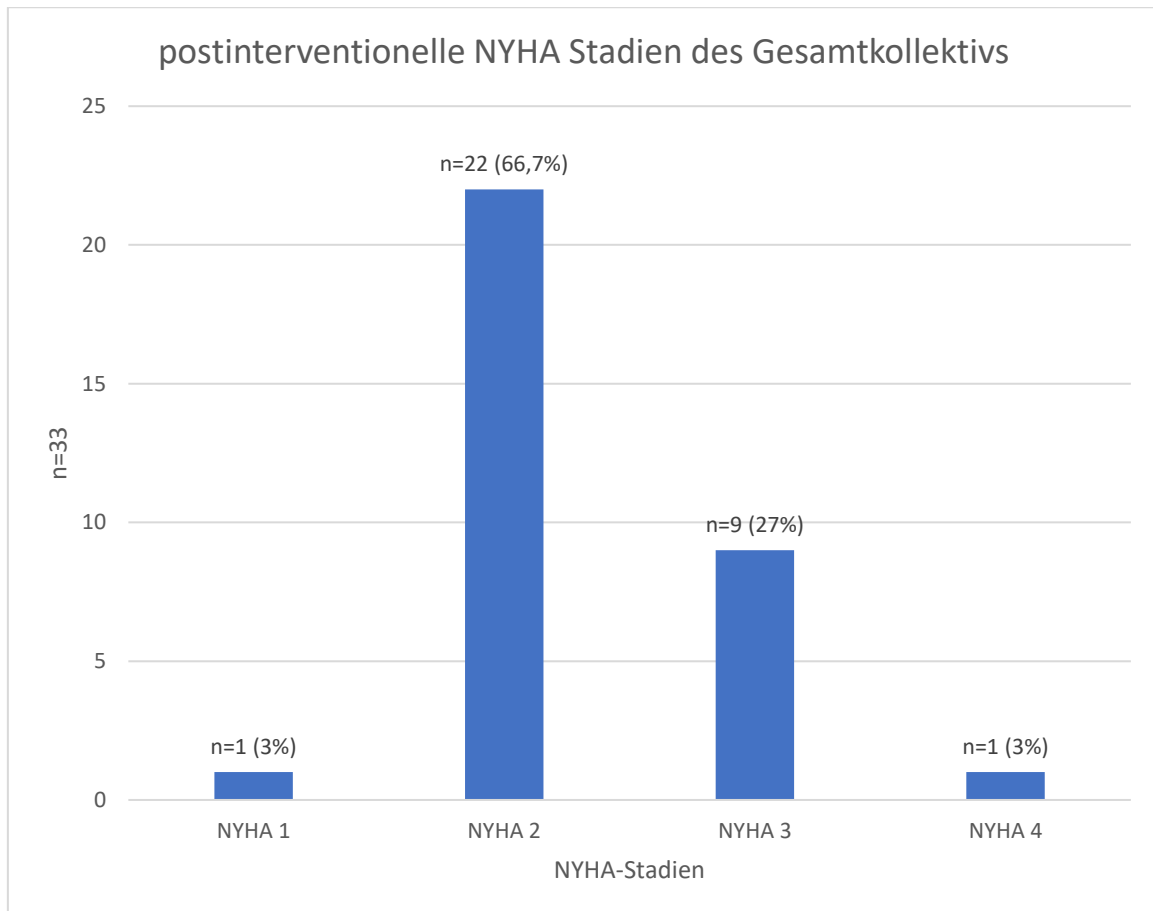


Abbildung 5: postinterventionelle NYHA Stadien des gesamten Patientenkollektivs von 11/2016 bis 05/2018 an der monozentrischen Studie der Universität Ulm (NYHA = New York Heart Association)

3.1.4 Postinterventionelle NYHA Stadien des Spiroergometrie-Kollektivs

Bei 20 Patienten mit durchgeführter Spiroergometrie, dominierte das Stadium 2 mit n=13 (65%). Es ergaben sich nach dem Eingriff folgende NYHA-Stadien (siehe Abbildung 6):

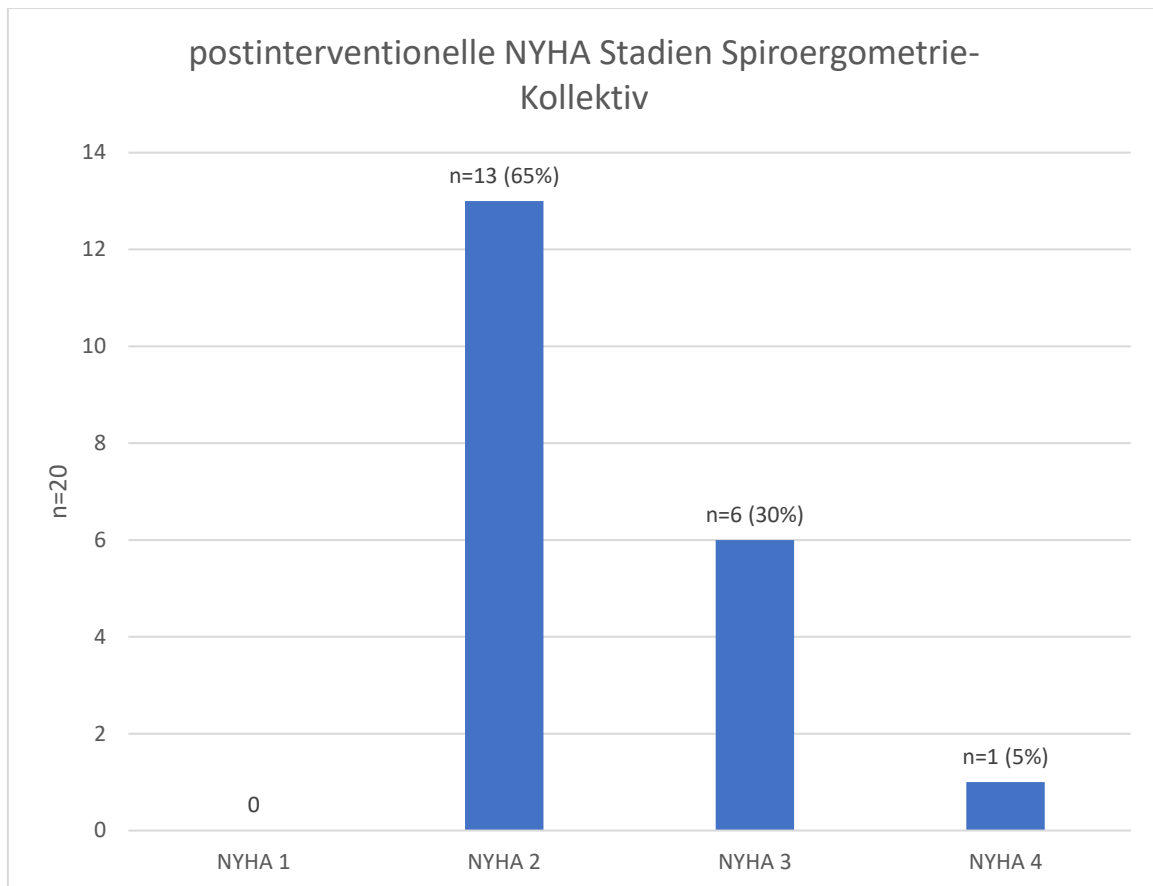


Abbildung 6: postinterventionelle NYHA-Stadien des Spiroergometrie Kollektivs im Kollektiv der Patienten von 11/2016 bis 05/2018 an der monozentrischen Studie der Universität Ulm (NYHA = New York Heart Association)

3.2 NYHA Veränderung prä- zu postinterventionell im Spiroergometrie-Kollektiv

In Abbildung 7 ist deutlich der Wechsel des dominierenden NYHA-Stadiums von prä- zu postinterventionell zu sehen. Präinterventionell dominierte das NYHA-Stadium 3 mit n=15 (75%) blau dargestellt, postinterventionell zeigt sich das größte NYHA-Stadium als NYHA 2 mit n=13 (65%) grün dargestellt.

