

**Veränderungen der links- und rechtsventrikulären
hämodynamischen Funktion nach Katheter-gestütztem
Mitralklappenersatz**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Lena Sophie Strotmann

aus
Würzburg

2024

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. med. Daniel Kalbacher

Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. med. Kornelius Schulze

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. med. Kornelius Schulze

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. med. Nils Arne Sörensen

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. med. Niklas Schofer

Datum der mündlichen Prüfung: 16. Januar 2026

Inhaltsverzeichnis

1. Darstellung der Publikation	4
1.1 Einleitung	4
1.2 Methoden	6
1.2.1 Studiendesign	6
1.2.2 Echokardiographische Messungen	6
1.2.3 Nicht-invasive hämodynamische Messungen	7
1.2.4 Statistische Analysen.....	9
1.3 Ergebnisse.....	9
1.3.1 Studienpopulation.....	9
1.3.2 Baseline Charakteristika.....	9
1.3.3 Ergebnisse Echokardiographie	10
1.3.4 Nicht-invasiv gemessene hämodynamische Veränderungen	10
1.3.5 Hämodynamische Veränderungen des rechten Ventrikels.....	11
1.3.6 Cox Regression	12
1.4 Diskussion.....	12
1.4.1 Linksventrikuläres Reverse Remodeling nach TEER.....	12
1.4.2 Linksventrikuläre Veränderungen nach TMVR.....	13
1.4.3 Rechtsventrikuläre Veränderungen nach TMVR	15
1.4.4 Limitationen	16
1.4.5 Schlussfolgerung und Ausblick.....	17
2. Artikel in Originalfassung	19
3. Zusammenfassung (Englisch/Deutsch)	29
4. Literaturverzeichnis	31
5. Abkürzungsverzeichnis	38
6. Erklärung des Eigenanteils an der Promotion.....	39
7. Eidesstattliche Erklärung	40
8. Danksagung.....	41

*Disclaimer: Das generische Maskulinum wurde zur besseren Lesbarkeit verwendet und bezieht ausdrücklich das männliche und weibliche Geschlecht sowie andere Geschlechteridentitäten ein.

1. Darstellung der Publikation

1.1 Einleitung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) stellt die häufigste Herzklappenerkrankung in der westlichen Welt dar, wobei ihre Prävalenz aufgrund des demographischen Wandels zunimmt (Nkomo et al., 2006). Ab einem Alter von 75 Jahren sind mehr als 10% der Bevölkerung von einer MI betroffen (Coffey et al., 2016). Wird diese nicht oder nicht ausreichend therapiert, kann dies zum Entstehen struktureller Herzerkrankungen beitragen. Die Insuffizienz der Mitralklappe kann bei Betroffenen zu einer erhöhten linksventrikulären Vorlast, einer chronischen oder akuten Volumenbelastung des Ventrikels sowie zu einer systolischen Herzinsuffizienz (HF) führen und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Jessup & Brozena, 2003). Gemäß aktueller Leitlinien stellen die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion, der operative Mitralklappenersatz sowie die Katheter-basierte Edge-to-Edge Reparatur durch Koaptation der Mitralklappensegel (engl. transcatheter edge-to-edge repair, TEER) geeignete Behandlungsoptionen für Patienten mit schwerer symptomatischer MI dar (Otto et al., 2021; Vahanian et al., 2022). Die Leitlinien trennen dabei klar die primäre, organische MI von der sekundären, funktionellen MI. Während die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion weiterhin den Goldstandard zur Therapie von Patienten mit primärer MI darstellt, wird aufgrund der aktuellen Datenlage bei Patienten mit sekundärer MI und ohne Indikation zur koronaren Revaskularisierung ein TEER-Verfahren unabhängig des chirurgischen Risikos empfohlen (Otto et al., 2021; Vahanian et al., 2022).

Etwa die Hälfte des betroffenen Patientenkollektivs kommt aufgrund eines erhöhten Risikoprofils basierend auf Komorbiditäten, fortgeschrittenem Alter oder Gebrechlichkeit nicht für einen offen-chirurgischen Eingriff in Frage (Mirabel et al., 2007). Das TEER-Verfahren stellt für symptomatische Patienten mit hohem operativem Risiko eine etablierte alternative Therapieoption dar (Mack et al., 2021). Eine nicht unwesentlich große Gruppe von Patienten weist allerdings für TEER-Prozeduren ungünstige anatomische Verhältnisse des Mitralklappenapparates auf. Insbesondere Patienten mit extremer Klappenfibrose, stark verkalktem Mitralklappenring oder ungewöhnlicher Klappenanatomie wie sehr schmalem oder stark dilatiertem linkem Vorhof können oft nicht mittels TEER behandelt werden oder bedingen ungünstige prozedurale Ergebnisse. Insbesondere das prognostisch relevante Auftreten einer

höhergradigen residuellen MI oder einer iatrogenen Mitralstenose nach TEER ist deutlich erhöht in diesem Patientenkollektiv.

Für diese Patienten kann der Transkatheter-basierte Mitralklappenersatz (engl. transcatheter mitral valve replacement, TMVR) eine Alternative darstellen (Maisano et al., 2015; Regueiro et al., 2017). Dabei handelt es sich um ein minimalinvasives Verfahren, bei dem die insuffiziente Mitralklappe durch eine biologische Herzklappe ersetzt wird, die über einen Katheter eingeführt wird (Sorajja et al., 2019). Derzeit befinden sich mehrere TMVR-Devices in der klinischen Prüfung oder in präklinischen Entwicklungsprogrammen (del Val et al., 2019). Durch die Vielzahl zu Verfügung stehender Devices besteht die Möglichkeit, auf die individuelle Mitralklappenanatomie Rücksicht zu nehmen. Abhängig von der Wahl des Devices wurden zwei Zugangswege etabliert: der transapikale und der transfemorale/transseptale Zugang. Erste klinische Erfahrungen mit verschiedenen TMVR-Devices zeigen, dass die MI bei der großen Mehrheit der TMVR- Patienten zuverlässig und dauerhaft reduziert bzw. eliminiert werden kann (Alperi et al., 2021; Ben Ali et al., 2022).

Das Ausmaß der residuellen MI im Anschluss an Mitralklappenprozeduren kann als maßgeblicher Prädiktor für ein klinische Endpunkte wie Tod oder eine Rehospitalisierung der Patienten gewertet werden (Reichart et al., 2020). Während eine zumindest moderate, residuelle MI im Rahmen von TEER regelmäßig auftreten kann, stellt die Möglichkeit der Eliminierung der MI den Hauptvorteil der TMVR-Prozedur gegenüber TEER dar (Ludwig, Perrin, et al., 2023.; Ludwig et al., 2023). Obwohl negativen Auswirkungen einer residuellen MI nach TEER gut beschrieben sind und eine vollständige MI-Elimination durch TMVR theoretisch vorteilhaft erscheint, sind die Auswirkungen einer solchen vollständigen MI-Elimination auf die ventrikuläre Leistung und Prognose bei TMVR-Patienten noch weitestgehend unverstanden und wurden bisher nur sporadisch untersucht (Hungerford et al., 2022; Kar et al., 2021; Ludwig et al., 2023; Namasivayam et al., 2018; Reichart et al., 2020).

Aufbauend auf der vorliegenden Studie „*Left and Right Ventricular Hemodynamic Response after Transcatheter Mitral Valve Replacement*“ von Ludwig, Strotmann et al. untersucht diese Arbeit die Auswirkungen einer vollständigen MI-Elimination mittels TMVR auf die hämodynamischen und volumetrischen Veränderungen des linken Ventrikels (LV) sowie die rechtsventrikuläre (RV) Funktion bei Patienten mit schwerer MI (Ludwig, Strotmann et al., 2024). Zu diesem Zweck wurden nicht-invasive Druck-Volumen-Kurven des linken Ventrikels aus echokardiographischen single-beat Messungen abgeleitet. Durch die Analyse der hämodynamischen und volumetrischen

Veränderungen des linken Ventrikels sowie der rechtsventrikulären Funktion wird ein besseres Verständnis der Auswirkungen einer vollständigen MI-Elimination mittels TMVR auf die ventrikuläre Leistung und Prognose in dieser Patientenkohorte angestrebt.

1.2 Methoden

1.2.1 Studiendesign

Die Patienten, die in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, durchliefen im Zeitraum von Mai 2016 bis August 2022 am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf ein Screening für mindestens ein TMVR-Device, angelehnt an ein bereits veröffentlichtes interdisziplinäres Screening-Protokoll (Ludwig, Sedighian, et al., 2022; Ludwig et al., 2020). Die Daten für die Durchführung dieser Single-Center-Studie stammen aus dem prospektiven, beobachtenden HERMES-Register (**H**amburg **T**ranscath**E**te**R** **M**itral Valve **R**Eplacement **R**egi**S**try; ClinicalTrials.gov: NCT04914468), in welches bis zum Studienbeginn 203 Patienten mit klinisch signifikanter Mitralklappenerkrankung aufgenommen wurden. Voraussetzung für das Screening für ein TMVR-Device war ein hohes und somit prohibitives operatives Risiko sowie eine komplexe und damit ungünstige Anatomie für die Durchführung von TEER-Verfahren. Bei insgesamt 47 dieser Patienten wurde eine TMVR-Intervention mit transapikalen oder transfemorale/transseptalen Devices durchgeführt. Zu den implantierten TMVR-Devices gehörten die Modelle Tiara [Neovasc], Tendyne [Abbott Vascular], HighLife [HighLife Medical] oder CardiAQ [Edwards Lifesciences]. Die Indikation wurde in jedem Fall zuvor ausführlich im sogenannten Heart Team, bestehend aus Vertretern von Herzchirurgie, Anästhesie und Kardiologie, diskutiert und interdisziplinär beschlossen. Die Studie wurde im Einklang mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (PV7362).

1.2.2 Echokardiographische Messungen

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden von erfahrenen Kardiologen gemäß aktueller Leitlinien durchgeführt (Lancellotti et al., 2010). Das vorwärts gerichtete Schlagvolumen (SV_{forward}) wurde durch Multiplikation des Durchmessers des linksventrikulären Ausflusstrakts mit dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral der Ausflussgeschwindigkeit des linken Ventrikels (gemessen mittels pulsed-wave Doppler)

berechnet. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde nach der biplanen Simpson-Methode ermittelt. Die vorwärts gerichtete Ejektionsfraktion ($LVEF_{\text{forward}}$) wurde aus dem Quotienten des SV_{forward} und dem enddiastolischen Volumen (EDV) gebildet. Die frühe diastolische Myokardgeschwindigkeit (early diastolic tissue velocity) wurde mittels pulsed-wave Gewebedoppler-Bildgebung bestimmt, wobei die Geschwindigkeit auf der septalen und lateralen Mitralringebene als Mittelwert der beiden Messungen erfasst wurde. Die frühe transmitrale diastolische Spitzengeschwindigkeit (early trans-mitral diastolic peak velocity) wurde mittels pulsed-wave Doppler-Bildgebung gemessen, indem das Messvolumen zum Baseline-Zeitpunkt an der Spitze des Mitralklappensegels und nach stattgehabter TMVR-Intervention auf Höhe der Klappenebene platziert wurde. Bei Patienten mit Vorhofflimmern (AF) wurden kumulative Messungen mit Bildung eines Mittelwertes durchgeführt.

Die rechtsventrikuläre (RV) Funktion wurde durch die Messung verschiedener Parameter erfasst, darunter fiel die systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene (TAPSE), der abgeleitete systolische pulmonal-arterielle Druck (sPAP), das rechtsventrikuläre-pulmonalarterielle (RV-PA) coupling sowie die rechtsventrikuläre Flächenverkürzung (RVFAC) (Tello et al., 2019). Die TAPSE wurde ausgehend vom apikalen Vier-Kammer-Blick durch Platzierung einer M-Mode-Linie am seitlichen Trikuspidalklappenannulus gemessen. Zur Bestimmung der maximalen Geschwindigkeit des trikuspidalen Insuffizienzjets wurde ein continuous-wave Doppler verwendet. Anhand der Bernoulli-Gleichung wurde die maximale Geschwindigkeit des Regurgitationsjets der Trikuspidalklappe in Druckwerte umgerechnet. Zu diesen Druckwerten wurde der geschätzte rechtsatriale Druck addiert und somit der sPAP ermittelt.

Das RV-PA-coupling wurde als Ratio aus TAPSE und sPAP definiert. Die rechtsventrikuläre fraktionelle Flächenverkürzung wurde im Vierkammerblick anhand des Verhältnisses zwischen endsystolischer und enddiastolischer rechtsventrikulärer Fläche bestimmt.

1.2.3 Nicht-invasive hämodynamische Messungen

Die enddiastolischen und endsystolischen Druck-Volumen-Verhältnisse (EDPVR und ESPVR) wurden unter Verwendung echokardiographischer Daten mittels bereits etablierten single-beat-Messungen abgeleitet (Chen et al., 2001; Klotz et al., 2006; Schrage et al., 2018). Gemäß diesem Ansatz wurde die EDPVR durch die Gleichung $EDP = \alpha * EDV^\beta$ errechnet, wobei EDP den enddiastolischen Druck und EDV das enddiastolische Volumen darstellt. Die Parameter α und β wurden durch eine

Kurvenanpassung berechnet. Basierend auf einer einheitlichen Annahme über die Form der volumennormierten EDPVRs konnten die Anpassungsparameter α und β für jeden einzelnen Patienten aus einem einzigen Satz von EDV/EDP-Daten abgeleitet werden (Klotz et al., 2006). Der enddiastolische Druck (EDP) wurde anhand der Gleichung $EDP = 11,96 + (0,596 \cdot \text{early mitral inflow velocity} / \text{early diastolic tissue velocity})$ errechnet (Kresoja et al., 2021). Zur Abschätzung der gesamten EDPVR und zur Vergleichsanalyse ihrer Veränderungen vor und nach dem Eingriff wurde das berechnete EDV bei einem EDP-Wert von 20 mmHg verwendet, welcher als Parameter VPed20 bekannt ist (Brinke et al., 2010; Klotz et al., 2006).

Zur Abschätzung der endsystolischen Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR) bzw. der endsystolischen Elastizität (Ees) verwendeten wir eine Methode, die auf einem linearen Anstieg der ESPVR basiert, wie von Chen et al. (Chen et al., 2001) beschrieben. Zur nicht-invasiven Einschätzung der Ees wurden der systolische und diastolische Manschettendruck in der Arteria brachialis, das SV_{forward} und eine auf Schätzungen basierende normalisierte ventrikuläre Elastanz am arteriellen enddiastolischen Wert gemessen. Zur Bestimmung der Enddiastole wurden Gruppendurchschnittswerte verwendet und anhand der Ejektionsfraktion (EF), des systolischen und diastolischen arteriellen Blutdrucks sowie der Präejektionszeit und der Gesamtejektionszeit angepasst. Die Präejektionszeit und die Gesamtejektionszeit wurden aus dem pulsed-wave Doppler des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) abgeleitet. Ees, das durch Echokardiographie ermittelte enddiastolische Volumen (ESV) und die systolischen Blutdrücke (ermittelt über nicht invasive Blutdruckmessung) wurden verwendet, um den x-Achsenschnittpunkt der linearen ESPVR (V_0) zu berechnen. Zur Beurteilung der Lage der ESPVR-Gerade unter Berücksichtigung von V_0 und Ees wurde das ESV bei einem ESP von 120 mmHg berechnet, was als systolischer Parameter VPes120 (analog zu VPed20) bezeichnet wird. Ea, die effektive arterielle Elastanz, wird von einem Drei-Elemente-Windkesselmodell abgeleitet (Kelly et al., 1992; Sunagawa et al., 1983). Ea kann näherungsweise durch Verwendung des arteriellen endsystolischen Drucks und des Schlagvolumens bestimmt werden. Das Verhältnis von Ea zu Ees gibt Aufschluss über die Interaktion zwischen kardialer Kontraktilität und dem arteriellen System. Der systemische Gefäßwiderstand (SVR) wurde durch pulsed-wave Doppler-Messungen als Verhältnis zwischen der Spitzenströmungsgeschwindigkeit der Mitralklappeninsuffizienz und dem zeitlichen Integral der linksventrikulären Ausflussgeschwindigkeit ermittelt. Diese Methoden wurde zum Vergleich zwischen

Baseline-Zeitpunkt und Entlasszeitpunkt sowie zwischen Entlasszeitpunkt und 1-Jahres-Follow-up genutzt.