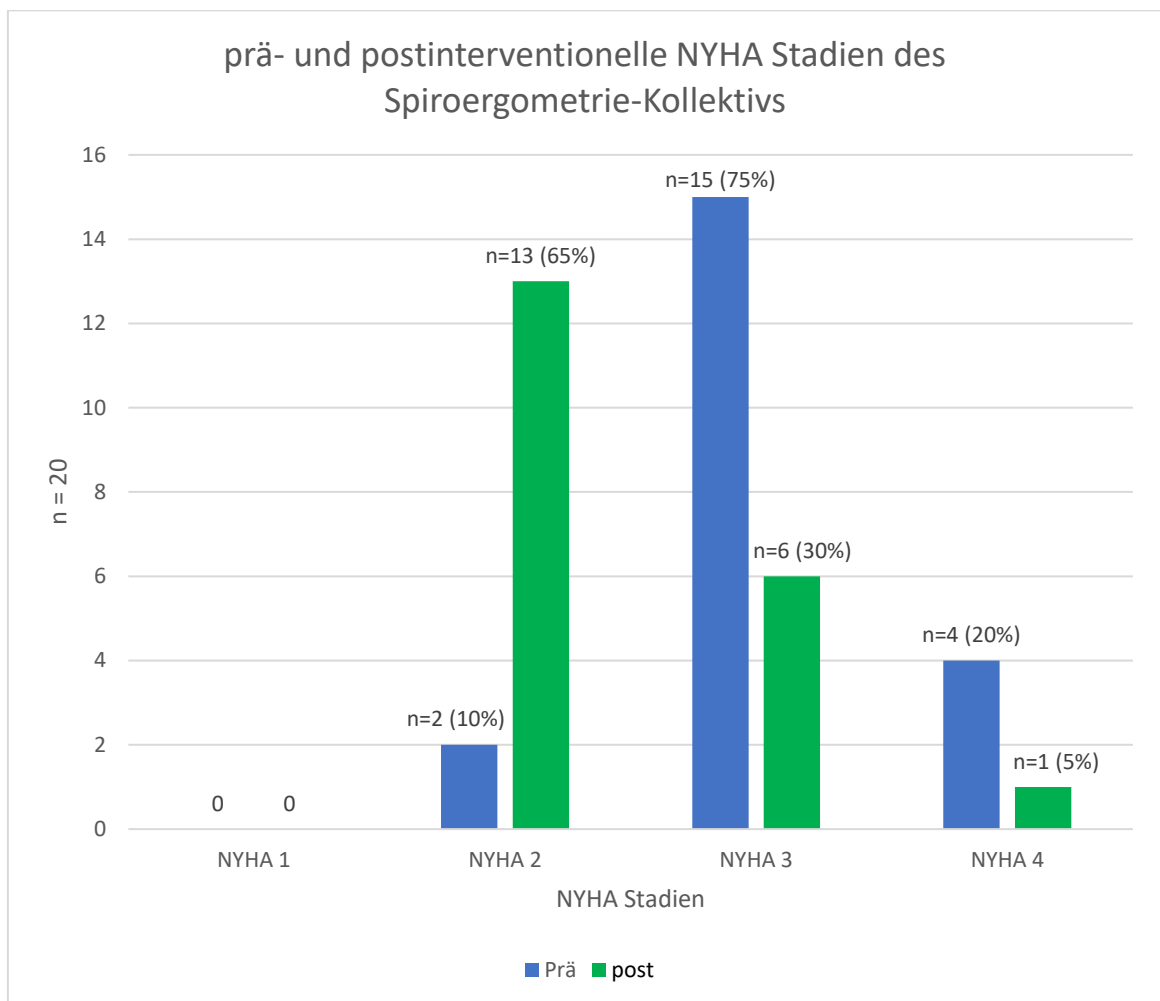


Abbildung 7: prä (blau)- und postinterventionelle (grün) NYHA Stadien des Spiroergometrie-Kollektivs im Patientenkollektiv von 11/2016 bis 05/2018 der monozentrischen Studie an der Universität Ulm (NYHA=New York Heart Association)

3.3 Präinterventionelle Spiroergometrie Ergebnisse

Die durchschnittliche präinterventionelle Belastungsfähigkeit betrug $42,1 \pm 18,6$ Watt. Im alters- und geschlechtsspezifischen Vergleich ergab sich durchschnittlich eine maximale Belastbarkeit von $59 \pm 30,4$ % vom Soll. Als Zeichen der Herzinsuffizienz zeigte sich eine stark reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max} von Soll, %) von $57,7 \pm 16,8$, sowie außerdem eine gesteigerte VE/ VCO_2 -Slope und maximale AaDO₂ von $39,3 \pm 2,8$ mmHg als Ausdruck der pulmonalen Hypertonie.

Tabelle 3: präinterventionelle Spiroergometrie Ergebnisse im des Spiroergometrie-Kollektivs des Gesamtkollektivs von 11/2016 bis 05/2018 der monozentrischen Studie an der Universität Ulm (VO_2 max = maximale Sauerstoffaufnahme, max AaDO₂ = maximale arterio-alveoläre Sauerstoffaufnahme in mmHG, VE=Ventilation, VCO_2 =Volumen des Kohlendioxids, VE/ VCO_2 Slope = Verhältnis von Ventilation die benötigt wird, um einen Liter Kohlendioxid abzuatmen)

Parameter	Mittelwert \pm Standardabweichung
Max. Belastung, Watt	$42,1 \pm 18,6$
Max. Belastung von Soll, %	$59,0 \pm 30,4$
VO_2 -max, ml/min	$771,4 \pm 143,1$
VO_2 -max von Soll, %	$57,7 \pm 16,8$
VO_2 -max/kg, ml/min/kg	$10,9 \pm 2,7$
VO_2 -max/kg von soll, %	$57,7 \pm 16,8$
Max AaDO ₂ , mmHg	$39,3 \pm 2,8$
VE/ VCO_2 -Slope	$42,2 \pm 2,8$

3.4 Postinterventionelle Spiroergometrie Ergebnisse

Postinterventionell zeigten sich folgende Werte, die in Tabelle 4 dargestellt sind:

Tabelle 4: Spiroergometrische Ergebnisse nach MitraClip im Patientenkollektiv von 11/2016 bis 05/2018 der monozentrischen Studie an der Universität Ulm (VO₂ max = maximale Sauerstoffaufnahme, max AaDO₂ = maximale arterio-alveoläre Sauerstoffaufnahme in mmHG, VE=Ventilation, VCO₂ =Volumen des Kohlendioxids, VE/VCO₂ Slope = Verhältnis von Ventilation die benötigt wird, um einen Liter Kohlendioxid abzuatmen)

Parameter	Mittelwert ± Standardabweichung
Max. Belastung, Watt	47,8 ± 25,4
Max. Belastung von Soll, %	65,5 ± 33,4
VO ₂ -max, ml/min	834,5 ± 191,2
VO ₂ -max von Soll, %	62,0 ± 17,1
VO ₂ -max/kg, ml/min/kg	11,9 ± 4,0
VO ₂ -max/kg von soll, %	62,4 ± 16,8
Max AaDO ₂ , mmHg	40,6 ± 8,4
VE/VCO ₂ -Slope	41,0 ± 9,3

3.5 Korrelation der Spiroergometrie prä- zu postinterventionell

Mittels gepaartem T-Test wurden die spiroergometrischen Parameter der Patienten, die eine Spiroergometrie prä- und postinterventionell erhielten auf ihre Signifikanz überprüft. Generell zeigte sich bei allen Parametern eine Verbesserung hin zu einer vermehrten Leistungsfähigkeit. Es ergaben sich statistisch signifikante Werte für die VO₂ max pro Watt in % vom Soll und der VO₂ max pro Kilogramm pro Watt in % vom Soll. (siehe grüne Hinterlegung in Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse des gepaarten T-Test der Spiroergometrie Kohorte mit prä- und postinterventioneller Spiroergometrie von 11/2016 bis 05/2018 der monozentrischen Studie an der Universität Ulm (VO2 max = maximale Sauerstoffaufnahme, max AaDO2 = maximale arterio-alveoläre Sauerstoffaufnahme in mmHG, VE=Ventilation, VCO2 =Volumen des Kohlendioxids, VE/VCO2 Slope = Verhältnis von Ventilation die benötigt wird um einen Liter Kohlendioxid abzuatmen, Mean = Mittelwert, SD=Standardabweichung, paired differences=Differenz der Variablen, n=Anzahl), grüne Hinterlegung =p<0,05 = signifikanter Unterschied

Pair		n	Variable 1		Variable 2		Paired differences			
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	95% CI	P ^a
Watt_max_prä	Watt_max post	10	48,00	22,3458	50,8000	26,9601	2,8000	13,8066	- 7,0766 to 12,6766	0,5373
Max_W_%_soll_prä	Max_W_%_soll post	10	60,3000	29,8591	63,7000	33,8528	3,4000	14,9086	- 7,2650 to 14,0650	0,4891
V_O2_max_Watt_prä	V_O2_max_Watt post	10	778,7000	176,1836	863,0000	191,6397	84,3000	142,5763	- 17,6930 to 186,2930	0,0943
V_O2_max_W_%_soll_prä	V_O2_max_W_%_soll post	10	54,5000	14,4933	61,4000	18,8868	6,9000	8,9001	0,5333 to 13,2667	0,0367
VO2_kg_max_Watt_prä	VO2_kg_max_Watt post	10	10,8500	3,4053	12,3000	4,2547	1,4500	2,0641	- 0,0266 to 2,9266	0,0534
Vo2_kg_max_W%soll_prä	Vo2_kg_max_W%soll post	10	54,4000	14,4391	61,9000	18,5559	7,5000	9,2165	0,9069 to 14,0931	0,0300
max_AaDo2_prä	max_AaDo2 post	10	39,6640	14,9038	41,5720	8,9941	1,9080	13,2560	- 7,5748 to 11,3908	0,6598
VE_VCO2_Slope_prä	VE_VCO2_Slope post	8	43,6375	16,8842	41,4500	9,6189	- 2,1875	13,7482	- 13,6813 to 9,3063	0,6663

3.6 Vergleich der präinterventionellen Parameter der Patientenkollektive mit und ohne Verbesserung

Die Spiroergometrie Kohorte ließ sich im Nachhinein einteilen in Patienten, die sich nach dem Einsetzen des MitraClip bezüglich ihres NYHA Stadiums verbessert oder nicht verbessert hatten. Im unabhängigen T-Test in Tabelle 6 wurden die präinterventionellen spiroergometrischen Daten der Patienten, die sich verbessert hatten, mit denen welche sich nicht verbessert hatten verglichen.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der präinterventionellen VE/VCO₂ Slope. Sie betrug im Kollektiv der sich verbesserten Patienten präinterventionell im Mittelwert $37,49 \pm 4,27$ Liter. In der Gruppe, welche sich nach MitraClip-Implantation nicht verbesserte, betrug sie präinterventionell im Mittelwert $49,49 \pm 16,69$ Liter (siehe Tabelle 6). Die maximale AaDO₂ der sich verbesserten Patienten betrug im Mittelwert $36,33 \pm 11,56$ mmHg, bei den Patienten welche sich nicht verbesserten betrug sie vor Intervention höhere Werte mit im Mittelwert $43,67 \pm 12,85$ mmHg, zeigte sich jedoch mit $p=0,2$ nicht statistisch signifikant.

Tabelle 6: unabhängiger T-Test zum Vergleich der präinterventionellen spiroergometrischen Parameter der Gruppe mit Verbesserung gegen die ohne Verbesserung im Rahmen der maximal tretbaren Wattzahl nach Eingriff, im Kollektiv von 11/2016 bis 05/2018 der monozentrischen Studie an der Universität Ulm (VO2 max = maximale Sauerstoffaufnahme, max AaDO2 = maximale arterio-alveoläre Sauerstoffaufnahme in mmHG, VE=Ventilation, VCO2 =Volumen des Kohlendioxids, VE/VCO2 Slope = Verhältnis von Ventilation die benötigt wird um einen Liter Kohlendioxid abzuatmen, Mean = Mittelwert, SD=Standardabweichung, paired differences=Differenz der Variablen, n=Anzahl), grüne Hinterlegung =p<0,05 = signifikanter Unterschied

Variable	Verbesserung_ ja=1			Verbesserung_ nein=1			Differen ce	95% CI	P ^a
	n	Mean	SD	N	Mean	SD			
Watt_max_prä	1 2	44,333 3	21,872 9	8	38,750 0	12,736 3	-5,5833	- 23,662 6 to 12,495 9	0,524 6
Max_W_%_soll_prä	1 2	66,750 0	33,229 6	8	47,375 0	22,878 2	- 19,3750	- 47,794 8 to 9,0448	0,169 2
VO2_kg__max_Watt _prä	1 2	11,091 7	3,0809	8	10,575 0	2,2436	-0,5167	-3,1876 to 2,1543	0,689 2
Vo2_kg_max_W%soll _prä	1 2	61,500 0	18,985 6	8	51,875 0	11,813 3	-9,6250	- 25,514 1 to 6,2641	0,219 3
V_O2_max_Watt_pr ä	1 2	775,58 33	140,40 17	8	765,12 50	156,59 82	- 10,4583	- 151,33 80 to 130,42 14	0,877 8
V_O2_max_W_%_soll _prä	1 2	61,583 3	18,985 4	8	51,875 0	11,813 3	-9,7083	- 25,597 3 to 6,1806	0,215 5
max_AaDo2_prä	1 2	36,332 5	11,562 7	8	43,668 8	12,851 7	7,3362	-4,2480 to 18,920 5	0,200 0
VE_VCO2_Slope_prä	1 1	37,490 9	4,2747	7	49,485 7	16,699 5	11,9948	0,9557 to 23,033 9	0,035 0

3.7 Patientenkollektiv mit Verbesserung nach MitraClip - Vergleich prä- und postinterventioneller Daten

Klinisch wurde eine Verbesserung nach MitraClip als Wechsel mindestens einer NYHA-Klasse definiert. Im gepaarten T-Test der Tabelle 7 wurden die prä- und postinterventionellen spiroergometrischen Daten dieses Kollektivs verglichen.

Es zeigt sich eine signifikante Verbesserung ($p < 0,05$) von 4 Parametern: Die $VO_2\max$ hat sich im Mittelwert um eine Differenz von $103,17 \pm 70,76$ ml/min gesteigert und ist mit einem P-Wert von 0,016 signifikant. Die $VO_2\max$ in % vom Soll hat sich ebenfalls von einem Mittelwert von $59,83 \pm 15,77$ % auf $67,83 \pm 19,61$ % erhöht, was einem Unterschied von $8,0 \pm 5,18$ % entspricht mit $p = 0,013$. Außerdem hat sich die $VO_2\max$ pro Kilogramm mit einem p-Wert von 0,0179 statistisch signifikant verbessert. Im Mittelwert wurde hier eine Differenz von $1,83 \pm 1,3$ ml/min/kg erreicht. Die $VO_2\max$ pro Kilogramm in % vom Soll mit $p = 0,013$ hat sich ebenfalls statistisch signifikant verbessert (siehe Tabelle 7).

Eine Erniedrigung der VE/ VCO_2 Slope von im Mittelwert $37,56 \pm 1,54$ Liter auf $35,56 \pm 3,94$ Liter spricht ebenfalls für eine Verbesserung- Es wird weniger Ventilation benötigt, um einen Liter CO_2 abzuatmen, dieser Vergleich zeigte sich jedoch mit $p = 0,3128$ nicht signifikant.

Tabelle 7: gepaarter T-Test der prä- und postinterventionellen Daten im Patientenkollektiv mit Verbesserung von 11/2016 bis 05/2018 der monozentrischen Studie an der Universität Ulm (VO2 max = maximale Sauerstoffaufnahme, max AaDO2 = maximale arterio-alveoläre Sauerstoffaufnahme in mmHG, VE=Ventilation, VCO2 =Volumen des Kohlendioxids, VE/VCO2 Slope = Verhältnis von Ventilation die benötigt wird um einen Liter Kohlendioxid abzuatmen Mean = Mittelwert, SD=Standardabweichung, paired differences=Differenz der Variablen, n=Anzahl), grüne Hinterlegung =p<0,05 = signifikanter Unterschied

Pair		n	Variable 1 ^a		Variable 2 ^a		Paired differences			
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	95% CI	P ^b
Watt_max_prä	Watt_max post	6	58,00 00	22,30 69	61,83 33	30,16 23	3,833 3	12,1 724	- 8,940 8 to 16,60 75	0,4 753
Max_W_%_soll _prä	Max_W_%_soll post	6	73,66 67	29,54 09	78,16 67	36,32 31	4,500 0	15,4 887	- 11,75 44 to 20,75 44	0,5 085
V_O2_max_Watt _prä	V_O2_max_Watt post	6	837,8 333	176,7 398	941,0 000	206,0 767	103,1 667	70,7 599	28,90 87 to 177,4 247	0,0 160
V_O2_max_W_%_soll _prä	V_O2_max_W_%_soll post	6	59,83 33	15,76 60	67,83 33	19,61 04	8,000 0	5,17 69	2,567 2 to 13,43 28	0,0 128
VO2_kg_max_Watt _prä	VO2_kg_max_Watt post	6	12,00 00	3,907 4	13,83 33	4,929 4	1,833 3	1,29 56	0,473 6 to 3,193 0	0,0 179
Vo2_kg_max_W_%_soll _prä	Vo2_kg_max_W_%_soll post	6	59,66 67	15,74 38	67,83 33	19,61 04	8,166 7	5,30 72	2,597 1 to 13,73 63	0,0 130
max_AaDo2_prä	max_AaDo2 post	6	36,07 67	13,34 67	37,35 67	7,898 7	1,280 0	9,36 44	- 8,547 4 to 11,10 74	0,7 514
VE_VCO2_Slope _prä	VE_VCO2_Slope post	5	37,56 00	1,543 7	35,56 00	3,946 3	- 2,000 0	3,87 56	- 6,812 1 to 2,812 1	0,3 128