1.2.4 Statistische Analysen

Kontinuierliche Variablen werden als Mediane (25. Perzentil, 75. Perzentil) oder als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung angegeben. Binäre Variablen werden als Zählungen (Häufigkeiten) beschrieben. Zur Bewertung der Unterschiede vor und nach TMVR wurde ein gepaarter Student's t-Test durchgeführt. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Es wurde eine Cox-Regression für die kombinierten Ein-Jahres-Endpunkte Gesamtmortalität oder Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz (HF) sowie kardiovaskuläre Mortalität oder HF-Hospitalisierung durchgeführt. Bei der Kombination mehrerer potenzieller Risikofaktoren umfasste das Anpassungsmodell aufgrund der geringen Stichprobengröße dieser Studie nur den EuroSCORE II. Alle Analysen wurden mit der statistischen Software R Version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Studienpopulation

Bei insgesamt 26 TMVR-Patienten aus dem bereits beschriebenen Datensatz konnten echokardiographische single-beat Messungen zur Ableitung nicht-invasiver Druck-Volumen-Kurven zum Baseline-Zeitpunkt und zum Zeitpunkt der Entlassung post-hoc durchgeführt werden. Diese Patientengruppe bildete die Studienpopulation für die vorliegende Arbeit. Die echokardiographische Untersuchung zum Zeitpunkt der Entlassung fand im Mittel 14 Tage nach der Intervention statt. Ein-Jahres-Follow-up Daten lagen von 19 Patienten vor und wurden im Mittel 12 ± 4 Monate postinterventionell erhoben. Die Mehrzahl der Patienten wurde über einen transapikalen Zugang behandelt, während ein Patient mit einem TMVR-Device therapiert wurde, welches über einen transfemorale/transseptalen Zugang implantiert wurde.

1.3.2 Baseline Charakteristika

Insgesamt wurden 26 Patienten, darunter 17 Männer und 9 Frauen, in die vorliegende Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Gruppe betrug 77 Jahre (Interquartilsabstand [IQR] 73,9-80,1) mit einem mittleren Body-Mass-Index von 27 kg/m^2 (IQR 24,9-30,9). Alle Patienten waren symptomatisch gemäß der Funktionsklasse der New York Heart Association (NYHA) (NYHA II: N=2 [7,7%]; III: 20 [76,9%]; IV:

4 [15,4%]) und wiesen gemäß dem berechneten EuroSCORE II ein erhöhtes Operationsrisiko auf (Median: 5,5%; IQR 2,6-17,2). Zwei Patienten (7,7%) hatten eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung und siebzehn Patienten (65,4%) litten an Vorhofflimmern. Achtzehn Patienten (69,2%) wiesen eine arterielle Hypertonie auf und sechs Patienten litten an Diabetes mellitus (22,8%). Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) lag im Median bei 39 ml/min/1,73m² (IQR 31,3-60,0). Bei acht Patienten (30,8 %) lag ein früherer Myokardinfarkt vor. Zehn Patienten (38,5%) wurden zuvor einer Herzoperation unterzogen, von denen sieben (26,9%) eine koronare Bypassoperation erhielten. Alle Patienten wiesen eine MI 3+ (N=3, 11,5%) oder 4+ (N=23, 88,5 %) auf. Vorherrschend war eine sekundäre MI-Ätiologie (N=21, 80,8%). Die Ausgangs-LVEF betrug 39,2±13,2 % mit einer mittleren EDV von 167,8±77,3 ml. Die RV-Parameter zeigten insgesamt einen erhöhten PASP (50,5±16,5 mmHg) und eine RV-PA-Coupling Ratio von 0,41±0,21 mm/mmHg.

1.3.3 Ergebnisse Echokardiographie

Postinterventionell konnte die MI bei allen Patienten auf ≤1+ reduziert werden (N=26, 100%). Die LV-Volumina sowohl in der Enddiastole als auch in der Endsystole (EDV und ESV) nahmen zum Zeitpunkt der Entlassung signifikant ab (EDV: 167,8±77,3 mL vs. 139,0±67,6 mL, p=0,001; ESV: 113,4±77,4 mL vs. 80,9±73,7 mL, p<0,001). Im Gegensatz dazu wurde zwischen Entlassung und 1-Jahres-Follow-up ein Anstieg von EDV und ESV festgestellt (EDV: 148,5,8±68,4 mL vs. 174,2±90,8 mL, p=0,004; ESV: 92,7±76,9 mL vs. 116,2±89,7 mL, p=0,053). Die LVEF blieb vom Baseline-Zeitpunkt bis zur Entlassung (39±13% vs. 36±11%, p=0,17) und von der Entlassung bis zum 1-Jahres-Follow-up (36±12% vs. 37±12%, p=0,64) stabil. Auch beim SV_{forward} wurden keine Veränderungen zwischen Baseline und Entlassung (54,4±20,0mL vs. 58,1±18,8mL, p=0,42) sowie zwischen Entlassung und 1-Jahres-Follow-up (55,8±17,8mL vs. 58,0±20,9mL, p=0,70) vermerkt. Die LVEF_{forward} zeigte einen signifikanten Anstieg vom Baseline-Wert bis zur Entlassung (39±22% vs. 53±30%, p<0,001) und blieb danach stabil (48±28% vs. 44±31%, p=0,46). E/e' stieg bei Entlassung signifikant an (17,9±6,6 vs. 23,7±8,6, p=0,012) und veränderte sich zwischen Entlassung und 1-Jahres-Follow-up nicht (23,5±9,1 vs. 25,0±8,0, p=0,57).

1.3.4 Nicht-invasiv gemessene hämodynamische Veränderungen

Vergleicht man die Ergebnisse der nicht-invasiven Druck-Volumen-Kurven prä- und postinterventionell, so zeigt sich eine signifikante Reduktion von VPed20 (165,3±75,8mL

vs. $134,0 \pm 65,9 \text{ mL}$, $p < 0,001$) zwischen Baseline und Entlassung, was auf eine Linksverschiebung der EDPVR-Kurve hin zu insgesamt niedrigeren Volumina bei den meisten Patienten hinweist. Dementsprechend sank auch der systolische Parameter VPes120 ($129,9 \pm 94,4 \text{ mL}$ vs. $91,4 \pm 84,0 \text{ mL}$, $p < 0,001$). Beim 1-Jahres-Follow-up zeigte VPed20 einen statistisch nicht signifikanten Anstieg ($142,9 \pm 65,9 \text{ mL}$ vs. $166,6 \pm 88,1 \text{ mL}$, $p = 0,052$), während VPes120 statistisch unverändert blieb ($106,0 \pm 89,1 \text{ mL}$ vs. $135,5 \pm 116,0 \text{ mL}$, $p = 0,10$). Die endsystolische Elastizität (Ees) konnte einen signifikanten Anstieg zum Entlass-Zeitpunkt vermerken ($1,4 \pm 0,9$ vs. $2,5 \pm 2,4$, $p = 0,007$), blieb jedoch zwischen Entlassung und 1-Jahres-Follow-up unverändert ($2,2 \pm 2,4$ vs. $2,6 \pm 3,5$, $p = 0,60$). V0 änderte sich vom Ausgangswert bis zur Entlassung nicht signifikant ($-3,1 \pm 65,1 \text{ mL}$ vs. $-1,7 \pm 38,3 \text{ mL}$, $p = 0,90$). Postinterventionell wurde bei Entlassung ein signifikanter Anstieg des EDP beobachtet ($22,6 \pm 4,0 \text{ mmHg}$ vs. $26,1 \pm 5,1 \text{ mmHg}$, $p = 0,012$), der danach stabil blieb ($26,0 \pm 5,4 \text{ mmHg}$ vs. $26,9 \pm 4,8 \text{ mmHg}$, $p = 0,57$). Im Gegensatz dazu zeigte der ESP keine signifikanten Veränderungen zwischen Baseline und Entlassung ($110,6 \pm 18,4 \text{ mmHg}$ vs. $109,6 \pm 13,8 \text{ mmHg}$, $p = 0,77$) und zwischen Entlassung und 1-Jahres-Follow-up ($108,5 \pm 14,2 \text{ mmHg}$ vs. $109,7 \pm 24,2 \text{ mmHg}$, $p = 0,84$). Postinterventionell wurden keine signifikanten Veränderungen von Ea und systemischem Gefäßwiderstand beobachtet. Das Ea/Ees-Verhältnis sank von 1,64 bei Studienbeginn auf 0,84 bei der Entlassung und blieb zwischen Entlassung und 1-Jahres-Follow-up unverändert (Ea/Ees 0,85).

1.3.5 Hämodynamische Veränderungen des rechten Ventrikels

Der sPAP verringerte sich signifikant zwischen dem Baseline-Zeitpunkt und der Entlassung ($50,5 \pm 16,5 \text{ mmHg}$ vs. $35,7 \pm 10,8 \text{ mmHg}$, $p < 0,001$); zwischen Entlassung und 1-Jahres-Follow-up kam es zu keiner signifikanten Veränderung ($35,4 \pm 10,5 \text{ mmHg}$ vs. $34,4 \pm 13,0 \text{ mmHg}$, $p = 0,74$). Auch die TAPSE nahm von der Baseline bis zur Entlassung signifikant ab ($18,1 \pm 5,5 \text{ mm}$ vs. $15,5 \pm 5,8 \text{ mm}$, $p = 0,015$), ohne dass es bei der Follow-up Untersuchung zu weiteren Veränderungen kam ($15,5 \pm 5,8 \text{ mm}$ vs. $15,3 \pm 5,6$, $p = 0,86$). Folglich blieb das RV-PA-Coupling vom Ausgangswert bis zur Entlassung ($0,41 \pm 0,21 \text{ mm/mmHg}$ vs. $0,47 \pm 0,20 \text{ mm/mmHg}$, $p = 0,19$) und von der Entlassung bis zum 1-Jahres-Follow-up ($0,49 \pm 0,2 \text{ mm/mmHg}$ vs. $0,65 \pm 0,98 \text{ mm/mmHg}$, $p = 0,48$) unverändert. Während sich die RVFAC zwischen Ausgangswert und Entlassung nicht signifikant veränderte ($31,8 \pm 5,6\%$ vs. $34,0 \pm 5,1\%$, $p = 0,22$), wurde zwischen Entlassung und 1-Jahres-Follow-up eine signifikante Abnahme der RVFAC beobachtet ($34,0 \pm 5,2\%$ vs. $30,7 \pm 8,1\%$, $p = 0,027$).

1.3.6 Cox Regression

Um die prognostischen Auswirkungen der hämodynamischen Veränderungen nach TMVR (gemessen durch VPed20) zu bewerten, wurde eine Cox-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung des EuroSCORE II durchgeführt. Hier zeigte sich eine Reduktion von VPed20 vom Baseline-Zeitpunkt bis zur Entlassung signifikant protektiv assoziiert mit den kombinierten 1-Jahres-Endpunkten Gesamtmortalität oder Hospitalisierung aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz (Hazard Ratio [HR] 0,16, 95% Konfidenzintervall [CI] 0,04-0,71, $p=0,016$) sowie kardiovaskulärer Mortalität oder HF-Hospitalisierung (HR 0,18, 95% CI 0,04-0,77, $p=0,021$).

1.4 Diskussion

Bei 26 Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz, die mit speziellen TMVR-Devices behandelt wurden, führte die erfolgreiche Reduktion bzw. Eliminierung der MI zu den folgenden Veränderungen, welche im Verlauf im Einzelnen diskutiert werden:

- (1) verringerte enddiastolische und endsystolische LV-Volumina zum Entlasszeitpunkt, jedoch nicht zum 1-Jahres-Follow-up
- (2) verbesserte LV-Kontraktilität,
- (3) verbesserte $LVEF_{forward}$,
- (4) verbesserte energetische Effizienz, konzeptionell dargestellt durch das Ea/Ees-Verhältnis, (5) erhöhter enddiastolischer Druck und
- (6) erhaltene RV-Leistung.

1.4.1 Linksventrikuläres Reverse Remodeling nach TEER

Im Vergleich zu TEER-Prozeduren, ist die Datenlage zu den unmittelbaren hämodynamischen Auswirkungen von TMVR-Prozeduren begrenzt. Einige frühere Studien berichten von intraprozeduralen und kurzfristig postprozeduralen Veränderungen nach TMVR (Hungerford et al., 2022; Namasivayam et al., 2018). Im Vergleich dazu liegen deutlich mehr Studien, die die akuten hämodynamischen und volumetrischen Veränderungen der linksventrikulären (LV) Funktion nach TEER unter Berücksichtigung der Herzdimensionen und der LV-Kontraktilität untersucht haben (Asch et al., 2019; Sorajja et al., 2020; Suri et al., 2009). Es gibt Hinweise darauf, dass die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz (MI) nach TEER zu einem frühen sogenannten *Reverse Remodeling*-Prozess des linken Ventrikels mit einer damit einhergehenden Verringerung der end-systolischen und end-diastolischen Volumina führt (Schrage et al., 2018). Darüber hinaus zeigten weitere Studien, dass eine dauerhafte Reduktion der MI zu einer

nachhaltigen Verringerung des LV-Volumens führen kann. Selbst bei Persistenz einer geringfügigen Restinsuffizienz ein Jahr nach TEER wurde eine signifikante Reduktion der LV-Volumina festgestellt (Grayburn et al., 2013; Lavall et al., 2018). Im Gegensatz dazu konnte in der COAPT-Studie keine anhaltende Verringerung der LV-Volumina nach TEER dokumentiert werden. Dennoch wurde das Fortschreiten des LV-Remodelings in der TEER-Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe unter optimaler medikamentöser Therapie verlangsamt (Asch et al., 2019). In einer Studie von Schrage et al., die einen ähnlichen nicht-invasiven Ansatz wie die vorliegende Studie verwendete, zeigten TEER-Patienten eine postprozedurale Verbesserung der hämodynamischen Parameter wie VPed20. Diese positive Wirkung wurde jedoch nur bei Patienten mit erhaltener LVEF beobachtet (Schrage et al., 2018).

1.4.2 Linksventrikuläre Veränderungen nach TMVR

Wie schon in früheren Studien zum Thema TMVR beobachtet, ergab sich auch in dieser Untersuchung eine konsistente Reduktion der MI auf $\leq 1+$ bei allen Patienten, was zu einem Reverse Remodeling-Prozess des linken Ventrikels mit einer Verringerung sowohl der enddiastolischen Volumina als auch endsystolischen Volumina führte (Bapat et al., 2018; Ludwig et al., 2021; Muller et al., 2021). Eine ähnliche Auswirkung der TMVR-Intervention auf das Remodeling des linken Ventrikels wurde bei der 1-monatigen Nachuntersuchung von Fukui et al. anhand von kardialen-CT-Scans beschrieben (Fukui et al., 2020). In dieser Arbeit zeigte sich, dass in Bezug auf den EDV-Wert diese Veränderungen nur als unmittelbar postprozedurale Veränderungen aufzutreten scheinen, die bei der Entlassung nachweisbar sind. Im 1-Jahres-Follow-up zeigte sich dagegen eher ein Aufwärtstrend der EDV-Werte im Vergleich zum Baseline-Wert. Ob es sich dabei um eine reale Veränderung handelt oder ob dies einer Stichprobenverzerrung (auch *Sampling Bias*) aufgrund der reduzierten Patientenpopulation beim Follow-up geschuldet ist, kann nur durch weitere Studien evaluiert werden.