3.8 Patientenkollektiv ohne Verbesserung nach MitraClip – Vergleich prä- und postinterventioneller Daten

Im gepaarten T-Test der Patienten, welche sich bezüglich der NYHA Stadien postinterventionell nicht verbessert haben, ergaben sich im Vergleich der prä- und postinterventionellen Parameter keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 8)

Tabelle 8: gepaarter T-Test der prä- und postinterventionellen spiroergometrischen Parameter des Patientenkollektivs ohne Verbesserung nach Eingriff im Zeitraum von 11/2016 bis 05/2018 der monozentrischen Studie an der Universität Ulm (V02 max = maximale Sauerstoffaufnahme, max AaDO2 = maximale arterio-alveoläre Sauerstoffaufnahme in mmHG, VE=Ventilation, VCO2 =Volumen des Kohlendioxids, VE/VCO2 Slope = Verhältnis von Ventilation die benötigt wird um einen Liter Kohlendioxid abzuatmen Mean = Mittelwert, SD=Standardabweichung, paired differences=Differenz der Variablen, n=Anzahl,)

Pair		n	Variable 1 ^a		Variable 2 ^a		Paired differences			
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	95% CI	P ^b
Watt_max_prä	Watt_max post	4	33,00 00	12,98 72	34,25 00	7,45 54	1,25 00	17,87 69	- 27,19 61 to 29,69 61	0,8 976
Max_W_%_soll_prä	Max_W_%_soll post	4	40,25 00	18,08 08	42,00 00	13,8 804	1,75 00	16,15 29	- 23,95 29 to 27,45 29	0,8 424
V_O2_max_Watt_prä	V_O2_max_Watt post	4	690,0 000	153,5 470	746,0 000	94,7 523	56,0 000	225,5 201	- 302,8 529 to 414,8 529	0,6 536
V_O2_max_W_%_soll_prä	V_O2_max_W_%_soll post	4	46,50 00	8,582 9	51,75 00	14,9 081	5,25 00	13,67 17	- 16,50 48 to 27,00 48	0,4 984
VO2_kg_max_Watt_prä	VO2_kg_max_Watt post	4	9,125 0	1,652 0	10,00 00	1,43 29	0,87 50	3,041 2	- 3,964 3 to 5,714 3	0,6 053
Vo2_kg_max_W_%soll_prä	Vo2_kg_max_W_%soll post	4	46,50 00	8,582 9	53,00 00	14,6 969	6,50 00	14,34 11	- 16,31 99 to 29,31 99	0,4 315
max_AaDo2_prä	max_AaDo2 post	4	45,04 50	17,46 81	47,89 50	7,06 06	2,85 00	19,46 90	- 28,12 95 to 33,82 95	0,7 888
VE_VCO2_Slope_prä	VE_VCO2_Slope post	3	53,76 67	27,32 70	51,26 67	7,83 60	- 2,50 00	25,12 51	- 64,91 42 to 59,91 42	0,8 790

3.9 Prädiktoren für Verbesserung in der Spiroergometrie

Der VE/VCO₂ Slope zeigte sich in der Gegenüberstellung der präinterventionellen Parameter zu einer Verbesserung nach MitraClip als signifikanter Parameter mit $p < 0,035$ (siehe Tabelle 6). Um die präinterventionelle Aussagekraft im Sinne eines Prädiktors zu evaluieren, wird der VE/VO₂ Slope in der ROC (Receiver Operating Characteristics) Kurve in Abbildung 8 dargestellt.

Es zeigt sich eine AUC (Area under the curve) von 0,818 (signifikant mit $p = 0,002$) und somit einen Wert näher gegen 1 als 0,5 liegend, was den Parameter als Prädiktor darstellt. Der beste Wert gegen 1 wird von dem assoziierten Parameter VE/VCO₂ Slope = 38 Liter erreicht.

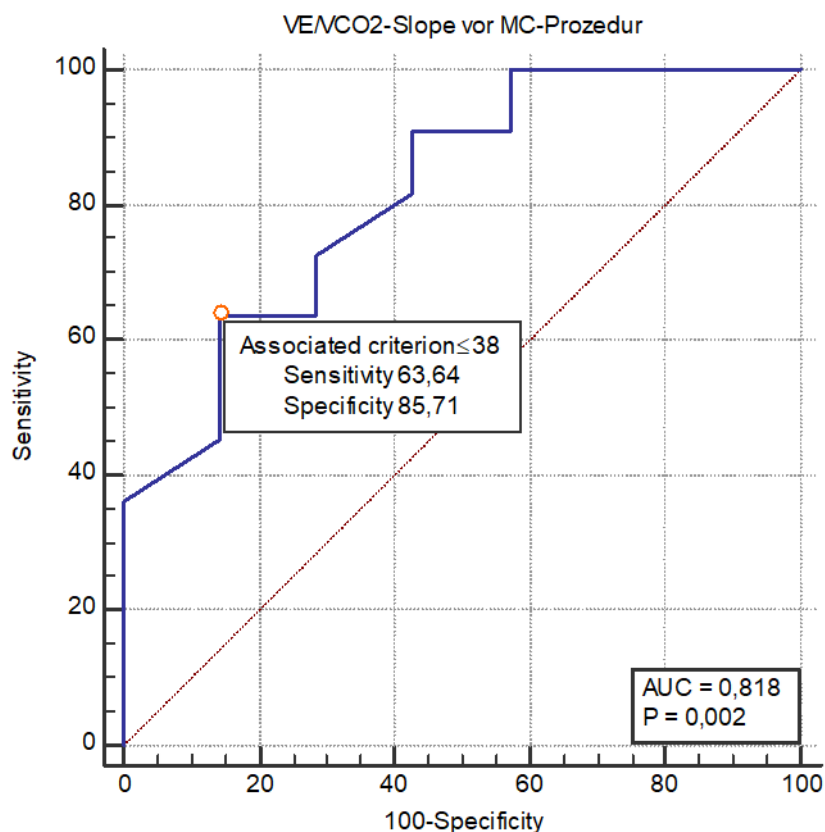


Abbildung 8: ROC (Receiver Operating Characteristics) Kurve des VE/VCO₂ Slope vor MitraClip Prozedur im Zeitraum von 11/2016 bis 05/2018 der monozentrischen Studie an der Universität Ulm (Sensitivity=Sensitivität; Specificity-Spezifität; AUC=Area under the curve; P=Signifikanzniveau; Associated criterion= assoziiertes Kriterium)

4 Diskussion

Zusammenfassend zeigte sich erstens, dass die klinische Verbesserung von Patienten nach erfolgreicher MitraClip-Prozedur in spiroergometrischen Parametern nachvollzogen werden konnte. Zweitens zeigte sich, dass sich bei ausbleibender klinischer Verbesserung auch keine Verbesserung in der Spiroergometrie einstellte. Des Weiteren zeigten sich bei Patienten, welche sich klinisch wie auch spiroergometrisch nicht verbesserten, Parameter der fixierten und fortgeschrittenen pulmonalen Hypertonie als prädiktiv für das Therapieversagen.

Im Zuge unserer demografischen Bevölkerungsentwicklung wird die Mitralklappeninsuffizienz als eine Erkrankung des hohen Lebensalters weiterhin an Bedeutung gewinnen. Die Lebensqualität der Patienten leidet sehr unter den Einschränkungen, die sie im Rahmen ihrer Erkrankungen im alltäglichen Leben erfahren. Da ein hochbetagtes multimorbides Patientengut aber oft nicht mehr einer Operation zugeführt werden kann, entwickelt sich die Forschung hin zu minimalinvasiveren Methoden. Als 2008 der MitraClip zugelassen wurde und eine hohe prozedurale Sicherheit nachgewiesen werden konnte, wurden viele Studien zur weiteren Evaluation durchgeführt. In zahlreichen Studien konnte die Verbesserung der Leistungsfähigkeit und die Abnahme von Symptomen im Rahmen der Herzinsuffizienz gezeigt werden. Allerdings wurden und werden in den meisten Studien eher „weiche“ Studienendpunkte zur Messung des Behandlungserfolges angelegt. Zum Beispiel die der visuell erfassten Veränderung der Mitralinsuffizienz in der Echokardiographie oder der subjektiven Beurteilung mit NYHA-Stadien durch den Patienten/ behandelten Arzt.

EVEREST steht für „Endovascular Valvular Edge-to-Edge Repair Study“, und war die erste Studie zur Mitra-Clip Intervention, welche 2003 bei Patienten mit einer MI mit Schweregrad 3 und 4 durchgeführt wurde. Aufgrund der guten Ergebnisse, startete noch im Jahr 2005 die darauffolgende, groß angelegte und randomisierte Studie EVEREST II. In dieser Studie wurde der MitraClip gegen die operativen Varianten mittels Mitralklappenrekonstruktion beziehungsweise dem operativen

Mitralklappenersatz verglichen. In weiteren Subgruppenanalysen stellte sich heraus, dass Patienten höheren Alters (>70 Jahre) und mit sekundärer MI, sowie linksventrikulärer Dysfunktion stark von der weniger invasiven MitraClip Intervention profitierten.

Da das Patientenkollektiv in den EVEREST-Studien noch sehr selektiert und vorsichtig ausgewählt war, wurden die Kriterien für das Patientengut in beiden Studien mehr an die reale Population angepasst und das Kollektiv breiter etabliert. 2013 wurde in der TRAMI-Studie evaluiert, dass in Deutschland vor allem Patienten mit sekundärer Mitralinsuffizienz behandelt wurden und ein großer Anteil eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion aufwies [29, 35]. Trotz der Erfolge der kathetergestützten Mitralklappenreparatur musste jedoch festgestellt werden, dass nicht alle Patienten mit hochgradiger MI gleichermaßen von diesem Verfahren profitieren. Bisher wurde nur wenig evaluiert, welche Patienten profitieren werden. Somit besteht weiterhin die Notwendigkeit einer objektiven Beurteilung des Behandlungserfolgs. Es besteht dadurch die Hoffnung, dass die Patientenauswahl vor MitraClip weiter verbessert werden kann. Gegenstand der Forschung ist es daher, die Patientenauswahl weiterhin zu verbessern und unter anderem, Prädiktoren für ein positives Ansprechen nach MitraClip-Prozedur zu finden.

Ziel dieses Forschungsprojektes war es den Nutzen des MitraClip weiter zu erforschen und mit einer objektivierbaren Untersuchung wie der Spiroergometrie zu evaluieren. Die Spiroergometrie wurde als Untersuchung ausgewählt, weil hinsichtlich dieses diagnostischen Mittels bezüglich des MitraClip bisher kaum Datenlage vorhanden ist. Die Spiroergometrie ist jedoch der Goldstandard zur Untersuchung der kardialen, pulmonalen und muskulären Leistungsfähigkeit und vor allem im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik mit besonderer Aussagekraft verbunden. Bei richtiger Durchführung und Mitarbeit waren objektivierbare Parameter der Leistungsfähigkeit zu erwarten.

Die Spiroergometrie stellt zwar eine Belastungsuntersuchung und somit fordernde Untersuchung für die Patienten dar, die strengen Ein- und Ausschlusskriterien, sowie harten Abbruchkriterien gewährleisten jedoch die große Sicherheit der Untersuchung. Eine weniger körperlich belastende Möglichkeit wie die Echokardiographie stellt ein wichtiges nicht-invasives Diagnostiktool dar, hier gibt es schon seit Beginn der Einführung des MitraClip große Studienlagen, sie sagt jedoch nichts über die tatsächliche

Leistungsfähigkeit der untersuchten Person aus und ist somit kein Spiegel der Lebensqualität des Patienten. Der 6 Minuten-Gehtest ist ebenfalls eine Möglichkeit, über die maximale Gehstrecke in 6 Minuten Schlüsse aus der Leistungs-/Belastungsfähigkeit zu ziehen. Jedoch gibt es beim 6 Minuten Gehtest zahlreiche Gründe im multimorbiden Patientenkollektiv, nicht selbstständig laufen zu können. Außerdem resultiert am Ende nur die Gehstrecke, die Spiroergometrie ermöglicht im Gegensatz dazu die Möglichkeit zahlreiche Parameter, sowie vor allem den Gasaustausch, genauestens darzustellen. Eine parallele Durchführung des 6 Minuten Gehtest und der Spiroergometrie an einem Tag war nicht durchführbar, da zwei Belastungstest in kurzer Zeit, zu verfälschten Ergebnissen führen würden.

Die Anwendung der NYHA- Stadien wurde ausgewählt, da sie das klassische klinische Tool zur Evaluation der klinischen Verbesserung des Patienten darstellt, welches in Vergleich zur Spiroergometrie gesetzt werden sollte. Trotz ihrer Subjektivität ist die NYHA-Einteilung in der Lage, eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten widerzuspiegeln.

In dieser Studie konnte zunächst in den NYHA-Betrachtungen eine deutliche Verbesserung der postinterventionellen NYHA-Stadien gezeigt werden. Dominierte präinterventionell im Spiroergometrie Kollektiv noch das NYHA-Stadium 3 mit 70% (siehe Abbildung 3), so zeigte sich postinterventionell das Stadium 2 mit 65% (Abbildung 5) als Mehrheit. Dies verdeutlicht die Steigerung der Lebensqualität der Patienten durch eine höhere subjektiv empfundene Belastbarkeit nach Intervention.

Präinterventionell zeigten die Ergebnisse der Spiroergometrie deutliche Einschränkungen der Leistungsfähigkeit und Sauerstoffaufnahme auf. Bezüglich der Wattzahl wurden im Mittelwert nur $59 \pm 30,4$ % vom Sollwert erreicht. Ähnlich gestaltete es sich mit der VO_2 max, sie erreicht im Mittelwert nur $57,7 \pm 16,8$ % vom Soll.

Die VO_2 max pro kg stellt in der Herzinsuffizienztherapie einen wichtigen prognostischen Marker dar. Besonders anzumerken ist, dass Werte von <12 ml/min/kg eine Indikation zur Herztransplantation darstellen [17]. Unser Kollektiv stellte sich mit einer VO_2 max pro kg von im Mittelwert $10,9 \pm 2,7$ ml/min/kg dar. Diese Werte unterstreichen die schlechte präinterventionelle Verfassung des Patientenkollektivs dieser Studie.

Im Vergleich der prä- und postinterventionellen Parameter der gesamten Spiroergometriekohorte zeigten sich die Verbesserung der VO₂ max in % vom Soll und die VO₂ max pro kg in % vom Soll signifikant. Die VO₂ pro kg zeigte sich mit $p=0,0534$ nicht statistisch signifikant, legte jedoch eine Verbesserung von im Mittelwert $10,85 \pm 3,4$ ml/min/kg auf $12,3 \pm 4,3$ ml/min/kg zu.

In Zusammenschau lässt sich daraus schließen, dass sich die maximale Belastbarkeit und maximale Sauerstoffaufnahme im gesamten Kollektiv postinterventionell signifikant verbessert hat.

Durch weitere Differenzierung konnte gezeigt werden, dass das Patientenkollektiv mit postinterventioneller klinischer Verbesserung (=verbessertes NYHA-Stadium) sich auch bezüglich der spiroergometrischen Parameter signifikant verbesserte. Das Patientenkollektiv ohne klinische Verbesserung bezüglich ihres NYHA-Stadiums, zeigte sich hinsichtlich keines Parameters in der Spiroergometrie signifikant verbessert.

Die NYHA-Stadien sind ein im klinischen Alltag standardmäßig verwendetes Tool, welches jedoch in der Literatur aufgrund ihrer Subjektivität stark kritisiert wird. Die Befunde dieser Studie zeigen, dass eine Korrelation zwischen den subjektiven NYHA-Stadien und der objektivierbaren Spiroergometrie besteht und unterstreichen damit den Benefit der weiteren klinischen Anwendung. Der bisher geübten Kritik der Subjektivität konnte hier mit einer Korrelation mit den objektivierbaren diagnostischen Parametern der Spiroergometrie entgegnet werden. Diese Ergebnisse decken sich mit denen, welche mittels NYHA-Stadien Bestimmung in der EVEREST-Studie bislang gezeigt werden konnten, die EVEREST-Studien wendeten als diagnostisches Mittel hier die NYHA-Stadien sowie die Echokardiographie an. Es stellte sich heraus, dass Patienten höheren Alters (>70 Jahre) und mit sekundärer MI, sowie linksventrikulärer Dysfunktion stark von der weniger invasiven MitraClip Intervention profitierten. In Bezug auf diese Studien zeigt sich, wie bedeutend die weitere präinterventionelle Evaluation durch die Spiroergometrie für das Outcome beim multimorbiden Patientengut, besonderes mit sekundärer Ätiologie einzuordnen ist. [10, 11, 19, 23].