In unserer Patientenkohorte ging die Volumenabnahme des linken Ventrikels unmittelbar postinterventionell mit einer Verschiebung der linksventrikulären Druck-Volumen-Kurve einher, die sowohl für die end-systolische Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR) als auch für die enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung (EDPVR) galt. Diese Entwicklung wurde begleitet durch einen signifikanten Rückgang von VPed20 und VPes120. Während die Verringerung von VPed20 auf eine Wiederherstellung der hämodynamischen diastolischen Funktion des linken Ventrikels hinweist, korreliert eine Verringerung von VPes120 mit einer Verbesserung der kontraktilen Funktion des linken

Ventrikels. Dies wird durch einen Anstieg von $LVEF_{\text{forward}}$ und, was noch wichtiger ist, durch einen Anstieg der Steigung der endsystolischen Elastanz (E_{es}) nach TMVR bestätigt. Darüber hinaus beobachteten wir eine energetisch effizientere Leistung des linken Ventrikels nach TMVR, was durch ein geringeres Verhältnis von effektiver arterieller Elastizität zu endsystolischer Elastizität ($E_{\text{a}}/E_{\text{es}}$) belegt wurde. Es konnte in früheren Studien gezeigt werden, dass das Verhältnis aus Schlagkraft des linken Ventrikels zu potenzieller Energie bei $E_{\text{a}}/E_{\text{es}}$ -Verhältnissen zwischen 0,3-1,3 optimal ist, was mit verbesserten $E_{\text{a}}/E_{\text{es}}$ -Verhältnissen in unserer Studienkohorte übereinstimmt und auf eine bessere ventrikulo-arterielle Kopplung hinweist (Chirinos, 2013; Monge García & Santos, 2020).

Wie zuvor erwähnt, deuten die Ergebnisse auf einen deutlichen Anstieg der Kontraktilität trotz einer reduzierten Vorlast des linken Ventrikels hin, was mit den Prinzipien des Frank-Starling-Gesetzes scheinbar im Widerspruch steht. Gemäß dem Frank-Starling-Gesetz steigt die Kontraktilität des Herzens mit der Vorlast bis zu einem bestimmten Punkt, der als absteigender Schenkel bezeichnet wird (Katz, 1965). Die verbesserte Kontraktilität bei reduzierter Vorlast könnte darauf hindeuten, dass entweder (1) die Ventrikel sich vor TMVR am absteigenden Abschnitt der Frank-Starling-Kurve befanden und nach dem Eingriff optimiert wurden oder (2) komplexe Veränderungen in der Geometrie des linken Ventrikels, die durch den Eingriff verursacht wurden, zu einer verbesserten kontraktilen Funktion führten, wodurch eine verbesserte Druck-Volumen-Beziehung entstand.

Trotz allgemeiner Verbesserung der hämodynamischen Parameter wurde jedoch eine nicht signifikante Abnahme der globalen LVEF festgestellt. Dieses Phänomen ist nach einer suffizienten Therapie der Mitralklappeninsuffizienz (MI) sowohl nach TEER als auch nach TMVR bekannt und wurde in früheren Studien bereits beschrieben (Asch et al., 2019; Grayburn et al., 2013; Muller et al., 2021; Sorajja et al., 2019). Dieses Phänomen kann durch eine zu hohe initiale Einschätzung der LVEF aufgrund des Miteinbeziehens des Regurgitationsvolumens vor der Intervention erklärt werden (Kamperidis et al., 2016). Einen weiteren Erklärungsansatz bietet das Afterload-Mismatch-Modell nach Reduktion des Regurgitationsvolumens aufgrund eines plötzlichen Anstiegs der enddiastolischen Füllungsdrücke im Ventrikel (Melisurgo et al., 2014).

Daten von Dupuis et al. konnten zeigen, dass die $LVEF_{\text{forward}}$ der globalen LVEF bei der Bewertung der postoperativen systolischen LV-Funktion bei Patienten, die einer Mitralklappenoperation unterzogen wurden, überlegen ist (Dupuis et al., 2017).

Ergebnisse aus der vorliegenden Studie bestätigen die besagten erhöhten Füllungsdrücke nach Eliminierung der MI in Form von erhöhten postinterventionellen EDP-Werten. Ein Anstieg der $LVEF_{forward}$ deutet darauf hin, dass proportional mehr Blut in den systemischen Kreislauf ausgestoßen wird, was zu einer erhöhten Nachlast führt. Dennoch würde eine vollständige Wiederherstellung der LV-Funktion, einschließlich der diastolischen Funktion, eine Normalisierung der enddiastolischen Füllungsdrücke beinhalten. Dies konnten wir in unserem 1-Jahres Follow-up nicht bestätigen, weshalb Studien mit größeren Patientenkohorten zur Untersuchung der langfristigen hämodynamischen Auswirkungen der TMVR-Intervention benötigt werden.

Die in dieser Studie beschriebenen frühen hämodynamischen Veränderungen sind spezifisch für TMVR und wurden in ähnlichen Studien mit TEER-Patienten nicht berichtet. Die vollständige Beseitigung der MI im Gegensatz zu einem gewissen Grad an residueller MI könnte eine plausible Erklärung für dieses Ergebnis sein und einen Vorteil von TMVR gegenüber TEER darstellen, der sich möglicherweise auf die Gesamtprognose auswirkt.

Im Allgemeinen sind die positiven Effekte des Reverse Remodeling-Prozesses des LV nach Behandlung der MI aus vorherigen Studien bekannt (Acker et al., 2014; Grayburn et al., 2013; Gripari et al., 2016).

Obwohl die Stichprobengröße unserer Studie gering war, deuten unsere Daten auf einen signifikanten prognostischen Einfluss einer frühen VPed20-Reduktion auf den klinischen Verlauf hin. Daher könnte ein frühes LV-Reverse-Remodeling trotz teilweise nicht bis zum 1-Jahres-Follow-up anhaltenden Ergebnissen prognostische Auswirkungen haben.

1.4.3 Rechtsventrikuläre Veränderungen nach TMVR

Die Auswirkungen von TMVR auf pulmonal-arterielle Drücke wurden in mehreren Studien, in denen TMVR-Devices untersucht wurden, beschrieben (Bapat et al., 2018; Sorajja et al., 2019). Eine schwere MI ist regelhaft mit einem gewissen Grad an postkapillärer pulmonaler Hypertonie verbunden, die auf die antidrome Übertragung erhöhter Drücke im linken Vorhof zurückzuführen ist (Galiè et al., 2015). Daher führt eine vollständige Elimination der MI nach TMVR in den meisten Fällen zu einer effektiven Wiederherstellung der pulmonal-arteriellen Drücke. Unsere Studie unterstützt frühere Erkenntnisse, dass TMVR den sPAP signifikant reduzieren kann. Allerdings ging in unserer Patientenpopulation die Reduktion des sPAP mit einer Reduktion der TAPSE einher, was auf eine Abnahme der RV-Kontraktilität hindeuten könnte. Passend zu einer postprozeduralen Reduktion der TAPSE sahen wir eine signifikante Reduktion der

RVFAC zwischen Entlasszeitpunkt und 1-Jahres-Follow-up. Eine verminderte RV-Funktion in den frühen Phasen nach Mitralklappeneingriffen könnte auf geometrische Veränderungen der RV-Kontraktion zurückzuführen sein, die aus der Beeinträchtigung der Perikardintegrität nach transapikalem Zugang resultieren können (Zanobini et al., 2017). Da die Mehrheit unserer Patienten einen transapikalen Zugang erhielt, ist dies ein plausibler Erklärungsansatz für die Reduktion der TAPSE. Mit Weiterentwicklung der TMVR-Devices wird ein Umschwung vom transapikalen Zugangsweg auf den weniger invasiven transfemorale/transseptalen Zugangsweg erwartet, der die Perikardintegrität erhält und somit eine postinterventionelle Reduktion der TAPSE unwahrscheinlicher macht.

Das Verhältnis von TAPSE zu sPAP, bekannt als RV-PA-Coupling, konnte als ausgezeichneter prognostischer Marker zur Beurteilung der RV-Funktion bei Patienten eingeführt werden, die sich einer TEER unterzogen haben (Adamo et al., 2022; Brener et al., 2021; Karam et al., 2021). Bei postinterventioneller Reduktion von sowohl sPAP als auch TAPSE blieb das RV-PA-Coupling nach TMVR erhalten. Angesichts der Tatsache, dass die TAPSE im Allgemeinen nur im Zusammenhang mit dem sPAP interpretiert werden sollte, ist das RV-PA-Coupling ein überlegener Parameter im Vergleich zum alleinigen TAPSE-Wert zur Definition der hämodynamischen RV-Funktion. Daher kann angenommen werden, dass die RV-Funktion nach TMVR tatsächlich stabil bleibt. Nichtsdestotrotz zeigt eine ausbleibende Verbesserung der TAPSE und das gleichzeitige Absinken der RVFAC zum späteren Zeitpunkt die Notwendigkeit weiterer Untersuchung der RV-Leistung nach TMVR.

1.4.4 Limitationen

Diese Arbeit weist mehrere Limitationen auf, die berücksichtigt werden sollten. Erstens limitiert das Fehlen einer rein medikamentös therapierten oder TEER-Kontrollgruppe die Möglichkeit, den natürlichen Verlauf der Erkrankung zu beurteilen und Schlussfolgerungen über etwaige Unterschiede im Vergleich zu TEER zu ziehen. Zweitens erfordert der retrospektive Charakter der Arbeit eine Validierung der Ergebnisse in prospektiven Studien. Drittens beruht die Genauigkeit der echokardiografischen Messungen teilweise auf Näherungsformeln, bei denen selbst geringfügige Messabweichungen signifikanten Einfluss auf die Gesamtdaten haben können. Insbesondere Parameter, die auf Messungen des LV-Ausflusstraktes basieren, sind anfällig für Fehler. Zudem ist die Bewertung sowohl der diastolischen als auch der systolischen Funktion fehleranfällig, insbesondere wenn der Zustand nach Klappenersatz

und ein transapikaler Zugang in Betracht gezogen werden. Die Beurteilung der Ejektionszeit bei Vorhandensein (präinterventionell) oder Nichtvorhandensein (postinterventionell) der MI stellt eine mögliche Einschränkung des in dieser Arbeit verwendeten nicht-invasiven Ansatzes dar. Darüber hinaus wurde für die Berechnung der SV zum Baseline-Zeitpunkt und bei der Entlassung das SV_{forward} verwendet, wodurch der zusätzliche Auswurf in den linken Vorhof zu Beginn der Studie nicht berücksichtigt wurde.

Allerdings sind diese Ergebnisse nach unserem Ermessen als zuverlässig einzustufen, insbesondere angesichts der zu erwartenden hämodynamischen Veränderungen nach MI-Eliminierung, die durch nicht-invasive Messungen dokumentiert wurden. Dennoch sollten diese Ergebnisse durch Studien mit invasiver hämodynamischer Messung validiert werden. Es bedarf weiterer Studien mit einer größeren Studienpopulation sowie einer längeren Nachbeobachtungszeit mittels Echokardiographie, um die Langzeitstabilität der kurzfristigen hämodynamischen und volumetrischen Veränderungen, welche im Rahmen unserer Studie beobachtet wurden, abschließend zu bewerten.

1.4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Single-Center Studie zeigten mit Hilfe nicht-invasiver Messungen von Druck-Volumen-Kurven vor und nach TMVR ein frühes LV-Reverse-Remodeling und eine verbesserte LV-Kontraktilität, während die RV-Leistung erhalten bleibt.

Beim 1-Jahres-Follow-up war das LV-Reverse Remodeling vermindert, aber die LV-Kontraktilität blieb verbessert. In Anbetracht der verfügbaren Daten zu anderen Behandlungsoptionen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die vollständige Elimination der MI durch TMVR im Vergleich zu anderen therapeutischen Optionen der MI einen größeren Einfluss auf die LV-Funktion haben könnte. Darüber hinaus kann die vollständige Eliminierung der MI auch bei Vorliegen einer LV-Dysfunktion und unabhängig vom transapikalen Zugang vom Ventrikel kompensiert werden. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob sich der potenzielle Nutzen einer vollständigen Eliminierung der MI durch TMVR auf die LV-Funktion auch langfristig in positiven funktionellen und klinischen Ergebnissen nachweisen lässt. Dies ist die erste Studie, die hämodynamische Veränderungen bei Patienten, die sich einer TMVR unterziehen, mittels nicht-invasiver Bewertung von Druck-Volumen-Kurven untersucht. Diese Befunde betonen die potenziell positiven Effekte einer vollständigen MI-Eliminierung auf die Kontraktilität des linken Ventrikels und unterstreichen die Bedeutung weiterer Untersuchungen zur Hämodynamik nach TMVR. Mit dem Übergang von einem transapikalen zu einer

vollständig endovaskulären Prozedur (über einen transfemorale/transseptalen Zugang) im Rahmen von TMVR dürfte sich die Sicherheit des Verfahrens perspektivisch deutlich verbessern. Mit sinkendem periprozeduralem Risiko und einer breiteren Verfügbarkeit von TMVR für verschiedene Patientengruppen wird das Verständnis der unterschiedlichen hämodynamischen Auswirkungen der vollständigen MI-Eliminierung durch TMVR auf den linken und rechten Ventrikel zunehmend wichtiger.

2. Artikel in Originalfassung

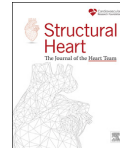
Structural Heart 8 (2024) 100322



Articles and Issues Available at ScienceDirect

Structural Heart

journal homepage: www.structuralheartjournal.org



Original Research

Left and Right Ventricular Hemodynamic Response After Transcatheter Mitral Valve Replacement



Sebastian Ludwig, MD ^{a,b,c,*}, Lena S. Strotmann, MS ^{a,1}, Benedikt N. Schrage, MD, PhD ^{a,b}, Benedikt Koell, MD ^{a,b}, Augustin Coisne, MD, PhD ^{c,d}, Andrea Scotti, MD ^{c,e}, Karl-Philipp Rommel, MD ^{c,f}, Jessica Weimann, MSc ^a, Michael Schwarzl, MD ^g, Moritz Seiffert, MD ^{a,h}, Hermann Reichenspurner, MD, PhD ^{b,h}, Stefan Blankenberg, MD ^{a,b}, Andreas Schäfer, MD ^{a,h}, Daniel Burkhoff, MD ^c, Niklas Schofer, MD ^{a,b}, Juan Granada, MD ^c, Lenard Conradi, MD ^{b,h}, Daniel Kalbacher, MD ^{a,b}

^a Department of Cardiology, University Heart & Vascular Center Hamburg, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

^b German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Hamburg, Germany

^c Cardiovascular Research Foundation, New York, New York

^d Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, Lille, France

^e Montefiore-Einstein Center for Heart and Vascular Care, Montefiore Medical Center, New York, New York

^f Department of Internal Medicine/Cardiology, Leipzig University, Heart Center, Leipzig, Germany

^g Abteilung für Innere Medizin, Bezirkskrankenhaus Schwaz, Schwaz, Austria

^h Department of Cardiovascular Surgery, University Heart & Vascular Center Hamburg, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted 8 November 2023

Revised 17 April 2024

Accepted 25 April 2024

Available online 8 June 2024

Guest Editor: Fabien Praz, MD

Keywords:

Hemodynamics

Mitral regurgitation

Pressure-volume relationship

Transcatheter mitral valve replacement

ABSTRACT

Background: Transcatheter mitral valve replacement (TMVR) represents a novel treatment option for patients with mitral regurgitation (MR), but little is known about the hemodynamic impact of MR elimination following TMVR. We sought to investigate the hemodynamic impact of TMVR on left ventricular (LV) and right ventricular (RV) function using noninvasive pressure-volume loops.