In der Gegenüberstellung beider Kollektive (mit und ohne NYHA Verbesserung) anhand ihrer präinterventionellen Spiroergometrien, zeigte der VE/VCO₂ Slope einen Unterschied mit Signifikanz ($p<0,035$). Er stellt den Parameter für das Totraumvolumen und die alveoläre

Ventilation dar. Erhöhte Werte zeigen an, dass mehr Liter an Ventilation benötigt werden, um einen Liter CO₂ abzuatmen. Das bedeutet, dass zwar eine Belüftung, jedoch ohne suffiziente Durchblutung stattfindet. Dies wird als Resultat der pulmonalen Hypertonie gewertet. Patienten mit postinterventioneller klinischer Verbesserung wiesen präinterventionell im Mittelwert deutlich niedrigere Werte des VE/VCO₂ Slope auf (MW=37,49 ±4,27 Liter) als Patienten ohne postinterventionelle Verbesserung (MW=49,48 ±16,7 Liter). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die pulmonale Hypertonie, gespiegelt durch den VE/VCO₂ Slope, einen prädiktiven Faktor darstellt, der das Patientenkollektiv hinsichtlich seiner späteren klinischen Verbesserung trennen kann.

Es ist deshalb anzunehmen, dass Patienten mit bereits stark ausgeprägter pulmonaler Hypertonie und hohen VE/VCO₂ Slope Werten, postinterventionell keine klinische Verbesserung erfahren.

In der genaueren Analyse bezüglich des VE/VCO₂ Slope als Prädiktor zeigte sich anhand der ROC-Kurve eine AUC (Area under the curve) von 0,818 (signifikant mit p=0,002). Den Schwellenwert als Prädiktor stellt das assoziierte Kriterium der Kurve mit einem VE/VCO₂ Slope = 38 Liter dar. Das bedeutet, es werden an diesem Punkt 38 Liter Ventilation benötigt um 1 Liter CO₂ abzuatmen. Dieser Befund zeigt, dass ab einem VE/VCO₂ mit einem Wert von über 38 Liter, die Wahrscheinlichkeit auf eine klinische Verbesserung nach Mitra Clip sinkt.

Ein weiterer Indikator für die Ausprägung der pulmonalen Hypertonie ist die AaDO₂. Sie zeigte sich im Vergleich der präinterventionellen Spiroergometrie von den Kollektiven mit und ohne postinterventionelle klinische Verbesserung zwar nicht als signifikant (p=0,2), jedoch betrug sie beim Kollektiv mit klinischer Verbesserung niedrigere Werte (MW=36,33 mmHg ±11,56 mmHg) als im Kollektiv ohne klinische Verbesserung (MW=49,49 mmHg ±11,99 mmHg). Hohe Werte werden als erhöhte Diffusionsstrecke gewertet. Das bedeutet, eine hohe AaDO₂ zeigt eine erhöhte Diffusionsstrecke und somit einen vorangeschrittenen bindegewebigen Umbau der Alveolen im Rahmen einer stärkeren Ausprägung der PH auf.

Es ist deshalb anzunehmen, dass ab einem präinterventionell ausgeprägten Grad der pulmonalen Hypertonie, die durch den VE/VCO₂ Slope und die AaDO₂ in der Spiroergometrie repräsentiert wird, die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verbesserung stark abnimmt. Somit stellt der VE/VCO₂

Slope einen prädiktiven Parameter vor MitraClip Intervention dar, der erstmalig aufgezeigt werden konnte. Im Vergleich mit Studien, welche sich ebenfalls mit prädiktiven Parametern beschäftigten, konnte im TRAMI-Register nach 1-Jahres-Follow Up 2013 festgestellt werden, dass die 1-Jahres Mortalität 20,3 % betrug. Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität waren hier das NYHA Stadium 4, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von <30% und weitere Faktoren- nachzulesen in Puls, Lubos et al 2016 [29]. Keßler, Seeger et al. konnten feststellen, dass Prädiktoren für eine erhöhte Rate an Rehospitalisierungen aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Troponin T und das präprozedurale NYHA-Stadium waren [16]. Zusammengefasst konnte gezeigt werden, dass sich, um die wichtigsten Parameter zu nennen, die Mortalität, die Rehospitalisierungsrate und NYHA-Stadien durch Intervention deutlich verbessern lassen, und Parameter wie das NYHA-Stadium vor Intervention, die linksventrikuläre Funktion, ischämische Ätiologie, Troponin T und viele weitere Werte, prädiktiv für das Outcome sind [7, 12, 16]. Im Vergleich mit unserer Studie lässt sich mit dem VE/VCO₂ Slope als prädiktiven Parameter ein neuer Parameter aufzeigen, welcher im Vorhinein hilft zu selektieren, welcher Patient mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von der MitraClip-Prozedur profitieren wird.

Im Vergleich zur Literatur gibt es zahlreiche Studien die den prognostischen Wert der Atemeffizienz (VE/VCO₂) bei herzinsuffizienten Patienten bereits untersucht haben. Sie zeigen den hochsignifikanten Zusammenhang zwischen Ventilationsänderung und Ausprägung der Herzinsuffizienz. Sie stellt unter anderem einen Prognoseindex bei der Mortalitätsbeurteilung dar. Werte mit einem erhöhten VE/VCO₂ Slope von > 34 Liter weisen signifikant auf eine eingeschränkte Prognose bei Herzinsuffizienz hin [2, 34]. Die Ergebnisse dieser Studie liegen somit bezüglich dem VE/VCO₂ Slope und einem Trennwert von 38 Litern ebenfalls im kritischen Bereich, der schon für herzinsuffiziente Patienten in Studien dargestellt wurde. Vergleichbare Studien zu Ventilationsäquivalenten im Rahmen des MitraClip liegen aktuell nicht vor.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang die postinterventionelle Betrachtung der Spiroergometrie bezüglich VE/VCO₂ Slope und AaDO₂. Wie bereits erwähnt, verbesserte sich die maximale Belastbarkeit und Sauerstoffaufnahme im Kollektiv mit klinischer Verbesserung signifikant. Allerdings fand keine signifikante Verbesserung des VE/VCO₂ Slope und

AaDO₂ statt. Diese Werte repräsentieren zusammen die Ausprägung der pulmonalen Hypertonie in der Spiroergometrie. Somit hat sich die pulmonale Hypertonie, die zwar bezüglich dem VE/VCO₂ als Trennwert für das klinische Outcome fungieren kann, durch die Spiroergometrie im Nachhinein nicht verbessert. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich eine bereits fixierte pulmonale Hypertonie auch durch MitraClip-Implantation nicht mehr zurückbilden kann.

Studien über die spiroergometrischen Parameter VE/VCO₂ Slope, AaDO₂ und pulmonaler Hypertonie als Faktoren bezüglich des Outcomes nach MitraClip lassen sich in der Literatur bisher keine finden. Lediglich die erhöhte Mortalität bei vorbestehender pulmonaler Hypertonie als Risikofaktor im Rahmen des Eingriffs wurde mehrfach untersucht [1, 35]. Laut Studienlage besteht ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach MitraClip, wenn bereits ein pulmonaler Hypertonus vorhanden ist. Ebenfalls besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit aufgrund einer Herzinsuffizienz wieder hospitalisiert werden zu müssen. Jedoch zeigen die Ergebnisse von Tigges et al [35], dass trotz hoher sPAP und der erhöhten Mortalität, die Anwendung des MitraClip auch in fortgeschritteneren Stadien den Patienten schlussendlich Benefit erbringt. Bei frühzeitigem Ansatz bestehe außerdem die Möglichkeit die PH zu verhindern und bessere Ergebnisse zu erzielen [5, 20].

Die Zusammenschau der Ergebnisse zeigt, dass die Patienten in der Mehrheit klinisch vom MitraClip profitieren. Nachweise hierfür konnten nicht nur mittels NYHA-Stadien, sondern auch mittels Spiroergometrie erbracht werden. Außerdem konnte eine Korrelation von NYHA-Stadien und Spiroergometrie Ergebnissen hergestellt werden.

Sie legt außerdem nahe, dass die Ausprägung der präinterventionellen pulmonale Hypertonie einen wichtigen Faktor zum klinischen Outcome nach MitraClip Intervention darstellt. Da das Patientenkollektiv sich in dieser Studie sehr klein darstellt, sind hier noch weitere großangelegte Studien nötig, um eine allgemeine Gültigkeit zu evaluieren. Jedoch weisen die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass sich die weitere Forschung und Anwendung der Spiroergometrie in Bezug auf die MitraClip Intervention als vorteilhafte Diagnostik herausstellen kann.