Methods: All consecutive patients undergoing TMVR with dedicated devices between May 2016 and August 2022 were enrolled. The end-diastolic and end-systolic pressure-volume relationships were estimated from 26 patients using single-beat echocardiographic measurements at baseline and after TMVR at discharge. RV function was assessed by RV-pulmonary artery (PA) coupling and RV fractional area change. One-year follow-up was available for 19 patients. The prognostic impact of calculated end-diastolic volume at an end-diastolic pressure of 20 mmHg (VPed20) reduction was assessed by Cox regression.

Results: A total of 26 patients (77.0 years [interquartile range 73.9-80.1], N = 17 [65.4%] male) with successful TMVR were included (secondary MR [N = 21, 80.8%]; median LV ejection fraction was 37.0% [interquartile range 30.7-50.7]). At discharge, a decrease in VPed20 ($p < 0.001$) indicating leftward shift of end-diastolic pressure-volume relationship, and an increase of the end-systolic elastance slope ($p = 0.007$) were observed after TMVR. No changes were observed for RV-PA coupling ($p = 0.19$) and RV fractional area change ($p = 0.22$). At 1-year follow-up, LV contractility (end-systolic elastance) and RV-PA coupling remained stable. VPed20 reduction at discharge was significantly associated with 1-year all-cause mortality or heart failure hospitalization (hazard ratio 0.16, 95% CI 0.04-0.71, $p = 0.016$).

Conclusions: Noninvasive assessment of pressure-volume loops demonstrated early LV reverse remodeling and improved LV contractility, while RV performance was preserved. These results indicate the potential prognostic impact of complete MR elimination after TMVR.

Clinical Trial Registration: *Hamburg TranscathEter Mitral Valve REplacement RegiStry* (HERMES, [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Identifier NCT04914468).

¹ Dr S. Ludwig and L. Strotmann contributed equally as first authors.

* Address correspondence to: Sebastian Ludwig, MD, Department of Cardiology, University Heart & Vascular Center Hamburg University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg.

E-mail address: se.ludwig@uke.de (S. Ludwig).

<https://doi.org/10.1016/j.shj.2024.100322>

2474-8706/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Inc. on behalf of Cardiovascular Research Foundation. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ABBREVIATIONS

EDPVR, end-diastolic pressure-volume relationship; EDV, end-diastolic volume; ESPVR, end-systolic pressure-volume relationship; ESV, end-systolic volume; HF, heart failure; MR, mitral regurgitation; TEER, transcatheter edge-to-edge repair; TMVR, transcatheter mitral valve replacement; VPed20, calculated EDV at an end-diastolic pressure of 20 mmHg; VPes120, calculated ESV at an end-systolic pressure of 120 mmHg.

Introduction

Mitral regurgitation (MR) is the most common valvular heart disease in industrialized countries with an increasing incidence due to an aging society.¹ If left untreated, MR can lead to elevated left ventricular (LV) preload, volume overload, and eventually heart failure (HF) contributing to increased mortality rates.² Patients with severe symptomatic MR should be treated surgically (i.e., mitral valve repair or replacement) or by transcatheter edge-to-edge repair (TEER) according to international guidelines.^{3,4} However, there is a significant subset of patients who are either ineligible for surgery because of comorbidities or advanced age or who present unfavorable anatomy for TEER. For these patients, transcatheter mitral valve replacement (TMVR) represents a potential alternative. Early clinical experience with different TMVR devices has demonstrated effective and durable MR elimination in the vast majority of patients treated.^{5,6} While residual and recurrent MR occur frequently in patients undergoing TEER, MR elimination is considered the central therapeutic advantage of TMVR over TEER.^{7,8} Although it is well known that residual MR after TEER can have adverse effects and that complete MR elimination through TMVR seems beneficial in theory, the implications of complete MR elimination on ventricular performance and prognosis in TMVR patients remain uncertain and have only been investigated sporadically before.^{8–12}

Therefore, we sought to investigate the effect of MR elimination through TMVR on both LV hemodynamic and volumetric changes, as well as right ventricular (RV) function, in patients with severe MR using noninvasive LV pressure-volume loops derived from single-beat echocardiographic measurements. By analyzing LV hemodynamic and volumetric changes, as well as RV function, we aim to gain a better understanding of the implications of MR elimination through TMVR on ventricular performance and prognosis in this patient population.

Methods

Study Design

Data for the conduct of this study were derived from the HERMES prospective, observational, single-center registry (*Hamburg Transcatheter Mitral Valve Replacement RegiStry*; ClinicalTrials.gov: NCT04914468). In total, this registry included 188 patients with clinically significant mitral valve disease undergoing screening for TMVR devices from May 2016 to August 2022, according to an interdisciplinary screening process described before.^{13,14} All patients were considered to have complex, nonfavorable TEER anatomy and were at high or prohibitive surgical risk. Among these, a total of 47 patients underwent TMVR using dedicated transapical or transfemoral/transseptal devices. Implanted TMVR devices included Tiara [Neovasc], Tendyne [Abbott Vascular], HighLife [HighLife Medical], or CardiAQ [Edwards Lifesciences] valves. Each case was evaluated by an interdisciplinary heart team, and decisions were based on good clinical standards. For this study, 26 consecutive patients undergoing TMVR with available single-beat echocardiographic data to derive noninvasive pressure-volume loops at baseline and discharge were included. Discharge echocardiography was performed at a mean of 14 days after the intervention. One-year follow-up was available in 19 patients and was obtained after 12 ± 4 months. One patient was treated via transfemoral/transseptal approach, and 25 patients were treated via transapical approach (Figure 1).

Echocardiographic Measurements

All echocardiographic measurements were performed by experienced physicians based on current recommendations as part of the standard clinical work-up in the echocardiography laboratory of the structural heart disease department.¹⁵ Forward stroke volume (SV_{forward}) was determined from the product of the LV outflow tract diameter and the LV outflow tract velocity time integral (measured by pulsed-wave Doppler). Left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated using the Simpson method, and forward LVEF ($LVEF_{\text{forward}}$) was measured as SV_{forward} divided by the end-diastolic volume (EDV). Early diastolic tissue velocity was determined by pulsed-wave tissue Doppler imaging, assessing the septal and lateral mitral annular plane velocity and taking the mean of both measurements. Early trans-mitral diastolic peak velocity was measured by pulsed-wave Doppler imaging by placing the sample volume at the tip of the mitral leaflets at baseline and at the valve plane after valve implantation. In patients with atrial fibrillation, sequential measurements were performed and mean values were calculated.

RV function was determined by measurement of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), pulmonary artery systolic pressure (PASP), RV-pulmonary artery (RV-PA) coupling, as well as RV fractional area change (RVFAC).¹⁶ Based on apical four-chamber views, TAPSE was measured by placing an M-mode line at the lateral tricuspid valve annulus. The tricuspid regurgitant jet was assessed by a continuous-wave Doppler placed to obtain the maximum velocity. Based on the Bernoulli equation, the maximum velocity was transferred into pressure values. The peak value plus the estimated right atrial pressure was taken as the PASP. The RV-PA coupling was defined as the TAPSE/PASP ratio. RVFAC was obtained by tracing the RV endocardial border at end-diastole as well as end-systole in apical four-chamber views.

Noninvasive Hemodynamic Measurements

End-diastolic and end-systolic pressure-volume relationships (EDPVR and ESPVR) were derived from estimating their positions using echocardiographic data in a single-beat method as previously described.^{17–19} According to this method, the equation end-diastolic pressure $[EDP] = \alpha \text{ EDV}^\beta$ describes the EDPVR, with EDP defined as the end-diastolic pressure and EDV as the end-diastolic volume. The variables α and β are calculated as curve-fit parameters. With the assumption of a common underlying shape for volume-normalized EDPVRs, the curve-fit parameters α and β can be obtained for each individual patient from a single EDV/EDP data set.¹⁸ EDP was assessed using the equation $EDP = 11.96 + (0.596 \times \text{early mitral inflow velocity/early diastolic tissue velocity})^{20}$. To obtain an estimate of the entire EDPVR and to compare its change after intervention, we used the calculated EDV at an EDP of 20 mmHg, known as VPed20.^{18,21}

For the estimation of ESPVR and end-systolic elastance (Ees), respectively, we used a method assuming a linear relation of ESPVR as published by Chen et al.¹⁹ To describe the Ees noninvasively, we assessed systolic and diastolic brachial artery cuff pressures, forward stroke volume, and an estimated normalized ventricular elastance at arterial end-diastole. To estimate end-diastole, group-averaged values were used and adjusted using ejection fraction, systolic and diastolic arterial blood pressure, pre-ejection time, and total ejection time. Pre-ejection and total ejection time were derived from the LV outflow tract pulsed-wave Doppler. Ees, echocardiography derived end-systolic volume (ESV),

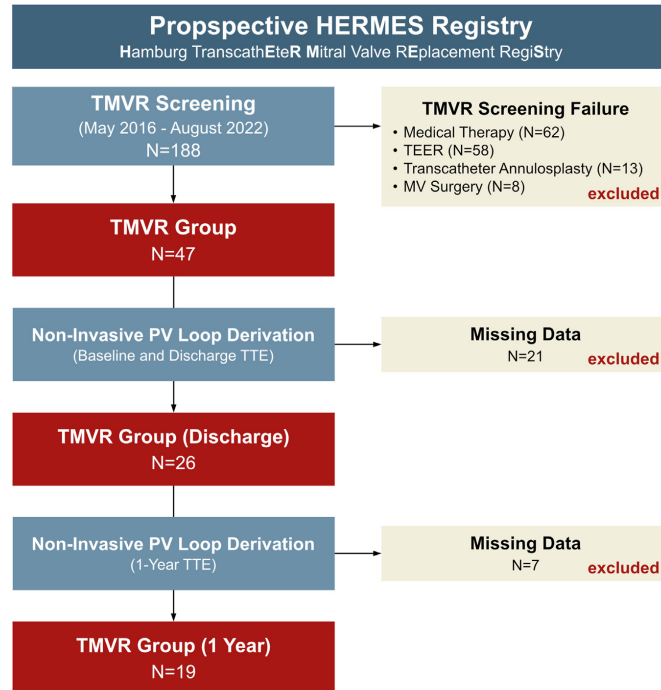


Figure 1. Study flow chart

Abbreviations: MV, mitral valve; PV, pressure volume; TEER, transcatheter edge-to-edge repair; TMVR, transcatheter mitral valve replacement; TTE, transthoracic echocardiograph.

and systolic blood cuff pressures were used for calculation of the x-axis intersection of the linear ESPVR (V_0). In order to compare the position of the ESPVR with integration of V_0 and E_{es} , we calculated ESV at an end-systolic pressure (ESP) of 120 mmHg, known as the systolic parameter $VPes120$.¹⁹ E_a describes the effective arterial elastance, which is derived from a 3-element Windkessel model described by Kelly et al.^{22,23} E_a can be determined approximately by using the arterial ESP and stroke volume.²⁴ The ratio of E_a/E_{es} indicates the interaction between cardiac contractility and the arterial system.²⁵ Systemic vascular resistance was assessed through pulsed-wave Doppler imaging as the ratio of peak mitral regurgitant velocity and the LV outflow time-velocity integral.²⁶ These methods were then used to compare the hemodynamic status between baseline and discharge, and between discharge and 1-year follow-up (in patients with available data).

Statistical Analysis

Continuous variables are shown as medians (25th percentile and 75th percentile) or as means $\pm$ standard deviation. Binary variables are described as counts (frequencies). To assess differences before and after TMVR, paired Student's t-test is applied. A p value of <0.05 was considered statistically significant. Cox regression for the combined 1-year endpoints of all-cause mortality or HF hospitalization and cardiovascular mortality or HF hospitalization were performed. Combining several potential risk factors the adjustment model included only EuroSCORE II due to the small sample size of this study. All analyses were performed with R statistical software version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Clinical and Echocardiographic Baseline Characteristics

A detailed description of the baseline variables is given in Table 1. A total of 26 patients including 17 male and 9 female patients were enrolled in the present study. Median age of the group was 77 years (interquartile range [IQR] 73.9-80.1), with a median body mass index of 27 kg/m^2 (IQR 24.9-30.9). All patients were symptomatic according to the New York Heart Association functional class (New York Heart Association II: $N = 2$ [7.7%]; III: 20 [76.9%]; IV: 4 [15.4%]) and exhibited an elevated surgical risk according to the calculated EuroSCORE II (median: 5.5%; IQR 2.6-17.2). Two patients (7.7%) presented with chronic obstructive pulmonary disease and 17 patients (65.4%) suffered from atrial fibrillation. Baseline median estimated glomerular filtration rate was $39 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (IQR 31.3-60.0). Previous myocardial infarctions occurred in eight patients (30.8%). Ten patients (38.5%) underwent previous cardiac surgery, of whom seven (26.9%) received coronary artery bypass graft surgery. All patients presented with MR 3+ ($N = 3$, 11.5%) or 4+ ($N = 23$, 88.5%). Secondary MR etiology was predominant ($N = 21$, 80.8%). Baseline LVEF was $39.2\% \pm 13.2\%$ with a mean EDV of $167.8 \pm 77.3 \text{ mL}$. RV parameters showed overall elevated PASP ($50.5 \pm 16.5 \text{ mmHg}$) and a RV-PA coupling ratio of $0.41 \pm 0.21 \text{ mm/mmHg}$.

Echocardiographic Results

Following TMVR, MR was reduced to $\leq 1+$ in all patients ($N = 26$, 100%). LV volumes in both end-diastole and end-systole (EDV and ESV)

Table 1
Clinical baseline characteristics of the study population

Clinical baseline characteristics (N = 26)	
Age, y	77.0 (73.9, 80.1)
Sex, male	17 (65.4%)
BMI, kg/m ²	27.0 (24.9, 30.9)
EuroScore II, %	5.5 (2.6, 17.2)
Diabetes mellitus	6 (22.8%)
COPD	2 (7.7%)
Hypertension	18 (69.2%)
Atrial fibrillation	10 (38.5%)
CAD	16 (61.5%)
Prior myocardial infarction	8 (30.8%)
eGFR, mL/min/1.73 m ²	39.0 (31.3, 60.0)
Previous cardiac surgery	10 (38.5%)
Previous CABG	7 (26.9%)
NYHA functional class	
I	0
II	2 (7.7%)
III	20 (76.9%)
IV	4 (15.4%)
NT-proBNP, ng/L	4011.0 (2138.0, 5669.0)
Echocardiographic baseline characteristics	
MR etiology	
Primary MR	5 (19.2%)
Secondary MR	21 (80.8%)
EROA, cm ²	0.3 (0.2, 0.4)
Regurgitant volume, mL	41.5 (30.5, 65.6)
LVEF, %	37.0 (30.7, 50.7)
Tricuspid regurgitation (≥moderate)	12 (46.2%)

Values are presented as median (IQR) or in percent (%).

Abbreviations: BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EROA, effective regurgitant orifice area; LVEF, left ventricular ejection fraction; MR, mitral regurgitation; NT-proBNP, N-terminal pro b-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association.

significantly decreased at discharge (EDV: 167.8 ± 77.3 mL vs. 139.0 ± 67.6 mL, $p = 0.001$; ESV: 113.4 ± 77.4 mL vs. 80.9 ± 73.7 mL, $p < 0.001$). In contrast, between discharge and 1-year follow-up, an increase

of EDV and ESV was noted (EDV: 148.5.8 ± 68.3 mL vs. 174.2 ± 90.8 mL, $p = 0.004$; ESV: 92.7 ± 76.9 mL vs. 116.2 ± 89.7 mL, $p = 0.053$). LVEF remained stable from baseline to discharge (39% ± 13% vs. 36% ± 11%, $p = 0.17$), and from discharge to 1-year follow-up (36% ± 12% vs. 37% ± 12%, $p = 0.64$). Similarly, no changes were observed for SV_{forward} between baseline and discharge (54.4 ± 20.0 mL vs. 58.1 ± 18.8 mL, $p = 0.42$), as well as discharge and 1-year follow-up (55.8 ± 17.8 mL vs. 58.0 ± 20.9 mL, $p = 0.70$). LVEF_{forward} showed a significant increase from baseline to discharge (39% ± 22% vs. 53% ± 30%, $p < 0.001$) and remained stable thereafter (48% ± 28% vs. 44% ± 31%, $p = 0.46$). E/e increased significantly at discharge (17.9 ± 6.6 vs. 23.7 ± 8.6, $p = 0.012$) and did not change between discharge and 1-year follow-up (23.5 ± 9.1 vs. 25.0 ± 8.0, $p = 0.57$).