Falls sich die Ergebnisse dieser Studie weiterhin bestätigen, könnte man mit der Spiroergometrie das Patientengut für den MitraClip in Zukunft noch

besser selektieren, indem man die Ausprägung der pulmonalen Hypertonie mittels VE/VCO₂ Slope und gegebenenfalls AaDO₂ als Anhalt für die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verbesserung nutzt - und gegebenenfalls schon vor höhergradiger Ausprägung der PH behandelt, wenn noch ein reversibles Stadium vorliegt. Die Ausprägung der pulmonalen Hypertonie selbst ließ sich aber in dieser Studie durch den Eingriff nicht verbessern.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Spiroergometrie ein sehr gutes objektivierbares diagnostisches Mittel für die Leistungsfähigkeit und somit auch Lebensqualität der Patienten darstellt. Außerdem wäre es möglich, nach weiterer Forschung in diesem Bereich, bei Patienten mit stark ausgeprägter pulmonaler Hypertonie einen Eingriff mit geringer Wahrscheinlichkeit eines klinischen Benefits zu vermeiden oder vor starker Ausprägung der PH zu intervenieren und somit das Patientengut besser selektieren zu können und die Effizienz des MitraClip weiter zu steigern.

4.1 Limitationen

Die Studienkohorte dieses Forschungsprojektes stellt sich schlussendlich mit 33 eingeschlossenen Patienten klein dar.

Dadurch, dass die Patienten, welche vom Heart Team der MitraClip Implantation zugewiesen wurden, ein multimorbides Patientengut hohen Alters, mit Einschränkungen ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit in Hinsicht auf alltägliche Belastungen darstellten, gestaltete es sich schwierig die Patienten von der Teilnahme an einem zusätzlichen ‚Belastungstest‘ zu überzeugen. Auch war es aufgrund von extrakardialen Komorbiditäten, wie Einschränkungen des Bewegungsapparats, Gleichgewichtsproblemen und vielen weiteren, einigen Patienten nicht möglich auf einem sitzenden Fahrradergometer gegen Widerstand zu treten und sich auszubelasten. Des Weiteren wird die Spiroergometrie trotz ihrer großen Aussagekraft aus verschiedenen Gründen (z. B. Aufwand, Budget, Expertise) im klinischen Alltag doch meistens nur selten durchgeführt [3] und ist keine standardmäßige Untersuchung vor Implantation des Mitra Clips. Für die Studie zeigte sich der klinisch dicht getaktete Alltag deshalb als Hürde die umfangreiche Untersuchung im kurzen präinterventionellen Zeitraum und in der postinterventionellen ambulanten Nachsorge für Studienzwecke erfolgreich zu integrieren.

5 Zusammenfassung

Bei der Mitralklappeninsuffizienz wird mit zunehmendem Alter ein progredienter Anstieg der Prävalenz beobachtet. Den bisherigen Behandlungsstandard bei hochgradiger symptomatischer MI stellt die herzchirurgische Operation dar. Da jedoch einem Großteil des multimorbiden Patientenguts eine große herzchirurgische Operation oftmals nicht mehr zumutbar ist, wurde die perkutane minimalinvasive MitraClip-Implantation im Rahmen eines Herzkatheters entwickelt und aufgrund der erfolgreichen EVEREST-Studien 2008 zugelassen.

Die Spiroergometrie ist die umfangreichste Untersuchung zur Diagnostik der globalen kardialen, pulmonalen und muskulären Leistungsfähigkeit. Aufgrund verschiedener Gründe (Aufwand, Budget, Expertise) ist sie bisher jedoch keine Standarduntersuchung vor MitraClip Implantation.

Die Stadieneinteilung der New York Heart Association (kurz NYHA) stellt in vielen Studien den wichtigsten Endpunkt dar. Jedoch sind sie ein ‚weiches‘ Kriterium, da sie wenig objektivierbar und subjektiv vom Empfinden des Patienten und Untersuchers abhängig sind. Der Benefit der MitraClip Prozedur konnte in vielen Studien erfolgreich aufgezeigt werden. Es profitieren jedoch nicht alle Patienten gleichermaßen und es ist bisher Gegenstand der Forschung, zu evaluieren von welchen Parametern eine klinische Verbesserung abhängig ist.

In dieser Studie wurde eine prospektive Untersuchung des objektivierbaren Nutzens des MitraClip Prozedur mittels prä- und postinterventioneller Spiroergometrie und Bestimmung der NYHA-Stadien durchgeführt. Es wurden insgesamt 33 Patienten am Universitätsklinikum Ulm eingeschlossen, die nach Entscheidung durch das Heart Team der MitraClip Implantation zugeführt wurden.

Zunächst konnte bezüglich NYHA-Stadien eine deutliche Verbesserung gezeigt werden. Postinterventionell dominierte das Stadium 2, präinterventionell betrug das dominierende Stadium zuvor noch NYHA-Stadium 3.

In der Spiroergometrie war die präinterventionelle deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit und Sauerstoffaufnahme auffallend.

Postinterventionell verbesserten sich die maximale Belastbarkeit und Sauerstoffaufnahme signifikant, nicht jedoch die Parameter der pulmonalen Hypertonie.

Patienten mit klinischer Verbesserung (=postinterventionell verbessertes NYHA-Stadium) verbesserten sich auch bezüglich ihrer spiroergometrischen Parameter. Patienten ohne klinische Verbesserung zeigten hier keine Verbesserung der spiroergometrischen Parameter auf. Hierdurch wurde die Korrelation der NYHA-Stadien mit der Spiroergometrie aufgezeigt.

Im T-Test der Kollektive mittels präinterventioneller Spiroergometrie-Auswertung hinsichtlich ihrer späteren klinischen Verbesserung, stellt sich der Quotient aus Ventilations- und CO₂ Volumen (VE/VCO₂ Slope) als signifikanter Parameter heraus. Er stellt dar, wieviel Liter Ventilation benötigt werden, um einen Liter CO₂ abzuatmen und ist ein Parameter für die Ausprägung der bereits bestehenden pulmonalen Hypertonie. Die Werte des VE/VCO₂ Slope waren im Kollektiv mit klinischer Verbesserung präinterventionell deutlich niedriger als die des Kollektivs ohne klinische Verbesserung. Daraus lässt sich schließen, dass es zu keiner klinischen Verbesserung kommt, sofern schon eine ausgeprägte pulmonale Hypertonie vorliegt. In der Darstellung des VE/VCO₂ Slope mittels Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve, zeigte er sich außerdem als signifikanter Prädiktor.

In Zusammenschau aller Ergebnisse, ließ sich zeigen, dass die Spiroergometrie als objektivierbare Untersuchung zur Beurteilung des kardiovaskulären Status im Rahmen des MitraClip geeignet ist, und die klinische Verbesserung mittels NYHA-Stadien mit den objektivierbaren Daten der Spiroergometrie korrelieren. Außerdem konnte die Wirksamkeit des Eingriffs durch die postinterventionell gesteigerte Belastbarkeit und Sauerstoffaufnahme unterstrichen werden. Es wurde der VE/VCO₂ Slope als Prädiktor für die klinische Verbesserung herausgearbeitet. Es ist anzunehmen, dass ab einem stark ausgeprägten Grad der pulmonalen Hypertonie, die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verbesserung stark abnimmt.

Da sich das Patientenkollektiv dieser Studie klein darstellt, sollte es Teil weiterer Studien sein, die Spiroergometrie und ihre Aussagekraft als Prädiktor vor MitraClip weiterhin zu untersuchen, um somit in Zukunft eine verbesserte Selektion der Patienten vorantreiben zu können.