Noninvasive Pressure-Volume Loops

A detailed description of hemodynamic changes following TMVR (baseline vs. discharge, discharge vs. 1-year follow-up) is given in Table 2. Comparing noninvasive pressure-volume loop results before and after TMVR, a significant decrease of VPed20 (165.3 ± 75.8 mL vs. 134.0 ± 65.9 mL, $p < 0.001$) was observed between baseline and discharge, indicating a leftward shift of the EDPVR toward overall lower volumes in most patients (Figure 2). Accordingly, the systolic parameter VPes120 (129.9 ± 94.4 mL vs. 91.4 ± 84.0 mL, $p < 0.001$) also decreased. At 1-year follow-up, VPed20 showed a statistically not nonsignificant trend toward an increase (142.9 ± 65.9 mL vs. 166.6 ± 88.1 mL, $p = 0.052$), whereas VPes120 remained stable (106.0 ± 89.1 mL vs. 135.5 ± 116.0 mL, $p = 0.10$) (Supplementary Figure 1). End-systolic elastance (Ees) showed a significant increase at discharge following TMVR (1.4 ± 0.9 vs. 2.5 ± 2.4, $p = 0.007$) and remained stable between discharge and follow-up (2.2 ± 2.4 vs. 2.6 ± 3.5, $p = 0.60$). This reflects an increase in the slope of ESPVR, which is displayed in the pressure-volume diagram (Figure 3). V0 did not change significantly from baseline to discharge (-3.1 ± 65.1 mL vs. -1.7 ± 38.3 mL, $p = 0.90$). A significant increase in EDP was observed following TMVR at discharge (22.6 ± 4.0 mmHg vs. 26.1 ± 5.1 mmHg, $p = 0.012$), which remained stable thereafter (26.0 ± 5.4 mmHg

Table 2
Hemodynamic outcome data before and after TMVR

Variables	Baseline (N = 26)	Discharge (N = 26)	P value	Discharge (N = 19)	1-year follow-up (N = 19)	P value
Heart rate, bpm	74.0 ± 14.9	72.1 ± 15.4	0.56	72.1 ± 15.7	78.6 ± 21.7	0.15
β	6.2 (6.1, 6.9)	6.4 (5.1, 7.5)	0.92	6.3 (5.1, 6.6)	6.7 (5.1, 8.4)	0.21
VPed20, mL	165.3 ± 75.8	134.0 ± 65.9	<0.001	142.9 ± 65.9	166.6 ± 88.1	0.052
EDV, mL	167.8 ± 77.3	139.0 ± 67.6	0.0013	148.5 ± 68.3	174.2 ± 90.8	0.035
EDP, mmHg	22.6 ± 4.0	26.1 ± 5.1	0.012	26.0 ± 5.4	26.9 ± 4.8	0.57
E/e	17.9 ± 6.6	23.7 ± 8.6	0.012	23.5 ± 9.1	25.0 ± 8.0	0.57
ε	0.0742 ± 0.0216	0.0587 ± 0.0191	0.011	0.0571 ± 0.0209	0.0553 ± 0.0217	0.76
Ea	2.3 ± 0.8	2.1 ± 0.6	0.27	2.1 ± 0.6	2.2 ± 1.0	0.80
ESV, mL	113.4 ± 77.4	80.9 ± 73.7	<0.001	92.7 ± 76.9	116.2 ± 89.7	0.053
ESP, mmHg	110.6 ± 18.4	109.6 ± 13.8	0.77	108.5 ± 14.2	109.7 ± 24.2	0.84
VPes120, mL	129.9 ± 94.4	91.4 ± 84.0	<0.001	106.0 ± 89.1	135.5 ± 116.0	0.10
Ees	1.4 ± 0.9	2.5 ± 2.4	0.007	2.2 ± 2.4	2.6 ± 3.5	0.60
V0	-3.1 ± 65.1	-1.7 ± 38.3	0.9			
SV _{forward} , mL	54.4 ± 20.0	58.1 ± 18.8	0.42	55.8 ± 17.8	58.0 ± 20.9	0.70
LVEF, %	39.2 ± 13.2	36.3 ± 11.3	0.17	35.6 ± 11.9	36.8 ± 11.8	0.64
LVEF _{forward} , %	38.9 ± 21.9	53.4 ± 29.8	<0.001	48.3 ± 27.5	44.0 ± 30.5	0.46
TAPSE, mm	18.1 ± 5.5	15.5 ± 5.8	0.015	15.5 ± 5.8	15.3 ± 5.6	0.86
PASP, mmHg	50.5 ± 16.5	35.7 ± 10.8	<0.001	35.4 ± 10.5	34.4 ± 13.0	0.74
TR Vmax, m/s	3.4 ± 0.6	3.0 ± 0.4	0.017	3.0 ± 0.4	3.0 ± 0.4	0.90
RV-PA coupling, mm/mmHg	0.41 ± 0.21	0.47 ± 0.20	0.19	0.49 ± 0.2	0.65 ± 0.98	0.48
RVFAC, %	31.8 ± 5.6	34.0 ± 5.1	0.22	34.0 ± 5.2	30.7 ± 8.1	0.027

Values are presented as mean ± standard deviation or mean (IQR).

β indicates stiffness coefficient.

Abbreviations: bpm, beats per minute; ε, early diastolic tissue velocity; E, early mitral inflow velocity; Ea, effective arterial elastance; EDP, end-diastolic pressure; EDV, end-diastolic volume; Ees, end-systolic elastance; ESP, end-systolic pressure; ESV, end-systolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEF_{forward}, forward left ventricular ejection fraction; PASP, pulmonary arterial systolic pressure; RVFAC, right ventricular fractional area change; RV-PA coupling, right ventricular-pulmonary artery coupling; SV_{forward}, forward stroke volume; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TMVR, transcatheter mitral valve replacement; TR, tricuspid regurgitation; V0, calculated ESV at an ESP of 0 mmHg; Vmax, maximum flow velocity; VPed20, calculated EDV at an EDP of 20 mmHg; VPes120, calculated ESV at an ESP of 120 mmHg.

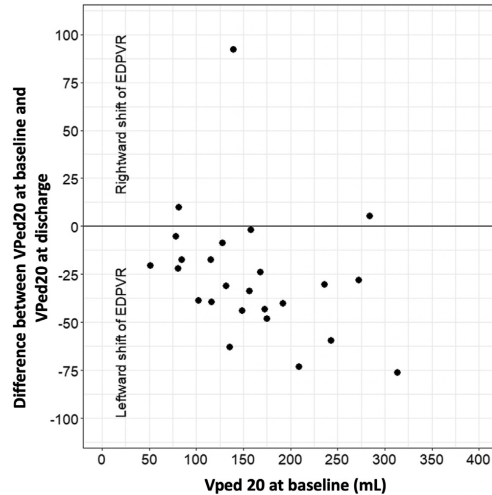


Figure 2. End-diastolic pressure-volume relationship following TMVR. Patients are compared based on their Vped20 as a marker of the EDPVR. The y-axis displays the change in Vped20 from baseline to discharge, and the x-axis displays the value of Vped20 at baseline.

Abbreviations: EDPVR, end-diastolic pressure-volume relationship; TMVR, transcatheter mitral valve replacement; Vped20, calculated end-diastolic volume at an end-diastolic pressure of 20 mm Hg.

vs. 26.9 ± 4.8 mmHg, $p = 0.57$). In contrast, ESP did not show significant changes between baseline and discharge (110.6 ± 18.4 mmHg vs. 109.6 ± 13.8 mmHg, $p = 0.77$) and between discharge and 1-year follow-up (108.5 ± 14.2 mmHg vs. 109.7 ± 24.2 mmHg, $p = 0.84$). No significant changes in Ea and systemic vascular resistance were observed following TMVR. The Ea/Ees ratio declined from 1.64 at baseline to 0.84 at discharge and remained stable (Ea/Ees 0.85) between discharge and 1-year follow-up (Figure 4).

Right Ventricular Hemodynamic Changes

PASP significantly decreased between baseline and discharge (50.5 ± 16.5 mmHg vs. 35.7 ± 10.8 mmHg, $p < 0.001$) which was maintained from discharge to 1-year follow-up (35.4 ± 10.5 mmHg vs. 34.4 ± 13.0 mmHg, $p = 0.74$). Similarly, TAPSE decreased significantly from baseline to discharge (18.1 ± 5.5 mm vs. 15.5 ± 5.8 mm, $p = 0.015$) with no further changes at follow-up (15.5 ± 5.8 mm vs. 15.3 ± 5.6 , $p = 0.86$). Consequently, RV-PA coupling remained stable from baseline to discharge (0.41 ± 0.21 mm/mmHg vs. 0.47 ± 0.20 mm/mmHg, $p = 0.19$) and from discharge to 1-year follow-up (0.49 ± 0.2 mm/mmHg vs. 0.65 ± 0.98 mm/mmHg, $p = 0.48$). While RVFAC did not change significantly between baseline and discharge ($31.8\% \pm 5.6\%$ vs. $34.0\% \pm 5.1\%$, $p = 0.22$), a significant decrease in RVFAC between discharge and 1-year follow-up was observed ($34.0\% \pm 5.2\%$ vs. $30.7\% \pm 8.1\%$, $p = 0.027$).

Cox Regression

To assess the prognostic impact of hemodynamic changes following TMVR (measured by Vped20), a Cox regression analysis adjusting for EuroSCORE II was performed. The reduction of Vped20 from baseline to discharge was inversely associated with all-cause mortality or HF hospitalization at 1 year (hazard ratio 0.16, 95% CI 0.04–0.71, $p = 0.016$) as well as with cardiovascular mortality or HF hospitalization at 1 year (hazard ratio 0.18, 95% CI 0.04–0.77, $p = 0.021$).

Discussion

This is the first study to analyze hemodynamic changes after TMVR using noninvasive pressure-volume loops. In 26 patients with MR treated with dedicated TMVR devices, successful MR elimination resulted in the following changes: reduced end-diastolic and end-systolic LV volumes at discharge, improved LV contractility, improved LVEF_{forward}, improved energetic efficiency (conceptually depicted by Ea/Ees ratio), increased EDP, and preserved RV performance (Graphical Abstract). In patients with available 1-year follow-up data, LV volumes increased, but LV contractility and EDP remained stable. Reduction of Vped20 at discharge was associated with beneficial clinical outcomes at 1 year.

LV Reverse Remodeling After TEER

Currently, available data on the immediate hemodynamic impact of TMVR are scarce. Some prior studies have reported intraprocedural and early short-term postprocedural changes after TMVR,^{11,12} whereas several studies have investigated the acute hemodynamic and volumetric changes of LV function following TEER addressing cardiac dimensions and parameters of LV contractility.^{27–29} Evidence suggests that MR reduction by TEER leads to early LV reverse remodeling with acute reductions in end-systolic and end-diastolic volumes.¹⁷ Additionally, other studies have demonstrated that a sustainable reduction in LV volumes can be achieved in case of durable resolution of MR. Even in patients with only mild residual MR at 12 months after TEER, the LV volume reduction was still significant.^{30,31} In contrast, the COAPT trial could not document a sustained reduction in LV volumes after TEER. Nevertheless, the progression of LV remodeling was mitigated after TEER compared to the medical control group.²⁸ In a study by Schrage et al. that utilized a similar noninvasive approach as the present study, patients undergoing TEER showed postprocedural improvement in hemodynamic parameters such as Vped20. However, this beneficial impact was only observed for patients with preserved LVEF.¹⁷

Left Ventricular Changes After TMVR

In line with previous TMVR studies, a consistent reduction of MR to $\leq 1+$ in all patients resulting in LV reverse remodeling with a reduction of both EDV and ESV was noted in this study.^{32–34} A similar impact of TMVR on LV remodeling at 1-month follow-up has been described by Fukui et al.³⁵ using cardiac computed tomography scans. In terms of EDV, these changes seem to occur only as acute postprocedural changes detectable at discharge, whereas this effect was reversed in patients with a 1-year follow-up. Of note, when comparing the hemodynamic impact at discharge and follow-up, an incomplete 1-year follow-up must be taken into consideration. In our patient cohort, the decrease in LV volumes immediately after TMVR was paralleled by a leftward shift of the LV pressure-volume relationship, which was valid for both ESPVR and EDPVR, respectively. This was documented by a significant overall decrease in the Vped20 and VPes120. While Vped20 reduction hints at the restoration of hemodynamic LV diastolic function, a decrease in VPes120 is considered to correlate with improvements in LV contractility. This is confirmed by an increase in LVEF_{forward} and, more importantly, by an increase in the Ees slope after TMVR. In addition, we observed energetically more efficient LV performance after TMVR, as indicated by a reduced Ea/Ees ratio. It could be shown that the ratio of LV stroke work and potential energy were optimized at Ea/Ees ratios between 0.3 and 1.3, which corresponds to enhanced Ea/Ees ratios in our study cohort indicating an improvement of ventriculo-arterial coupling.^{24,25}

As mentioned before, the results show an apparent increase in contractility despite lower LV preload, which does not seem consistent with Frank-Starling Law. As per Frank-Starling Law, contractility increases with preload up to a certain point referred to as the descending limb.³⁶ Better contractility in the light of less preload could mean that (1)

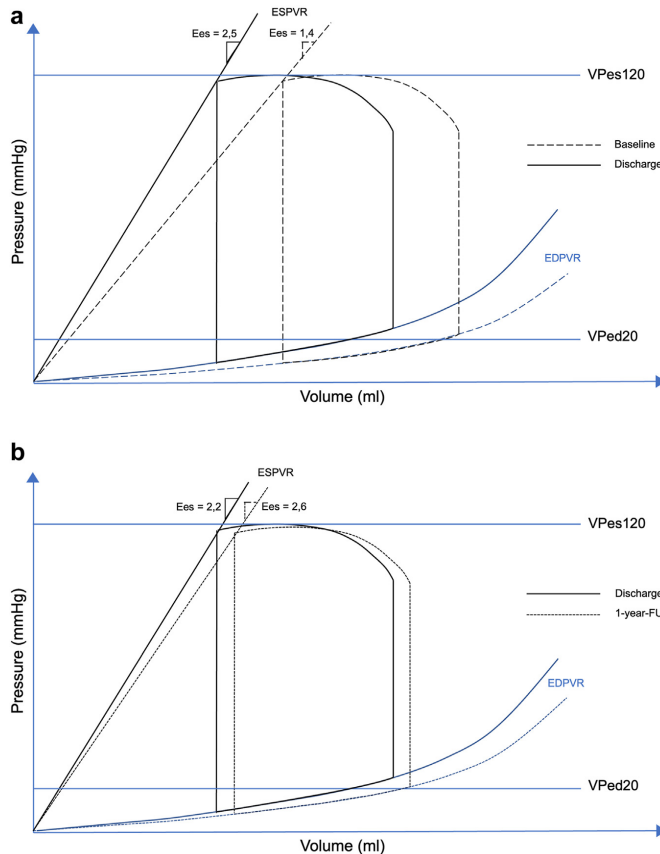


Figure 3. Schematic left ventricular pressure-volume visualization between (a) baseline and discharge and (b) discharge and 1-year follow-up. The ESPVR and EDPVR both shift leftward from baseline to follow-up and remain statistically unchanged from discharge to 1-year follow-up, despite an overall increase in LV volumes. VPed20 indicates an end-diastolic volume at a pressure of 20 mmHg, VPes120 indicates an end-systolic volume at a pressure of 120 mmHg, respectively. Ees indicates the slope of ESPVR. Abbreviations: 1-year FU, 1-year follow-up; EDPVR, end-diastolic pressure-volume relationship; Ees, end-systolic elastance; ESPVR, end-systolic pressure-volume relationship.

the ventricles operated on the descending limb before TMVR and were optimized after, or (2) more complex LV geometry changes caused by the intervention lead to a better contractile function, resulting in a different Frank-Starling curve then.

Despite improvements in hemodynamic parameters, we observed a nonsignificant decrease of global LVEF. This is a well-known phenomenon following MR treatment, which has been described for both TEER and TMVR^{28,30,32,37} and may be explained by overestimation of LVEF in the presence of MR³⁸ as well as some degree of afterload mismatch after eradication of the regurgitant volume following a sudden increase of end-diastolic filling pressures.³⁹ Dupuis et al.⁴⁰ were able to show that $LVEF_{forward}$ is superior to global LVEF in the assessment of postoperative LV systolic function in patients undergoing mitral valve surgery. Our study confirms increased filling pressures by MR resolution with an increased EDP following TMVR. Increased $LVEF_{forward}$ further illustrates the fact that proportionally more blood ejection occurs toward the high-pressure circulatory system, leading to increased afterload. Nevertheless, complete restoration of LV function, including diastolic function, would include normalization of EDP, which we could not observe in 1-year follow-up data. This finding requires confirmation by larger prospective studies.

The early hemodynamic changes described in this study are unique to TMVR and have not been reported in similar studies including TEER

patients. Complete elimination of MR, as opposed to some degree of residual MR, could be a plausible explanation for this finding and may represent an advantage of TMVR over TEER with potentially prognostic implications.

In general, the beneficial impact of LV reverse remodeling on outcomes after MR treatment has been well described.^{30,41,42} Although the sample size of our study was small, our data suggest a significant prognostic impact of early VPed20 reduction on clinical outcomes. Therefore, early LV reverse remodeling could have prognostic implications despite attenuation at follow-up.

Right Ventricular Changes After TMVR

The impact of TMVR on PA pressures has been consistently described by several studies involving TMVR devices.^{33,37} Severe MR is frequently associated with some degree of postcapillary pulmonary hypertension, which results from the backward transmission of increased left atrial pressures.⁴³ Hence, by eliminating MR, TMVR generally results in effective recovery of PA pressures. Our study supports previous findings that TMVR significantly reduces PASP. However, in our patient population, the decrease in PASP was accompanied by a decline in TAPSE, which might indicate a decline in RV contractility. In line with an early decrease in TAPSE, we observed a significant decrease in RVFAC from

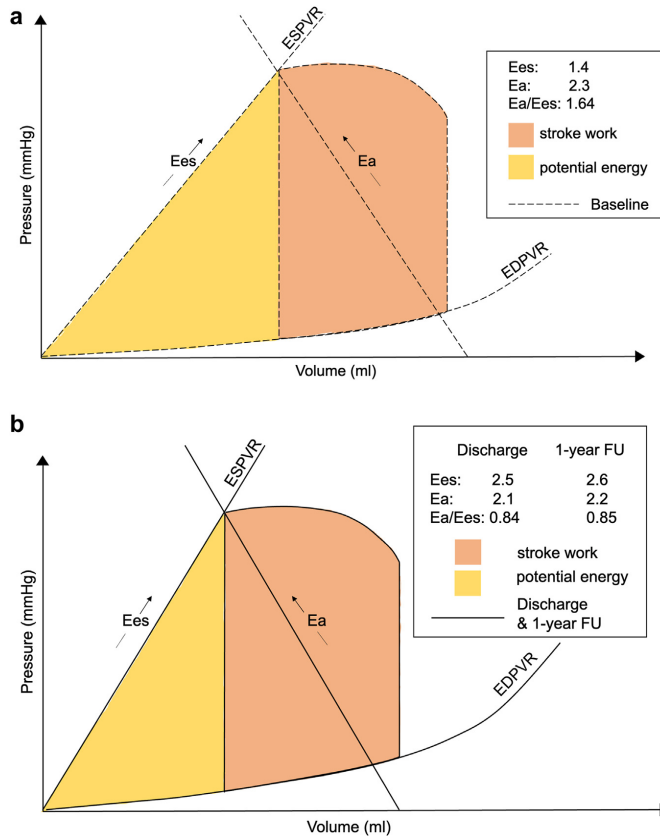


Figure 4. The PVA of a single beat at (a) baseline and (b) discharge and 1-year follow-up. The PVA can be divided into two parts: 1. The stroke work, which includes the area within the pressure-volume loop (orange). 2. The potential energy, which describes the triangular area formed by the ESPVR and EDPVR slopes (yellow).

Abbreviations: 1-year FU, 1-year follow-up; Ea, effective arterial elastance; EDPVR, end-diastolic pressure-volume relationship; Ees, end-systolic elastance; ESPVR, end-systolic pressure-volume relationship; PVA, pressure-volume area.

discharge to 1-year follow-up. Reduced RV function following mitral valve intervention might be attributed to geometric changes in RV contraction, which may result from the disruption of pericardial integrity following transapical access.⁴⁴ Recently, RV-PA coupling (TAPSE/PASP ratio) has been introduced as an excellent prognostic marker for assessing RV function in patients undergoing TEER.^{45–47} Balancing the reduction of both PASP and TAPSE, RV-PA coupling remained stable after TMVR. Given the fact that TAPSE should generally be interpreted in the light of PASP, RV-PA coupling is considered superior to TAPSE alone for defining hemodynamic RV function. Therefore, we conclude that RV function after TMVR was indeed preserved. Nevertheless, the absence of recovery of TAPSE and a decrease in RVFAC at follow-up warrant further investigation of RV performance following TMVR.

Study Limitations

This study has several limitations that should be acknowledged. First, the absence of a medical or TEER control group limits our ability to assess the natural course of the disease and draw conclusions regarding differences compared to TEER. Second, the retrospective nature of this study warrants verification of the results in prospective studies. Third, the accuracy of echocardiography measurements partly relies on approximation formulas, where small measurement differences may have a significant impact on the overall data.

Especially, parameters calculated with measurements regarding the LV outflow tract are typically error prone. Additionally, assessment of both diastolic and systolic function is flawed when considering valve replacement and transapical access. In particular, the assessment of ejection time in the presence (baseline) or absence of MR (following TMVR) remains a potential limitation of the noninvasive approach used in this study. Furthermore, $SV_{forward}$ was used for calculation of Ees at baseline and discharge, thus not considering additional ejection to the left atrium at baseline.

However, we are convinced of the reliability of our results given the somewhat expected hemodynamic changes following MR elimination as demonstrated by noninvasive measurements.³¹ Nevertheless, these results should be validated by studies utilizing invasive hemodynamic measurements. Further studies including a larger patient population with longer echocardiographic follow-up time, are necessary to assess the durability of the short-term hemodynamic and volumetric changes we observed.

Conclusion

In this single-center study, noninvasive assessment of pressure-volume loops before and after TMVR demonstrated acute LV reverse remodeling and improved LV contractility, while RV performance was preserved. At 1-year follow-up, the LV reverse remodeling was

attenuated, but LV contractility remained improved. Considering available data with other treatment options, these findings suggest that complete MR elimination by TMVR may have a greater impact on LV function compared to other MR therapies. In addition, complete abolishment of MR may still be compensated by the ventricle even in the presence of LV dysfunction, irrespective of transapical access. However, it remains to be determined whether the potential benefit of complete MR elimination by TMVR on LV function and reverse remodeling can translate into favorable long-term functional and clinical outcomes.

Impact on Daily Practice

This study is the first to assess the hemodynamic changes in patients undergoing TMVR by deriving noninvasive assessment of pressure-volume loops. Our results highlight the potential beneficial impact of complete MR elimination on LV contractility and support the need for further investigation of hemodynamics after TMVR. With the transition from transapical to transfemoral/transseptal access in TMVR, procedural safety is likely to improve significantly. As procedural risk improves and TMVR becomes available to a broader patient population, the distinct LV and RV hemodynamic consequences of complete MR elimination and TMVR become more important.

ORCID

Sebastian Ludwig  <https://orcid.org/0000-0002-5752-4951>
 Lena S. Strotmann  <https://orcid.org/0009-0003-1978-6656>
 Andrea Scotti  <https://orcid.org/0000-0003-4731-4384>
 Jessica Weimann  <https://orcid.org/0000-0003-2414-8766>
 Moritz Seiffert  <https://orcid.org/0000-0002-3940-9079>
 Andreas Schäfer  <https://orcid.org/0000-0001-7304-6083>
 Daniel Burkhoff  <https://orcid.org/0000-0003-3995-2466>
 Daniel Kalbacher  <https://orcid.org/0000-0002-2269-2461>

Ethics Statement

The study was approved by the local ethics committee and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Every patient gave written informed consent to the use of data records for scientific research.

Funding

This study was supported by a personal grant from the German Heart Foundation (DHS) to S. Ludwig.

Disclosure Statement

S. Ludwig has received travel compensation from Edwards Lifesciences, speaker honoraria from Abbott, and advisory fees from Bayer, and is a consultant to New Valve Technology (NVT). D. Kalbacher has received personal fees from Abbott Medical, Edwards Lifesciences, Medtronic Inc, and Pi-Cardio Ltd. A. Schaefer received speaker honoraria from Abbott. The other authors had no conflicts to declare.

Review Statement

The review of this paper was managed by Guest Editor Fabien Praz, MD.

Supplementary material

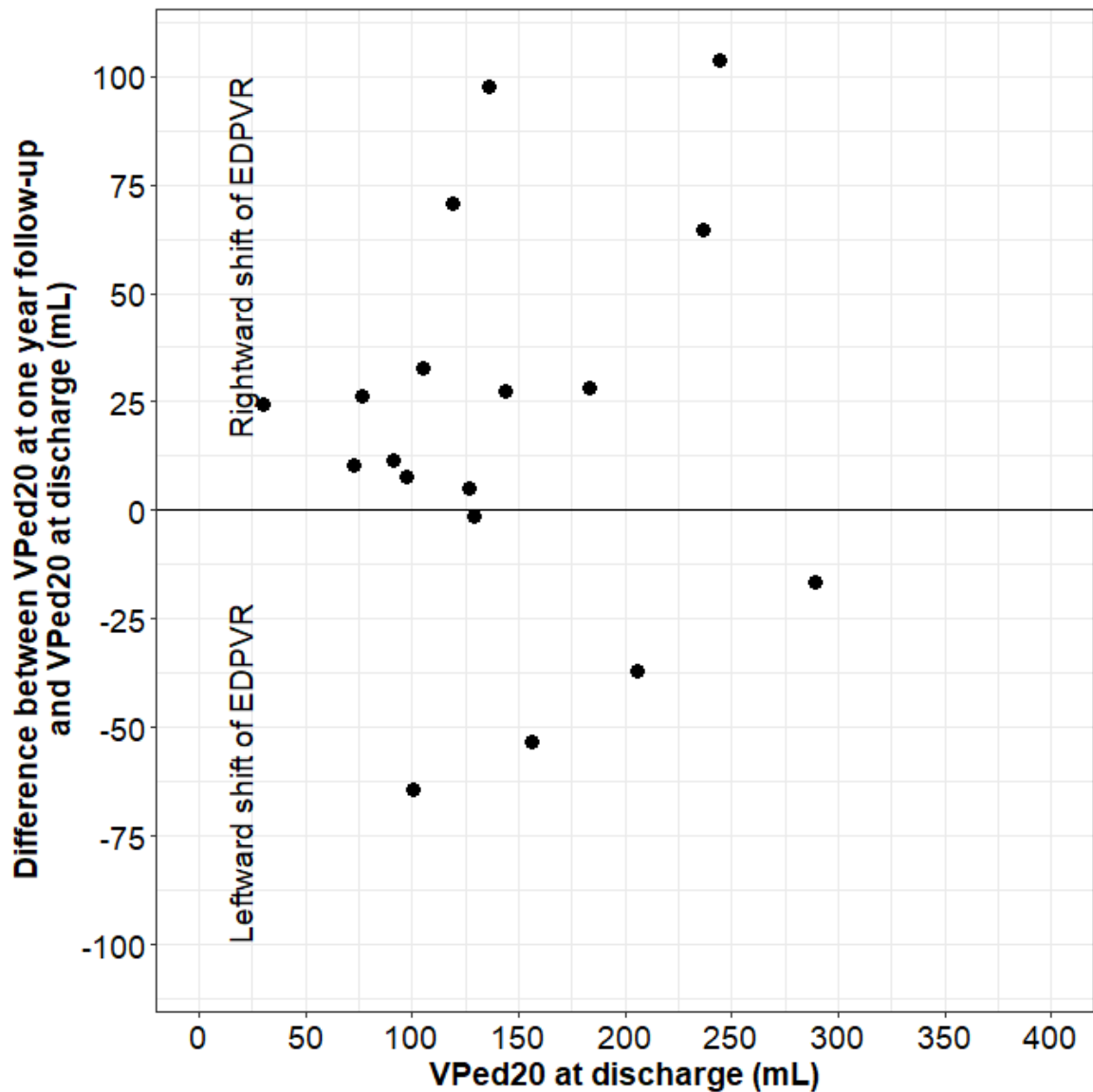
Supplemental data for this article can be accessed on the [publisher's website](#).

References

- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-1011.
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *New Engl J Med*. 2003;348:2007-2018.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al, ESC/EACTS Scientific Document Group, ESC National Cardiac Societies. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the task force for the management of valvular heart disease of the European society of Cardiology (ESC) and the European association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022;43:561-632.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American heart association Joint committee on clinical Practice guidelines. *Circulation*. 2021;143:e35-e71.
- Ben Ali W, Ludwig S, Duncan A, et al. Characteristics and outcomes of patients screened for transcatheter mitral valve implantation: 1-year results from the CHOICE-MI registry. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:887-898.
- Alperi A, Granada JF, Bernier M, Dagenais F, Rodés-Cabau J. Current status and Future Prospects of transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:3058-3078.
- Ludwig S, Perrin N, Coisne A, et al. Clinical outcomes of transcatheter mitral valve replacement: two-year results of the CHOICE-MI Registry. *EuroIntervention*. 2023;19:512-525.
- Ludwig S, Kalbacher D, Ali WB, et al, on behalf of the CHOICE-MI and the EuroSMR Investigators (see online Appendix S1). Transcatheter mitral valve replacement or repair for secondary mitral regurgitation: a propensity score-matched analysis. *European J of Heart Fail*. 2023;25:399-410.
- Reichart D, Kalbacher D, Rübsamen N, et al. The impact of residual mitral regurgitation after MitraClip therapy in functional mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1840-1848.
- Kar S, Mack MJ, Lindenfeld J, et al. Relationship between residual mitral regurgitation and clinical and quality-of-life outcomes after transcatheter and medical treatments in heart failure: COAPT trial. *Circulation*. 2021;144:426-437.
- Hungerford SL, Bart NK, Song N, et al. Transcatheter mitral valve edge-to-edge repair versus transapical mitral valve replacement in patients with LV dysfunction. *JACC (J Am Coll Cardiol): Cardiovascular Imaging*. 2022;15:1514-1516.
- Namasivayam M, Feneley MP, Hayward CS, et al. First evaluation of acute left ventricular response to Off-Pump transcatheter mitral valve replacement in high-risk patients. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2018;11:2239-2240.
- Ludwig S, Ruebsamen N, Deuschl F, et al. Screening for transcatheter mitral valve replacement: a decision tree algorithm. *EuroIntervention*. 2020;16:251-258.
- Ludwig S, Sedighian R, Weimann J, et al. Management of patients with mitral regurgitation ineligible for standard therapy undergoing TMVI screening. *EuroIntervention*. 2022;18:213-223.
- Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al, European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:307-332.
- Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12, e009047.
- Schrage B, Kalbacher D, Schwarzl M, et al. Distinct hemodynamic changes after interventional mitral valve edge-to-edge repair in different Phenotypes of heart failure: an integrated hemodynamic analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7, e007963.
- Klotz S, Hay I, Dickstein ML, et al. Single-beat estimation of end-diastolic pressure-volume relationship: a novel method with potential for noninvasive application. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H403-H412.
- Chen C-H, Fetics B, Nevo E, et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2028-2034.
- Kresoja K-P, Rommel K-P, Fengler K, et al. Renal sympathetic denervation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2021;14, e007421.
- ten Brinke EA, Burkhoff D, Klautz RJ, et al. Single-beat estimation of the left ventricular end-diastolic pressure-volume relationship in patients with heart failure. *Heart*. 2010;96:213-219.
- Kelly RP, Ting CT, Yang TM, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*. 1992;86:513-521.
- Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1983;245:H773-H780.
- Monge García MI, Santos A. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Ann Transl Med*. 2020;8:795.
- Chirinos JA. Ventricular-arterial coupling: invasive and non-invasive assessment. *Artery Res*. 2013;7:2-14.
- Abbas AE, Fortuin FD, Patel B, Moreno CA, Schiller NB, Lester SJ. Noninvasive measurement of systemic vascular resistance using Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiography*. 2004;17:834-838.
- Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, et al. Recovery of left ventricular function after surgical correction of mitral regurgitation caused by leaflet prolapse. *The J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:1071-1076.
- Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, et al. Echocardiographic outcomes after transcatheter leaflet approximation in patients with secondary mitral regurgitation: the COAPT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2969-2979.
- Sorajja P, Duncan A, Muller D, et al. TCT CONNECT-334 beneficial left ventricular remodeling and hemodynamic improvement following transcatheter

- mitral valve replacement with an apically Tethered Prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:B144.
- 30 Grayburn PA, Foster E, Sangli C, et al. Relationship between the Magnitude of reduction in mitral regurgitation Severity and left ventricular and left atrial reverse remodeling after MitraClip therapy. *Circulation*. 2013;128:1667-1674.
 - 31 Lavall D, Mehrer M, Schirmer SH, et al. Long-term hemodynamic improvement after transcatheter mitral valve repair. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31:1013-1020.
 - 32 Muller DWM, Sorajja P, Duncan A, et al. 2-Year outcomes of transcatheter mitral valve replacement in patients with severe symptomatic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1847-1859.
 - 33 Bapat V, Rajagopal V, Meduri C, et al. Early experience with New transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:12-21.
 - 34 Ludwig S, Kalbacher D, Schofer N, et al. Early results of a real-world series with two transapical transcatheter mitral valve replacement devices. *Clin Res Cardiol*. 2021; 110:411-420.
 - 35 Fukui M, Sorajja P, Gössl M, et al. Left ventricular remodeling after transcatheter mitral valve replacement with Tendyne: New Insights from Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:2038-2048.
 - 36 Katz AM. Editorial: the descending limb of the Starling curve and the failing heart. *Circulation*. 1965;32:871-875.
 - 37 Sorajja P, Moat N, Badhwar V, et al. Initial Feasibility study of a New transcatheter mitral Prosthesis: the first 100 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73: 1250-1260.
 - 38 Kamperidis V, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *Eur Heart J*. 2016;37:811-816.
 - 39 Melisurgo G, Ajello S, Pappalardo F, et al. Afterload mismatch after MitraClip insertion for functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2014;113:1844-1850.
 - 40 Dupuis M, Mahjoub H, Clavel M, et al. Forward left ventricular ejection fraction: a Simple risk marker in patients with Primary mitral regurgitation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6, e006309.
 - 41 Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe Ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370:23-32.
 - 42 Gripari P, Tamborini G, Bottari V, et al. Three-dimensional transthoracic echocardiography in the Comprehensive evaluation of right and left heart chamber remodeling following Percutaneous mitral valve repair. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29:946-954.
 - 43 Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory society (ERS)Endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), international society for heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46:903-975.
 - 44 Zanobini M, Saccoci M, Tamborini G, et al. Postoperative echocardiographic reduction of right ventricular function: is pericardial opening modality the main culprit? *BioMed Res Int*. 2017;2017, 4808757.
 - 45 Brenner MI, Grayburn P, Lindenfeld J, et al. Right ventricular–pulmonary arterial coupling in patients with HF secondary MR. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:2231-2242.
 - 46 Adamo M, Inciardi RM, Tomasoni D, et al. Changes in right ventricular–to–pulmonary artery coupling after transcatheter edge-to-edge repair in secondary mitral regurgitation. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2022;15:2038-2047.
 - 47 Karam N, Stolz L, Orban M, et al. Impact of right ventricular dysfunction on outcomes after transcatheter edge-to-edge repair for secondary mitral regurgitation. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2021;14:768-778.

Supplementary Figure 1.



Supplementary Figure 1. *End-diastolic pressure-volume relationship between discharge and 1-year follow-up following TMVR.*

Patients are compared based on their calculated end-diastolic volume at an end-diastolic pressure of 20 mm Hg (VPed20) as a marker of the end-diastolic pressure-volume relationship (EDPVR). The y axis displays the change in VPed20 from discharge to 1-year follow-up, and the x axis displays the value of the VPed20 at discharge.

3. Zusammenfassung (Englisch/Deutsch)

Summary: Transcatheter mitral valve replacement (TMVR) offers an innovative treatment option for patients with mitral regurgitation (MR) who are at high surgical risk. While TMVR achieves complete MR resolution in most cases, its hemodynamic effects remain insufficiently understood. This research aimed to analyze the hemodynamic impact of TMVR on left and right ventricular function using non-invasive pressure-volume loop assessments.

The study included all consecutive patients with severe MR who underwent TMVR using dedicated devices between May 2016 and August 2022. For 26 patients, end-diastolic and end-systolic pressure-volume relationships (EDPVR and ESPVR) were estimated through single-beat echocardiographic measurements at baseline, discharge, and 1-year follow-up. Right ventricular (RV) function was evaluated based on pulmonary artery systolic pressure (PASP), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), RV-pulmonary artery (PA) coupling, and RV fractional area changes (RVFAC). The prognostic significance of VPed20 reduction was analyzed using Cox regression.

A total of 26 patients (77.0 years [IQR 73.9-80.1], N=17 [65.4%] male) with successful TMVR were included, (secondary MR [N=21, 80.8%]; The median left ventricular (LV) ejection fraction was 37.0% [IQR 30.7–50.7]. Post-TMVR, LV function at discharge showed a significant decrease in VPed20 ($p<0.001$), reflecting a leftward shift in EDPVR, and an increase in the end-systolic elastance (Ees) slope ($p=0.007$). No significant changes were observed for RV-PA coupling ($p=0.19$) or RVFAC ($p=0.22$). At the 1-year follow-up, LV contractility (Ees) and RV-PA coupling remained stable. Notably, a reduction in VPed20 at discharge was significantly associated with lower all-cause mortality or heart failure hospitalization within one year (HR 0.16, 95% CI 0.04–0.71, $p=0.016$).

The non-invasive evaluation of pressure-volume loops demonstrated early LV reverse remodeling and improved LV contractility following TMVR, while RV function was preserved. These findings highlight the potential prognostic importance of achieving complete MR elimination through TMVR for both LV and RV function.

Zusammenfassung: Der Katheter-basierte Mitralklappenersatz (TMVR) stellt eine neue Behandlungsoption für chirurgische Hochrisikopatienten mit Mitralklappeninsuffizienz (MI) dar. Obwohl bei den meisten Patienten, die sich einer TMVR unterziehen, eine vollständige Eliminierung der MI erreicht wird, sind die hämodynamischen Folgen der Intervention noch weitestgehend unverstanden. Mit der vorliegenden Arbeit wurden die hämodynamischen Auswirkungen der TMVR-Prozedur auf die links- und rechtsventrikuläre Funktion mit Hilfe nicht-invasiver Druck-Volumen-Kurven untersucht.

Alle Patienten mit hochgradiger MI, die sich zwischen Mai 2016 und August 2022 einer TMVR-Prozedur unterzogen, wurden in das lokale HERMES Register aufgenommen. Die enddiastolischen und endsystolischen Druck-Volumen-Beziehungen (EDPVR und ESPVR) wurden anhand echokardiografischer single-beat Messungen bei 26 Patienten zum Baseline-Zeitpunkt und nach TMVR zum Zeitpunkt der Entlassung sowie nach einem 1-Jahres-Follow-up abgeleitet. Die Funktion des rechten Ventrikels (RV) wurde anhand des systolischen Drucks in der Lungenarterie (sPAP), der systolischen Exkursion der Trikuspidalebene (TAPSE), der Kopplung zwischen RV und Lungenarterie (PA) sowie des rechtsventrikulären fractional area changes (RVFAC) bestimmt.

Insgesamt wurden 26 Patienten (77,0 Jahre [IQR 73,9-80,1], N=17 [65,4%] männlich) mit erfolgreich durchgeführter TMVR-Prozedur eingeschlossen (sekundäre MI [N=21, 80,8%]; die mediane LV-Ejektionsfraktion lag bei 37,0% [IQR 30,7-50,7]). Hinsichtlich der LV-Funktion wurde nach TMVR zum Zeitpunkt der Entlassung eine Reduktion von VPed20 ($p<0.001$) beobachtet, die auf eine Linksverschiebung der EDPVR-Kurve hinweist sowie eine Zunahme der end-systolischen Elastizität (Ees) ($p=0.007$). Zum 1-Jahres-Follow-up zeigten sich die LV-Kontraktilität sowie das RV-PA-Coupling ohne signifikante Veränderung im Vergleich zur Entlassung. Die Reduktion von VPed20 zum Zeitpunkt der Entlassung war signifikant assoziiert mit der dem kombinierten Endpunkt aus Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz nach einem Jahr (HR 0.16, 95% CI 0.04-0.71, $p=0.016$).

Die nicht-invasive Beurteilung von Druck-Volumen-Kurven zeigte ein frühes LV-Reverse Remodeling und eine verbesserte LV-Kontraktilität, während die RV-Leistung erhalten blieb. Diese Ergebnisse zeigen die potenziell positiven prognostischen Auswirkungen einer vollständigen MI-Eliminierung nach TMVR auf die LV- und RV-Funktion.

4. Literaturverzeichnis

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., ... Kron, I. L. (2014). Mitral-Valve Repair versus Replacement for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 370(1), 23–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312808>

Adamo, M., Inciardi, R. M., Tomasoni, D., Dallapellegrina, L., Estévez-Loureiro, R., Stolfo, D., Lupi, L., Pancaldi, E., Popolo Rubbio, A., Giannini, C., Benito-González, T., Fernández-Vázquez, F., Caneiro-Queija, B., Godino, C., Munafò, A., Pascual, I., Avanzas, P., Frea, S., Boretto, P., ... Metra, M. (2022). Changes in Right Ventricular-to-Pulmonary Artery Coupling After Transcatheter Edge-to-Edge Repair in Secondary Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 15(12), 2038–2047. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.08.012>

Alperi, A., Granada, J. F., Bernier, M., Dagenais, F., & Rodés-Cabau, J. (2021). Current Status and Future Prospects of Transcatheter Mitral Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(24), 3058–3078. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.051>

Asch, F. M., Grayburn, P. A., Siegel, R. J., Kar, S., Lim, D. S., Zaroff, J. G., Mishell, J. M., Whisenant, B., Mack, M. J., Lindenfeld, J., Abraham, W. T., Stone, G. W., Weissman, N. J., & COAPT Investigators. (2019). Echocardiographic Outcomes After Transcatheter Leaflet Approximation in Patients With Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(24), 2969–2979. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.017>

Bapat, V., Rajagopal, V., Meduri, C., Farivar, R. S., Walton, A., Duffy, S. J., Gooley, R., Almeida, A., Reardon, M. J., Kleiman, N. S., Spargias, K., Pattakos, S., Ng, M. K., Wilson, M., Adams, D. H., Leon, M., Mack, M. J., Chenoweth, S., Sorajja, P., ... Redwood, S. (2018). Early Experience With New Transcatheter Mitral Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(1), 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.061>

Ben Ali, W., Ludwig, S., Duncan, A., Weimann, J., Nickenig, G., Tanaka, T., Coisne, A., Vincentelli, A., Makkar, R., Webb, J. G., Akodad, M., Muller, D. W. M., Praz, F., Wild, M. G., Hausleiter, J., Goel, S. S., von Ballmoos, M. W., Denti, P., Chehab, O., ... Kofler, M. (2022). Characteristics and outcomes of patients screened for transcatheter mitral valve implantation: 1-YEAR results from the CHOICE-MI registry. *European Journal of Heart Failure*, 24(5), 887–898. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2492>

Brener, M. I., Grayburn, P., Lindenfeld, J., Burkhoff, D., Liu, M., Zhou, Z., Alu, M. C., Medvedofsky, D. A., Asch, F. M., Weissman, N. J., Bax, J., Abraham, W., Mack, M. J., Stone, G. W., & Hahn, R. T. (2021). Right Ventricular–Pulmonary Arterial Coupling in Patients With HF Secondary MR. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 14(20), 2231–2242. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.07.047>

Brinke, E. A. ten, Burkhoff, D., Klautz, R. J., Tschöpe, C., Schalij, M. J., Bax, J. J., Wall, E. E. van der, Dion, R. A., & Steendijk, P. (2010). Single-beat estimation of the left ventricular end-diastolic pressure–volume relationship in patients with heart failure.

Heart, 96(3), 213–219. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.176248>

Chen, C.-H., Fetters, B., Nevo, E., Rochitte, C. E., Chiou, K.-R., Ding, P.-A., Kawaguchi, M., & Kass, D. A. (2001). Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(7), 2028–2034. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01651-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01651-5)

Chirinos, J. A. (2013). Ventricular–arterial coupling: Invasive and non-invasive assessment. *Artery Research*, 7(1), 10.1016/j.artres.2012.12.002. <https://doi.org/10.1016/j.artres.2012.12.002>

Coffey, S., Cairns, B. J., & Iung, B. (2016). The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*, 102(1), 75–85. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307020>

del Val, D., Ferreira-Neto, A. N., Wintzer-Wehekind, J., Dagenais, F., Paradis, J., Bernier, M., O'Connor, K., Beaudoin, J., Freitas-Ferraz, A. B., & Rodés-Cabau, J. (2019). Early Experience With Transcatheter Mitral Valve Replacement: A Systematic Review. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 8(17), e013332. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013332>

Dupuis, M., Mahjoub, H., Clavel, M., Côté, N., Toubal, O., Tastet, L., Dumesnil, J. G., O'Connor, K., Dahou, A., Thébault, C., Bélanger, C., Beaudoin, J., Arsenault, M., Bernier, M., & Pibarot, P. (2017). Forward Left Ventricular Ejection Fraction: A Simple Risk Marker in Patients With Primary Mitral Regurgitation. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 6(11), e006309. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006309>

Fukui, M., Sorajja, P., Gössl, M., Bae, R., Lesser, J. R., Sun, B., Duncan, A., Muller, D., & Cavalcante, J. L. (2020). Left Ventricular Remodeling After Transcatheter Mitral Valve Replacement With Tendyne: New Insights From Computed Tomography. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 13(17), 2038–2048. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.009>

Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Noordegraaf, A. V., Beghetti, M., Ghofrani, A., Sanchez, M. A. G., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., ... Hoeper, M. (2015). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Respiratory Journal*, 46(4), 903–975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>

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(15), 1667–1674. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001039>

Gripari, P., Tamborini, G., Bottari, V., Maffessanti, F., Carminati, M. C., Muratori, M., Vignati, C., Bartorelli, A. L., Alamanni, F., & Pepi, M. (2016). Three-Dimensional

Transthoracic Echocardiography in the Comprehensive Evaluation of Right and Left Heart Chamber Remodeling Following Percutaneous Mitral Valve Repair. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(10), 946–954. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.06.009>

Hungerford, S. L., Bart, N. K., Song, N., Jansz, P., Dahle, G., Duncan, A., Hayward, C., & Muller, D. W. M. (2022). Transcatheter Mitral Valve Edge-to-Edge Repair Versus Transapical Mitral Valve Replacement in Patients With LV Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 15(8), 1514–1516. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.02.017>

Jessup, M., & Brozena, S. (2003). Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 348(20), 2007–2018. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021498>

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. *European Heart Journal*, 37(10), 811–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv680>

Kar, S., Mack, M. J., Lindenfeld, J., Abraham, W. T., Asch, F. M., Weissman, N. J., Enriquez-Sarano, M., Lim, D. S., Mishell, J. M., Whisenant, B. K., Rogers, J. H., Arnold, S. V., Cohen, D. J., Grayburn, P. A., & Stone, G. W. (2021). Relationship Between Residual Mitral Regurgitation and Clinical and Quality-of-Life Outcomes After Transcatheter and Medical Treatments in Heart Failure: COAPT Trial. *Circulation*, 144(6), 426–437. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053061>

Karam, N., Stolz, L., Orban, M., Deseive, S., Praz, F., Kalbacher, D., Westermann, D., Braun, D., Năbauer, M., Neuss, M., Butter, C., Kassab, M., Petrescu, A., Pfister, R., Iliadis, C., Unterhuber, M., Park, S.-D., Thiele, H., Baldus, S., ... Hausleiter, J. (2021). Impact of Right Ventricular Dysfunction on Outcomes After Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Secondary Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 14(4), 768–778. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.12.015>

Katz, A. M. (1965). Editorial: The Descending Limb of the Starling Curve and the Failing Heart. *Circulation*, 32(6), 871–875. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.32.6.871>

Kelly, R. P., Ting, C. T., Yang, T. M., Liu, C. P., Maughan, W. L., Chang, M. S., & Kass, D. A. (1992). Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*, 86(2), 513–521. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.86.2.513>

Klotz, S., Hay, I., Dickstein, M. L., Yi, G.-H., Wang, J., Maurer, M. S., Kass, D. A., & Burkhoff, D. (2006). Single-beat estimation of end-diastolic pressure-volume relationship: A novel method with potential for noninvasive application. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 291(1), H403–412. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01240.2005>

Kresoja, K.-P., Rommel, K.-P., Fengler, K., von Roeder, M., Besler, C., Lücke, C., Gutberlet, M., Desch, S., Thiele, H., Böhm, M., & Lurz, P. (2021). Renal Sympathetic Denervation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*, 14(3), e007421. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007421>

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

Echocardiography. (2010). European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: Mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 11(4), 307–332. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jeq031>

Lavall, D., Mehrer, M., Schirmer, S. H., Reil, J.-C., Wagenpfeil, S., Böhm, M., & Laufs, U. (2018). Long-Term Hemodynamic Improvement after Transcatheter Mitral Valve Repair. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 31(9), 1013–1020. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.05.010>

Ludwig, S., Kalbacher, D., Ali, W. B., Weimann, J., Adam, M., Duncan, A., Webb, J. G., Windecker, S., Orban, M., Giannini, C., Coisne, A., Karam, N., Scotti, A., Sondergaard, L., Adamo, M., Muller, D. W. M., Butter, C., Denti, P., Melica, B., ... on behalf of the CHOICE-MI and the EuroSMR Investigators (see online Appendix S1). (2023). Transcatheter mitral valve replacement or repair for secondary mitral regurgitation: A propensity score-matched analysis. *European Journal of Heart Failure*, 25(3), 399–410. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2797>

Ludwig, S., Kalbacher, D., Schofer, N., Schäfer, A., Koell, B., Seiffert, M., Schirmer, J., Schäfer, U., Westermann, D., Reichenspurner, H., Blankenberg, S., Lubos, E., & Conradi, L. (2021). Early results of a real-world series with two transapical transcatheter mitral valve replacement devices. *Clinical Research in Cardiology*, 110(3), 411–420. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01757-z>

Ludwig, S., Perrin, N., Coisne, A., Ali, W. B., Weimann, J., Duncan, A., Akodad, M., Scotti, A., Kalbacher, D., Bleiziffer, S., Nickenig, G., Hausleiter, J., Ruge, H., Adam, M., Petronio, A.-S., Dumonteil, N., Sondergaard, L., Adamo, M., Regazzoli, D., ... Conradi, L. (n.d.). *Clinical outcomes of transcatheter mitral valve replacement: Two-year results of the CHOICE-MI Registry*. *EuroIntervention*. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-01037>

Ludwig, S., Ruebsamen, N., Deuschl, F., Schofer, N., Kalbacher, D., Schaefer, A., Koell, B., Westermann, D., Reichenspurner, H., Blankenberg, S., Schäfer, U., Conradi, L., & Lubos, E. (2020). Screening for transcatheter mitral valve replacement: A decision tree algorithm. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 16(3), 251–258. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-01051>

Ludwig, S., Sedighian, R., Weimann, J., Koell, B., Waldschmidt, L., Schäfer, A., Seiffert, M., Westermann, D., Reichenspurner, H., Blankenberg, S., Schofer, N., Lubos, E., Conradi, L., & Kalbacher, D. (n.d.). *Management of patients with mitral regurgitation ineligible for standard therapy undergoing TMVR screening*. *EuroIntervention*. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00708>

Ludwig, S., Strotmann, L. S., Schrage, B. N., Koell, B., Coisne, A., Scotti, A., Rommel, K.-P., Weimann, J., Schwarzl, M., Seiffert, M., Reichenspurner, H., Blankenberg, S., Schäfer, A., Burkhoff, D., Schofer, N., Granada, J., Conradi, L., & Kalbacher, D. (2024). Left and Right Ventricular Hemodynamic Response After Transcatheter Mitral Valve Replacement. *Structural Heart*, 100322. <https://doi.org/10.1016/j.shj.2024.100322>

Mack, M., Carroll, J. D., Thourani, V., Vemulapalli, S., Squiers, J., Manandhar, P., Deeb, G. M., Batchelor, W., Herrmann, H. C., Cohen, D. J., Hanzel, G., Gleason, T., Kirtane,

- A., Desai, N., Guibone, K., Hardy, K., Michaels, J., DiMaio, J. M., Christensen, B., ... Bavaria, J. (2021). Transcatheter Mitral Valve Therapy in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(23), 2326–2353. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.058>
- Maisano, F., Alfieri, O., Banai, S., Buchbinder, M., Colombo, A., Falk, V., Feldman, T., Franzen, O., Herrmann, H., Kar, S., Kuck, K.-H., Lutter, G., Mack, M., Nickenig, G., Piazza, N., Reisman, M., Ruiz, C. E., Schofer, J., Søndergaard, L., ... Leon, M. B. (2015). The future of transcatheter mitral valve interventions: Competitive or complementary role of repair vs. replacement? *European Heart Journal*, 36(26), 1651–1659. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv123>
- Melisurgo, G., Ajello, S., Pappalardo, F., Guidotti, A., Agricola, E., Kawaguchi, M., Latib, A., Covello, R. D., Denti, P., Zangrillo, A., Alfieri, O., & Maisano, F. (2014). Afterload mismatch after MitraClip insertion for functional mitral regurgitation. *The American Journal of Cardiology*, 113(11), 1844–1850. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.03.015>
- Mirabel, M., Iung, B., Baron, G., Messika-Zeitoun, D., D  taint, D., Vanoverschelde, J.-L., Butchart, E. G., Ravaud, P., & Vahanian, A. (2007). What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *European Heart Journal*, 28(11), 1358–1365. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm001>
- Monge García, M. I., & Santos, A. (2020). Understanding ventriculo-arterial coupling. *Annals of Translational Medicine*, 8(12), 795. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.04.10>
- Muller, D. W. M., Sorajja, P., Duncan, A., Bethea, B., Dahle, G., Grayburn, P., Babaliaros, V., Guerrero, M., Thourani, V. H., Bedogni, F., Denti, P., Dumonteil, N., Modine, T., Jansz, P., Chuang, M. L., Blanke, P., Leipsic, J., & Badhwar, V. (2021). 2-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Replacement in Patients With Severe Symptomatic Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(19), 1847–1859. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.060>
- Namasivayam, M., Feneley, M. P., Hayward, C. S., Shaw, M., Rao, S., Jansz, P., & Muller, D. W. M. (2018). First Evaluation of Acute Left Ventricular Response to Off-Pump Transcatheter Mitral Valve Replacement in High-Risk Patients. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 11(21), 2239–2240. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.056>
- 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. *The Lancet*, 368(9540), 1005–1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8)
- Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Gentile, F., Jneid, H., Krieger, E. V., Mack, M., McLeod, C., O’Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., Thompson, A., & Toly, C. (2021). 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 143(5), e35–e71. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932>
- Regueiro, A., Granada, J. F., Dagenais, F., & Rod  s-Cabau, J. (2017). Transcatheter

Mitral Valve Replacement: Insights From Early Clinical Experience and Future Challenges. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(17), 2175–2192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.045>

Reichart, D., Kalbacher, D., Rübsamen, N., Tigges, E., Thomas, C., Schirmer, J., Reichenspurner, H., Blankenberg, S., Conradi, L., Schäfer, U., & Lubos, E. (2020). The impact of residual mitral regurgitation after MitraClip therapy in functional mitral regurgitation. *European Journal of Heart Failure*, 22(10), 1840–1848. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1774>

Schrage, B., Kalbacher, D., Schwarzl, M., Rübsamen, N., Waldeyer, C., Becher, P. M., Tigges, E., Burkhoff, D., Blankenberg, S., Lubos, E., Schäfer, U., & Westermann, D. (2018). Distinct Hemodynamic Changes After Interventional Mitral Valve Edge-to-Edge Repair in Different Phenotypes of Heart Failure: An Integrated Hemodynamic Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 7(6), e007963. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007963>

Sorajja, P., Duncan, A., Muller, D., Badhwar, V., Bethea, B., Garatti, A., Walther, T., Glynn, J., & Modine, T. (2020). TCT CONNECT-334 Beneficial Left Ventricular Remodeling and Hemodynamic Improvement Following Transcatheter Mitral Valve Replacement With an Apically Tethered Prosthesis. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(17 Supplement S), B144–B144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.355>

Sorajja, P., Moat, N., Badhwar, V., Walters, D., Paone, G., Bethea, B., Bae, R., Dahle, G., Mumtaz, M., Grayburn, P., Kapadia, S., Babaliaros, V., Guerrero, M., Satler, L., Thourani, V., Bedogni, F., Rizik, D., Denti, P., Dumonteil, N., ... Muller, D. (2019). Initial Feasibility Study of a New Transcatheter Mitral Prosthesis: The First 100 Patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(11), 1250–1260. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.066>

Sunagawa, K., Maughan, W. L., Burkhoff, D., & Sagawa, K. (1983). Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 245(5), H773–H780. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1983.245.5.H773>

Suri, R. M., Schaff, H. V., Dearani, J. A., Sundt, T. M., Daly, R. C., Mullany, C. J., Enriquez-Sarano, M., & Orszulak, T. A. (2009). Recovery of left ventricular function after surgical correction of mitral regurgitation caused by leaflet prolapse. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 137(5), 1071–1076. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.10.026>

Tello, K., Wan, J., Dalmer, A., Vanderpool, R., Ghofrani, H. A., Naeije, R., Roller, F., Mohajerani, E., Seeger, W., Herberg, U., Sommer, N., Gall, H., & Richter, M. J. (2019). Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 12(9), e009047. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009047>

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., Jeppsson, A., Jüni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sádaba, J. R., ... ESC National Cardiac Societies. (2022). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the

management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 43(7), 561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>

Zanobini, M., Saccocci, M., Tamborini, G., Veglia, F., Di Minno, A., Poggio, P., Pepi, M., Alamanni, F., & Loardi, C. (2017). Postoperative Echocardiographic Reduction of Right Ventricular Function: Is Pericardial Opening Modality the Main Culprit? *BioMed Research International*, 2017, 4808757. <https://doi.org/10.1155/2017/4808757>

5. Abkürzungsverzeichnis

EDPVR	End-diastolische Druck-Volumen Relation
EDV	End-diastolisches Volumen
ESPVR	End-systolische Druck-Volumen Relation
ESV	End-systolisches Volumen
HF	Herzinsuffizienz
MI	Mitralklappeninsuffizienz
TEER	Transcatheter Edge-to-Edge Repair
TMVR	Transcatheter Mitral Valve Replacement
VPed20	Errechnetes EDV bei einem end-diastolischen Druck von 20 mmHg
VPes120	Errechnetes ESV bei einem end-systolischen Druck von 120 mmHg

*Disclaimer: Das generische Maskulinum wurde zur besseren Lesbarkeit verwendet und bezieht ausdrücklich das männliche und weibliche Geschlecht sowie andere Geschlechteridentitäten ein.

6. Erklärung des Eigenanteils an der Promotion

Die Einarbeitung in die Abläufe, Aufgabengebiete und die gesamte Betreuung erfolgte durch Herrn Dr. med. Sebastian Ludwig. Der prospektive Einschluss der Patienten in die HERMES Studie erfolgte durch die Doktorandin und Herrn Dr. med. Sebastian Ludwig im Rahmen der ambulanten oder stationären Krankenhausaufenthalte der Patienten. Die Datenbankpflege sowie die für die Studie notwendige retrospektive Datenerhebung erfolgte durch die Doktorandin. Telefonische Follow-up Befragungen im Rahmen der HERMES Studie der Patienten erfolgte durch die Doktorandin.

Die Konzeption des Analyseplans für die Erstellung des Manuskriptes erfolgte durch die Doktorandin und Herrn Dr. med. Sebastian Ludwig. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Jessica Weimann. Das Manuskript wurde gleichberechtigt von der Doktorandin und Herrn Dr. med. Sebastian Ludwig verfasst. Das Manuskript wurde im Verlauf durch Herrn Privatdozent Dr. med. Daniel Kalbacher sowie die Ko-Autorinnen und Ko-Autoren überarbeitet und ergänzt. Im Rahmen des Revisionsprozesses vor der Publikation des Manuskriptes wurden durch die Doktorandin weitere umfassende Daten zur Vervollständigung der Arbeit erhoben.

Alle über den Originalartikel hinausgehende Arbeiten in dieser Dissertationsschrift wurden eigenständig durch die Doktorandin erstellt.

7. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

8. Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn **Privatdozent Dr. med. Daniel Kalbacher** bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Herrn **Dr. med. Sebastian Ludwig** danke ich besonders für die hervorragende Betreuung auf dem Weg der Dissertation sowie für die ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. In den vergangenen Jahren konnte ich mich stets mit Fragen und Problemen an ihn wenden und wurde geduldig und zuverlässig unterstützt. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein Dank gilt außerdem **Frau Johanna Svoboda, Frau Kristina Eckstedt und Frau Luisa Tandecki** in Bezug auf die Unterstützung und Organisation der klinischen Screeningprozesse und Patientengespräche.

Weiterhin möchte ich **Frau Jessica Weimann** für die große Unterstützung bei der statistischen Auswertung danken.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen **Eltern** von ganzem Herzen nicht nur für die fachliche, sondern insbesondere für die bedingungslose emotionale Unterstützung, die ich auch über die Promotion hinaus stets erfahren durfte