6 Literatur

1. 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, Association of Pulmonary Hypertension with Clinical Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair. *JAMA Cardiology*, 5, 47–56 (2020)
2. Arena R, Humphrey R, Peberdy M A, Prognostic ability of VE/VCO₂ slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 10, 463–468 (2003)
3. Baldus S, Kuck K H, Rudolph V, Nef H, Eggebrecht H, Boekstegers P, Wöhrle J, Ince H, Möllmann H, Stellbrink C, Hausleiter J, v. Bardeleben S, Kelm M, Elsässer A, Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe*, 12, 128–144 (2018)
4. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, Bardeleben R S von, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck K H, Rudolph V, Schäfer U, Schillinger W, Wunderlich N, Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Kardiologe*, 7, 91–104 (2013)
5. Braun D, Orban M, Tittus J, Näbauer M, Hagl C, Massberg S, Hausleiter J, Interventionelle Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip®-Verfahren. Patientenauswahlkriterien. *Herz*, 38, 467–473 (2013)
6. Buck T, Plicht B, Erbel R, Aktuelle Empfehlungen zur echokardiographischen Schweregradbeurteilung der Mitralklappeninsuffizienz. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*, 31, 30–37 (2006)
7. Capodanno D, Adamo M, Barbanti M, Giannini C, Laudisa M L, Cannata S, Curello S, Immè S, Maffeo D, Bedogni F, Petronio A S, Etori F, Tamburino C, Grasso C, Predictors of clinical outcomes after edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. *American heart journal*, 170, 187–195 (2015)

8. Dal-Bianco J P, Beaudoin J, Handschumacher M D, Levine R, A Basic mechanisms of mitral regurgitation. *The Canadian journal of cardiology*, 30, 971–981 (2014)
9. Enriquez-Sarano M, Akins C W, Vahanian A, Mitral regurgitation. *Lancet*, 373, 1382–1394 (2009)
10. Feldman T, Wasserman H S, Herrmann H C, Gray W, Block P C, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn T A, Condado J A, Foster E, Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 46, 2134–2140 (2005)
11. Feldman T, M.D. Foster E, M.D. Glower D D, M.D. Kar S, M.D. Rinaldi M J, M.D. Fail P S, M.D. Smalling R W, M.D. Ph.D. Siegel R, M.D. Rose G A, M.D. Engeron E, M.D. Loghin C, M.D. Trento A, M.D. Skipper E R, M.D. Fudge T, M.D. Letsou G V, M.D. Massaro J M, Ph.D. and Mauri L, M.D. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *The New England Journal of Medicine*, 364, 1394–1406 (2011)
12. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D, Treede H, Barmeyer A, Schofer J, Costard-Jäckle A, Schlüter M, Reichenspurner H, Meinertz T, Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *European Heart Journal*, 31, 1373–1381 (2010)
13. Glaab T, Schmidt O, Fritsch J, Spiroergometrie kompakt – Physiologie, Durchführung und Auswertung. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 74, 88–102 (2020)
14. Herold G, *Innere Medizin 2019. Kapitel 2 Kardiologie, erworbene Klappenfehler, Mitralklappeninsuffizienz (MI)*, 26. Auflage, Seite 172-175. Herold Gerd, Köln (2018)
15. Hoepfer M M, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut S M, Sliwa-Hahnle K, Jing Z-C, Gibbs J S R, A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet. Respiratory medicine*, 4, 306–322 (2016)
16. Keßler M, Seeger J, Muche R, Wöhrle J, Rottbauer W, Markovic S, Predictors of rehospitalization after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair by MitraClip implantation. *European journal of heart failure*, 21, 182–192, (2019)

17. Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J, Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht. 3.4.2 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz: Aspekt zur Spiroergometrie, 3. Auflage, S.121 -132, THIEME. (2015)
18. Lau E M T, Tamura Y, McGoon M D, Sitbon O, The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress. *The European respiratory journal*, 46, 879–882 (2015)
19. 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, Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair. *Journal of the American College of Cardiology*, 64, 182–192, (2014)
20. Ling Lieng H. Enriquez-Sarano Maurice, Seward James B. Tajik A. Jamil, Schaff Hartzell V. Bailey Kent R. Frye Robert L. Clinical Outcome of Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflet. *The New England Journal of Medicine*, 335, 1418–1423 (1996)
21. Lung 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, A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*, 24, 1231–1243 (2003)
22. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano P L, D’Addario G, La Canna G, Zogno M, Alfieri O, The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency¹. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 13, 240–246 (1998)
23. Mauri L, Foster E, Glower D D, Apruzzese P, Massaro J M, Herrmann H C, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen W R, Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Feldman T, 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 62, 317–328 (2013)
24. MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium, MedCalc Statistical Software version 19.4.0. <https://www.medcalc.org>; (2020)
25. Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde J-L, Butchart E G, Ravaud P, Vahanian A, What are the

- characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *European Heart Journal*, 28, 1358–1365 (2007)
26. Monteagudo Ruiz J M, Galderisi M, Buonauro A, Badano L, Aruta P, Swaans M J, Sanchis L, Saraste A, Monaghan M, Theodoropoulos K C, Papitsas M, Liel-Cohen N, Kobal S, Bervar M, Berlot B, Filippatos G, Ikonomidis I, Katsanos S, Tanner F C, Cassani D, Faletta F F, Leo L A, Martinez A, Matabuena J, Grande-Trillo A, Alonso-Rodriguez D, Mesa D, Gonzalez-Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F, Li C H, Fernandez-Golfín C, Zamorano J L, Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *European heart journal cardiovascular Imaging*, 19, 503–507, (2018)
27. Nickenig G, Mohr F W, Kelm M, Kuck K-H, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H, Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie*, 7, 76–90 (2013)
28. Pfannmüller B, Borger M A, Mitralklappeninsuffizienz: Warum und wann operiert werden sollte. *Deutsches Ärzteblatt Online* (1/2018)
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/197077/Mitralklappeninsuffizienz-Warum-und-wann-operiert-werden-sollte>, Abruf am 02.05.2020
29. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, Bardeleben R S von, Ouarrak T, Butter C, Zuern C S, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W, One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *European Heart Journal*, 37, 703–712 (2016)
30. Rassouli F, Thurnheer R, Spiroergometrie – Indikation, Durchführung und Interpretation. *Swiss Med Forum*, 15, 315-321, (2015)
<https://medicalforum.ch/de/detail/doi/smf.2015.02227>, Abruf am 01.05.2020
31. Rudolph V, Lubos E, Schluter M, Lubs D, Goldmann B, Knap M, Vries T de, Treede H, Schirmer J, Conradi L, Wegscheider K, Reichenspurner H, Blankenberg S, Baldus S, Aetiology of mitral regurgitation differentially affects 2-year adverse outcomes after MitraClip therapy in high-risk patients. *European journal of heart failure*, 15, 796–807 (2013)

32. Schachner T, Wanitschek M, Die funktionelle Mitralinsuffizienz /Functional Mitral Regurgitation. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*, 25, 186–192 (2018)
33. Seeburger J, Katus H A, Pleger S T, Krumsdorf U, Mohr F-W, Bekeredjian R, Percutaneous and surgical treatment of mitral valve regurgitation. *Deutsches Arzteblatt international*, 108, 816–821 (2011)
34. Shen Y, Zhang X, Ma W, Song H, Gong Z, Wang Q, Che L, Xu W, Jiang J, Xu J, Yan W, Zhou L, Ni Y I, Li G, Zhang Q, Wang L, VE/VCO₂ slope and its prognostic value in patients with chronic heart failure. *Experimental and therapeutic medicine*, 9, 1407–1412 (2015)
35. Tigges E, Blankenberg S, Bardeleben R S von, Zürn C, Bekeredjian R, Ouarrak T, Sievert H, Nickenig G, Boekstegers P, Senges J, Schillinger W, Lubos E, Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *European journal of heart failure*, 20, 585–594 (2018)
36. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà J A, Champion H, Coghlan J G, Cottin V, Marco T de, Galiè N, Ghio S, Gibbs J S R, Martinez F, Semigran M, Simonneau G, Wells A, Seeger W, Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, 62, D100-8 (2013)
37. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes M J, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger M A, Carrel T P, Bonis M de, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, O'Connell U O von, Windecker S, Zamorano J L, Zembala M, Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*, 33, 2451–2496 (2012)
38. Vuyisile T Nkomo, Julius M Gardin, Thomas N Skelton, John S Gottdiener, Christopher G Scott, Maurice Enriquez, Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 368, 1005–1011 (2006)
39. Wonisch M, Fruhwald FM, Hofmann P, Hödl R, Klein W, Kraxner W, Maier R, Pokan R, Scherr D, Watzinger N, Spiroergometrie in der Kardiologie - Klinische Anwendungsmöglichkeiten. *Journal für Kardiologie*, 10, 440–446 (2003)

40. Wonisch M, Fruhwald FM, Hofmann P, Hödl R, Klein W, Kraxner W, Maier R, Pokan R, Smekal G, Watzinger N, Spiroergometrie in der Kardiologie - Grundlagen der Physiologie und Terminologie. *Journal für Kardiologie*, 10, 383–390 (2003)
41. Yancy C W, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D E, Drazner M H, Fonarow G C, Geraci S A, Horwich T, Januzzi J L, Johnson M R, Kasper E K, Levy W C, Masoudi F A, McBride P E, McMurray J J V, Mitchell J E, Peterson P N, Riegel B, Sam F, Stevenson L W, Tang W H W, Tsai E J, Wilkoff B L 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 62, e147-239. (2013)

7 Danksagung

Die Danksagung wurde aus Datenschutzgründen entfernt

8 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt.