

Aus der Klinik für Herzchirurgie,
Rhön-Klinikum - Campus Bad Neustadt
Direktor: Prof. Dr. med. Anno Diegeler
akademisches Lehrkrankenhaus der Philipps-Universität Marburg

**Verlauf und prognostische Bedeutung
der nicht korrigierten Mitralklappeninsuffizienz
unter LVAD-Therapie
im mittelfristigen und langzeitigen follow-up**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Atanas Jankulovski
geboren in Skopje, Mazedonien

Marburg, 2022

angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: **14.12.2022**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Prof. Dr. med. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. med. Jörg Babin-Ebell

Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. Konstantinos Karatolios

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	5
1. Einleitung	8
1.1. Definition der chronischen Herzinsuffizienz.....	8
1.2. Epidemiologie und Prognose der Herzinsuffizienz.....	8
1.3. Klassifikation der Herzinsuffizienz.....	9
1.4. Fortgeschrittene Herzinsuffizienz.....	13
1.5. Therapie fortgeschrittener Herzinsuffizienz durch Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems.....	14
1.6. Prognose von Patienten mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem.....	21
1.7. Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz in terminaler Herzinsuffizienz.....	22
1.8. Studienziel.....	25
2. Patienten und Methoden	26
2.1. Patientenrekrutierung.....	26
2.2. Studienaufbau.....	26
2.3. Patienteneinteilung.....	28
2.4. Retrospektive Datenanalyse.....	28
2.4.1. persistierende Mitralklappeninsuffizienz.....	28
2.4.2. Reverses Remodeling.....	29
2.4.3. NT-pro-BNP Verlauf.....	30
2.4.4. Wiederaufnahmerate.....	31
2.4.5 Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz.....	31
2.5. Prospektiver Teil der Studie.....	31
2.5.1. Befragungstechnik bei der Anamneseerhebung.....	32
2.5.2. Ein- und Ausschlusskriterien für den Belastungsprotokoll.....	32
2.5.2. Dynamische Stressechokardiographie.....	33
2.5.3. Spiroergometrie.....	34
2.6. Statistische Analyse.....	35
3. Ergebnisse aus der retrospektiven Datenanalyse	37
3.1. präoperatives Profil der ätiologiebezogenen Untergruppen.....	37
3.2. Überlebenszeitanalyse.....	38
3.3. Sterblichkeit in erstem follow-up Jahr.....	40
3.4. Linksventrikuläres reverses Remodeling	43
3.5. persistierende Mitralklappeninsuffizienz unter LVAD-Therapie.....	44

3.6. Analyse des Potenzial für rechtsventrikuläres reverses Remodeling.....	47
3.7. NT-pro-BNP Verlauf.....	50
3.8. Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz.....	50
3.9. Wiederaufnahmerate pro follow-up Jahr.....	50
4. Ergebnisse aus dem prospektiven Teil der Studie.....	51
4.1. Ergebnisse von Stressechokardiographie.....	51
4.2. Ergebnisse von Spiroergometrie.....	52
4.2.1. Gesamtanalyse in Anbetracht des MI-Schweregrades.....	52
4.2.2. Ätiologiebezogene Analyse.....	52
4.2.3. Bivariate Analyse -Verteilung im Streudiagramm.....	53
4.3. Korrelationsanalyse zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und echokardiographischen Parameter.....	56
5. Diskussion	57
5.1. Klinischer Hintergrund.....	57
5.2. Persistierende MI als Zeichen eines fortgesetzten Remodeling.....	59
5.3. Welche Rolle spielt die Ätiologie der Kardiomyopathie ?.....	60
5.4. Ein progressives rechtsventrikuläres Remodeling kritisch betrachten.....	63
5.5. Welche Klinische Bedeutung hat eine belastungsinduzierte MI ?.....	64
5.5.1. Latente MI bei Patienten mit ischämischer CMP.....	64
5.5.2. Latente MI bei Patienten mit nicht-ischämischer CMP.....	64
5.6. Stroke-Volumen und gesamtes Herz-Zeit-Volumen unter Belastung.....	65
5.7. Spiroergometrie und Korrelationsanalyse interpretiert aus der Sicht der CMP- Ätiologie.....	66
6. Fazit	68
7. Literaturverzeichnis.....	70
8. Anhang.....	77
Fragebogen Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit linksventrikulären Unterstützungssystem.....	77
Danksagung.....	78
Ehrenwörtliche Erklärung	79

Abkürzungsverzeichnis

CMP –Cardiomyopathy

cNI - chronische Niereninsuffizienz

GFR- Glomeruläre Filtrationsrate

EACTS - European Association for Cardio-thoracic Surgery

ESC – European Society for Cardiology

HI – Herzinsuffizienz

HFrEF – Heart failure with reduced ejection fraction

HZV – Herz-Zeit-Volumen

INTERMACS - Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

ISHLT – International Society for Heart and Lung Transplantation

LV – linker Ventrikel

LVAD - left ventricular assist device

LVEDD - left ventricular end diastolic diameter

MI – Mitralklappeninsuffizienz

NT-pro-BNP – N-Terminal Brain Natriuretic Peptide

RV - rechter Ventrikel

RVAD – right ventricular assist device

RVEDD - right ventricular end diastolic diameter

sPAP – systolic pulmonary arterial pressure

STS – Society of Thoracic Surgeons

TI - Trikuspidalklappeninsuffizienz

TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

VO₂ max - maximale Sauerstoffaufnahme (gemessen während Spiroergometrie)

VE/VCO₂ – Atemäquivalent für CO₂ oder Atemeffizienz (gemessen während Spiroergometrie)

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weber-Klassifikation der Herzinsuffizienz

Abbildung 2: Vergleich unterschiedlicher Klassifikationssysteme für Einstufung der terminalen Herzinsuffizienz

Abbildung 3: Leitlinien für LVAD-Implantation aus ESC-Guidelines for Diagnosis and Treatment of acute and chronic Heart failure 2021

Abbildung 4: Leitlinien für LVAD-Implantation aus der 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support

Abbildung 5: Asymmetrisches vs. symmetrisches Tethering an Mitralklappensegeln

Abbildung 6: Echokardiographische Merkmale nach Tethering-Muster

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven für LVAD-Patienten nach MI-Schweregrad abgesehen von CMP-Ätiologie

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven für LVAD-Patienten mit ischämischer CMP nach MI-Schweregrad

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven für LVAD-Patienten mit nicht-ischämischer CMP nach MI-Schweregrad

Abbildung 10: unterschiedliches Erholungspotenzial des rechten Ventrikels nach LVAD-Implantation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Präoperatives Profil der ätiologiebezogenen Untergruppen

Tabelle 2: Mittleres follow-up

Tabelle 3: Sterblichkeit im ersten follow-up-Jahr

Tabelle 4: Einfluss der klinischen Dringlichkeit (INTERMACS-Stadium) bei der LVAD-Implantation auf die Überlebensrate

Tabelle 5: Einfluss eines koexistierenden akuten Rechtsherzversagen bei der LVAD-Implantation auf die Überlebensrate

Tabelle 6: Häufigkeit einer persistierenden MI in der Nachbeobachtungszeit

Tabelle 7: Ergebnisse LV-reverses Remodeling

- Tabelle 8:* Auswirkungen einer persistierenden mittel- bis hochgradigen MI nach LVAD-Implantation
- Tabelle 9:* Gesamtanalyse des Potenzials für RV- reverses Remodeling in Anbetracht des Schweregrades der MI
- Tabelle 10:* Ätiologiebezogene Analyse des Potentials für RV- reverses Remodeling
- Tabelle 11:* NT-pro-BNP Verlauf
- Tabelle 12:* Ätiologiebezogene Darstellung der Progressionstendenz der cNI nach LVAD-Implantation abhängig vom MI-Schweregrad
- Tabelle 13:* Wiederaufnahmerate nach LVAD-Implantation abgesehen vom Aufnahmegrund
- Tabelle 14:* Ergebnisse Stressechokardiographie
- Tabelle 15:* Ergebnisse Spiroergometrie, Gesamtanalyse abgesehen von der CMP-Ätiologie
- Tabelle 16:* Ergebnisse Spiroergometrie, ätiologiebezogene Analyse
- Tabelle 17:* Patientenverteilung bei der bivariaten Analyse
- Tabelle 18:* Korrelationsanalyse zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und echokardiographischen Parameter

1. Einleitung

Dieses Kapitel gibt zunächst einen allgemeinen Überblick über den spontanen klinischen Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz (HI), die Klassifikation und die Prognoseabschätzung der HI, die aktuellen Empfehlungen für den Einsatz eines linksventrikulären Unterstützungssystems (LVAD - Left Ventricular Assist Device) sowie für den zu bedenkenden idealen Zeitpunkt der Implantation.

Zudem wird die Pathogenese der sekundären Mitralklappeninsuffizienz (MI) in terminaler HI erklärt, die Gegenstand der weiteren Analyse ist. Auch werden der wissenschaftliche Hintergrund und unterschiedliche Stellungen bezüglich des Behandlungsbedarfs einer höhergradigen sekundären MI bei der LVAD-Implantation auch beleuchtet.

Zuletzt wird das Ziel der vorliegenden Arbeit vorgestellt. Der Verlauf und die klinische Auswirkung der nicht korrigierten MI bei LVAD-Patienten wurde im mittel- und langfristigen follow-up retrospektiv analysiert. Im prospektiven Teil der Studie werden die Auswirkung der MI und die körperliche Leistung im Rahmen eines Belastungsprotokolls untersucht.

1.1. Definition der chronischen Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, verursacht durch kardiale Strukturabnormalitäten und/oder Funktionsstörungen, die zu einer verringerter Auswurfleistung des Herzens und/oder zu erhöhtem intrakardialen Druck in Ruhe oder unter Belastung führen. Dieser Zustand ist durch typische Symptome gekennzeichnet: Luftnot, Müdigkeit, Lungenstauung, periphere Ödeme [63]. Dabei ist das Herz nicht mehr in der Lage die Organsysteme mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen um einen stabilen Stoffwechsel unter Ruhe- oder Belastungsbedingungen zu gewährleisten [56]. Die Krankheit hat einen fortschreitenden progressiven Verlauf und führt durch immer häufigeren, länger anhaltenden und zunehmend therapie-refraktären Dekompensationszuständen zum Tod.

1.2. Epidemiologie und Prognose der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz betrifft etwa 2 % der erwachsenen Bevölkerung in westlichen Ländern, gilt als eine der häufigsten Hauptdiagnosen für stationären Krankenhausaufenthalt, und als die dritthäufigste Todesursache. Angesichts der zunehmend alternden Population, sehen

wir in Deutschland trotz einer konstanten Inzidenz von 4-5 % (jährliche Neuerkarankungsrate), eine steigende Prävalenz (Häufigkeit), die stark altersabhängig ist, und bei 80-jährigen auf über 20 % steigt [56].

Die wiederholten stationären Einweisungen sind ein Hauptmerkmal der chronischen Herzinsuffizienz, und nicht nur aus ökonomischer Sicht ein belastender Faktor für das Gesundheitssystem, sie gelten auch als Prognosemarker, wobei jede neue notfallmäßige/ ungeplante Vorstellung auf eine Krankheitsprogression in Richtung terminales Stadium mit immer kürzeren Rezidivintervallen hinweist [1,14].

1.2.1. Prognose der HI-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung

Obwohl sich in den letzten 20 Jahren positive Trends bei dem Langzeitüberleben und der Lebensqualität von HI-Patienten zeigten, bleibt die Mortalität hoch, sogar im Vergleich mit onkologischen Krankheiten. Die Prognose bei Patienten mit chronischer HI wurde in einer Reihe großer internationaler Kohortenstudien untersucht; bei ambulant behandelten Patienten wurde eine 1-Jahres-Überlebensrate von etwa 80 – 90 % angegeben, verglichen mit 97 % in der Allgemeinbevölkerung. Nach fünf Jahren besteht eine Überlebensrate von etwa 50–60 % im Vergleich zu 85 % in der Allgemeinbevölkerung. Das 10-Jahres-Überleben bei Patienten mit HI und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion aufgezeichnet in der ECHOES-Studie (Electrocardiographic Heart of England) betrug in Großbritannien 27,4 %, verglichen mit 75 % in der Allgemeinbevölkerung [34].

1.2.2. Prognose der HI ist stadiumabhängig

Ammar et al. zeigten, dass die Evolution von HI-Stadien mit einer fortschreitenden Verschlechterung der 5-Jahres-Überlebensraten verbunden ist: Stadium A: 97 %, Stadium B: 95,7 %, das frühe Stadium C: 78 %, das fortgeschrittene Stadium C: 60 % und nur 20 % im Stadium D [5].

1.3. Klassifikation der Herzinsuffizienz

Die Einstufung des Schweregrades der Herzinsuffizienz ermöglicht, die Prognose der Krankheit abzuschätzen, eine adäquate Behandlungsstrategie rechtzeitig einzusetzen und die Dynamik der Verlaufskontrollen zu planen.

Die *NYHA-Klassifikation*, ein ursprünglich von der New York Heart Association veröffentlichtes Klassifikationssystem zur Einteilung von Herzkrankheiten nach ihrem Schweregrad, wurde zuletzt im Jahr 1994 aktualisiert und wird heute immer noch regelmäßig angewendet. Die Stadien sind wie folgt bezeichnet:

- NYHA I – asymptomatische HI (keine körperliche Einschränkung),
- NYHA II – leichte HI (Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung),
- NYHA III – mittelschwere HI (Beschwerden bei leichter körperlicher Anstrengung)
- NYHA IV – schwere HI (Beschwerden bei aller körperlichen Aktivitäten auch in Ruhe).

Dabei basiert die Zuordnung von Stadien ausschließlich auf den klinischen Beschwerden der Patienten, was bei einem Patienten oft zu einem Stadiumwechsel während des Krankheitsverlaufs führt.

Die *Weber – Klassifikation*, veröffentlicht im Jahr 1987, beruht auf den spiroergometrischen Parametern, der HI-Schweregrad wird vor allem anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme bestimmt [84].

Klasse	Schweregrad der HI	Maximale Sauerstoffaufnahme VO ₂ max (ml/min/kg)	Anaerobe (ventilatorische) Schwelle VT	Cardiac Index (CI max) l/min/m ²
A	keine bis leichte HI	> 20	> 14	> 8
B	leichte bis mäßige HI	16-20	11-14	6-8
C	mäßige bis schwere HI	10-16	8-11	4-6
D	Schwere HI	6-10	5-8	2-4
E	sehr schwere HI	< 6	< 4	< 2

Abbildung 1. Weber-Klassifikation der HI aus Wonisch et al., Spiroergometrie in der Kardiologie – klinische Anwendungsmöglichkeiten [87]

Die im Jahr 2005 veröffentlichten Leitlinien für Herzinsuffizienz vom American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA) betonen die progressive Genese der Krankheit, die bereits mit kardialen Risikofaktoren beginnt und über zunächst asymptomatische, strukturelle und funktionelle kardiale Veränderungen zu Leistungsunfähigkeit und Tod führt [32]. Dabei wurde ein neues Klassifikationssystem für Herzinsuffizienz vorgestellt, in Stadien A-D eingeteilt. Nach der *ACC/AHA – Klassifikation* sind die Stadien A und B asymptomatische Stadien, die kardiale Risikofaktoren bzw. strukturelle Herzerkrankung berücksichtigen. Aus dieser Sicht ein fortgeschrittenes Stadium der HI differenzieren zu können, insbesondere bezüglich einer Indikationsstellung für LVAD-Implantation, ist diese Klassifikation ungeeignet. Andererseits demonstriert die Studie von

Ammar et al., in der sich 56 % der untersuchten Patienten im Alter ≥ 45 Jahre im Stadium A und B befanden [5], wie dieses Model die Bedeutung der Früherkennung und Prävention von symptomatischer HI unterstreicht.

Die zuletzt, im Jahr 2005, eingeführte *INTERMACS-Klassifikation (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support)* wurde gezielt entwickelt für die Patienten, die unter Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpleistung (HFrEF- Heart failure with reduced ejection fraction) leiden und für langfristige mechanische Kreislaufunterstützung in Betracht gezogen werden. Sie erlaubt eine deutlich bessere Stratifizierung der Patienten im fortgeschrittenen und terminalen Stadium der medikamentös refraktären Herzinsuffizienz und ist NYHA- und ACC/AHA- Klassifikationssystemen überlegen [74,20]. Diese Klassifikation ermöglicht eine sehr gute prognostische Stratifizierung, sie gibt bezüglich des Zeitrahmens für Indikationsstellung sehr präzise Empfehlung für den Einsatz von mechanischer Kreislaufunterstützung [74] und ist anderen Klassifikationssystemen überlegen [Abbildung 2]. Sie ist ein starker Prädiktor für Mortalität und die stationäre Wiederaufnahmerate bei nicht inotrop-abhängigen Patienten mit HFrEF (3-Jahre-Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittener HI im Stadium-INTERMACS 4-5 lag bei 43,8 %, im Stadium-INTERMACS 6 bei 26 % und im Stadium-INTERMACS 7 bei 21,8 %) [68].

ACC/AHA	NYHA Stadium	INTERMACS Stadium	Klinisches Bild	Zeitfenster für Intervention (LVAD-Implantation)	Rechtfertigung der LVAD-Implantation Empfehlungsgrad EACTS 2019/ ECS 2021
Stadium D	NYHA IV unter Inotropen	INTERMACS 1 Critical cardiogenic shock "Crush and burn"	Manifester kardiogener Schock , progressive Laktat-azidose	dringliche Indikationsstellung innerhalb Stunden	perkutane MKU ECLS/ECMO (ESC Class IIa); keine primäre LVAD-Implantation ; LVAD-DT nur bei stabilisierende Patienten ohne irreversibles Leber-/Nierenversagen (ESC Class IIa)
		INTERMACS 2 Progressive decline „Sliding on inotropes“	Verschlechterung der Kreislauf lage, Oligurie trotz Inotropie-Unterstützung	Indikationsstellung innerhalb Tagen	LVAD indiziert/bewährt oder der Patient soll für LVAD evaluiert werden (EACTS/ESC Class IIa)
		INTERMACS 3 Stable but inotrope-dependent „Dependent stability“	Stabil unter gleichbleibender Inotropie-Unterstützung, kein Weaning von Inotropie möglich	Indikationsstellung elektiv über Wochen	LVAD indiziert/ bewährt oder der Patient soll für LVAD evaluiert werden (EACTS/ESC Class IIa)
	NYHA IV ambulant	INTERMACS 4 Resting symptoms „Frequent flyer“	Rezidivierende Symptome in Ruhe	Indikationsstellung elektiv über Wochen bis Monaten	LVAD indiziert/bewährt oder der Patient soll für LVAD evaluiert werden (EACTS/ESC Class IIa)
Stadium C	NYHA IIIB (nicht präzisiert)	INTERMACS 5 Exertion intolerance „Housebound“	Toleriert keine Belastung, jedoch keine Symptome in Ruhe (Patient verlässt kaum sein Zuhause), Flüssigkeitsretention, Verschlechterung der Nierenfunktion	Variable Dringlichkeit abhängig von Belastbarkeit, Allgemein-/Ernährungszustand und Leber-/Nierenfunktion	LVAD als Option kann erwogen werden (EACTS Class IIb/B; ESC (Class IIa, wenn Risikofaktoren) der Patient soll für LVAD evaluiert werden
		INTERMACS 6 Exertion limited „Walking wounded“	Deutlich eingeschränkte Belastbarkeit (Alltagsaktivitäten Zuhause und leichte Outdoor-Aktivitäten möglich, Dyspnoe und Erschöpfung nach paar Minuten jeder wesentlichen Belastung)	Variable Dringlichkeit abhängig von Allgemein-/Ernährungszustand und Leber-/Nierenfunktion	LVAD als Option kann erwogen werden (EACTS Class IIb/B; ESC (Class IIa wenn Risiko-Faktoren) der Patient soll für LVAD evaluiert werden
	NYHA III	INTERMACS 7 Advanced NYHA class III „Placeholder“	Leben komfortabel mit sinnvoller Aktivität beschränkt auf leichte körperlicher Anstrengung , noch keine Episode kardialer Dekompensation, keine Flüssigkeitsretention	LVAD derzeit nicht indiziert	LVAD nicht indiziert

Abbildung 2: Vergleich unterschiedlicher Klassifikationssysteme für Einstufung der terminalen HI

Adaptiert aus: ESC Guidelines für diagnostic and treatment of acute and chronic Heart Failure 2016/ 2021 [63],[49]; EACTS Guidelines for long-term mechanical circulatory support 2019 [64]; Stevenson L.W. et al.: INTERMACS Profiles of advanced heart failure. J Heart Lung Transplantation 2009 [73]; Thibodeau J.T.; Mishkin J.D.; Patel P.C. et al.: NYHA IIIB or not IIIB Journal of Cardiac failure 2012 [80]

NYHA IIIB oder fortgeschrittenes Stadium NYHA III ist eine Übergangsphase zum NYHA IV-Stadium, (nicht präzisiert) - keine Ruhebeschwerden wobei Episoden einer kardialen Dekompensation in Vorgeschichte möglich sind. Patient toleriert keine Antihypertonika, zunehmende Ödeme, steigende Diuretika-Dosierung, Verschlechterung der Nierenfunktion (GFR fällt, Kreatinin steigt)

NYHA IV ambulant - Volumenstatus kann mit einer höheren Dosis von Diuretika stabilisiert werden, kardiale Dekompensationen wiederholen sich in immer kürzeren Intervallen.

1.4. Fortgeschrittene Herzinsuffizienz

Trotz sowohl großer Fortschritte in medikamentöser- und Device-Therapie als auch eines individuellen Konzepts für maximal optimierte Therapie, zeigt die chronische Herzinsuffizienz bei bis zu 10 % der Patienten einen zunehmend schweren Verlauf mit Progression zum fortgeschrittenen Stadium (refraktäre HI) mit sehr schlechter Prognose und Lebensqualität [16].

Laut Positionserklärung der European Society for Cardiology (ESC), publiziert im Jahr 2018, ist fortgeschrittene Herzinsuffizienz durch folgenden Kriterien definiert [16]:

1. Schwerwiegende und anhaltende Symptome einer Herzinsuffizienz, entsprechend fortgeschrittenem Stadium NYHA III oder NYHA IV.
2. Schwere kardiale Dysfunktion definiert als LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) $\leq 30\%$, isolierte rechtsventrikuläre Insuffizienz, schwere nicht operierbare Klappenitien oder angeborene Herzfehlern, permanent hohe oder steigende NT-pro-BNP-Werte, schwere diastolische Dysfunktion oder linksventrikuläre strukturelle Anomalien nach ESC-Kriterien für Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF) und mäßig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) [63].
3. Mehr als eine stationäre Aufnahme oder ungeplante ambulante Vorstellung innerhalb von zwölf Monaten aufgrund von:
 - Episoden von Lungenstauung oder venöser Stauung im systemischen Kreislauf, die hochdosierte intravenöse Gabe von Diuretika als einfache oder kombinierte Therapie erfordern;
 - rezidivierenden low-cardiac-output-Zuständen die inotrope oder vasoaktive Medikamente benötigen;
 - maligner ventrikulärer Arrhythmie.
4. Schwere Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit kardialer Ursache, definiert als: Gehstrecke weniger als 300 m bei 6-Minuten-Gehetest oder maximale Sauerstoffaufnahme bei Spiroergometrie $VO_2 \text{ max} < 12\text{-}14 \text{ ml/kg KG/min}$.

Erwähnenswert ist, dass alle vier Kriterien erfüllt werden müssen. Zeichen einer extrakardialen Organdysfunktion (kardiale Kachexia, Leber- oder Niereninsuffizienz) können vorhanden sein, sind aber nicht erforderlich.

Bis auf die Präzisierung des Schwellenwerts für $VO_2 \text{ max} < 12 \text{ ml/kg KG/min}$ bzw. $< 50 \%$ des Sollwerts bleiben die Kriterien für fortgeschrittene HI in den zuletzt erschienenen „ESC-Leitlinien 2021 für Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen HI“ unverändert [49].

1.5. Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz durch linksventrikuläre Unterstützungssysteme

LVAD- (Left Ventricular Assist Device) ist eine strombetriebene Pumpe, die durch hohe Rotationsgeschwindigkeit des Rotors, das Blut aus dem linken Ventrikel ansaugt und über einen Ausflusstrakt weiter in die Aorta ascendens bzw. in den systemischen Kreislauf befördert. Die heutigen linksventrikulären Unterstützungssysteme produzieren einen kontinuierlichen Fluss, wobei das Blut unabhängig vom Herzzyklus auch in Diastole in die Aorta gepumpt wird.

Die Herztransplantation gilt weiterhin als „Gold-Standard“ zur Behandlung fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Aufgrund einer in den letzten Jahren kontinuierlich zunehmenden Diskrepanz zwischen der Anzahl der verfügbaren Spenderorganen und der wachsenden Prävalenz der Herzinsuffizienz verwandelt sich der Einsatz der linksventrikulären Unterstützungssysteme ehemals meistens als temporäre Therapie bis zur Herztransplantation („Bridge to transplant“) bzw. zur Erholung des Myokards („Bridge to recovery“ oder „Bridge to candidacy/decision“) heute überwiegend in eine Dauertherapie der terminalen Herzinsuffizienz („Destination therapie“). Aus dem gleichen Grund werden auch ein großer Teil der Patienten, die für eine Herztransplantation gelistet sind und initial ein LVAD als „bridge to transplant“ bekommen, bis zum Lebensende mit Dauer-LVAD-Therapie versorgt, trotz Erfüllung der Transplantationskriterien [52].

Durch ein Unterstützungssystem werden im Vergleich zu fortgesetzter solitärer optimaler medikamentöser Therapie sowohl die Überlebensrate von sorgfältig ausgewählten HI-Patienten, die keine Kandidaten für Herztransplantation sind, wie auch die von Transplantationskandidaten verbessert [81,21].

Dank der kontinuierlichen technischen Fortschritte und Verkleinerung der linksventrikulären Unterstützungssysteme, des daraus resultierenden Überlebensvorteils und der Verbesserung der Lebensqualität etabliert sich heutzutage die LVAD-Implantation als ein „Real-Standard“ zur Behandlung fortgeschrittener Herzinsuffizienz, mit einer vergleichbaren 2-Jahre Überlebensrate wie bei Herztransplantation und einem durchschnittlichen Überleben, welches sich der 5-Jahre-Marke annähert [38,89,77,29,51,53].

1.5.1. Indikationen und Patientenselektion für LVAD-Implantation Welche Empfehlungen geben die Leitlinien?

Im Prinzip gelten als Indikationen für Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems die gleichen wie für Herztransplantation. Bei geeignetem Patientenprofil wird der Einsatz mechanischer Kreislaufunterstützung in erster Linie als „Bridge to candidacy“ anstatt „Destination therapie“ betrachtet. Tatsächlich wurden bis zu 50 % der herztransplantierten Patienten davor mit einem Unterstützungssystem versorgt.

Jedoch sind nicht gleichzeitig alle Kontraindikationen für Herztransplantation obligat auch Kontraindikationen für Implantation eines LVAD-System, wie z. B. schwere pulmonale Hypertonie, fortgeschrittene Niereninsuffizienz, Krebskrankheit, fortgeschrittenes Alter oder Adipositas [16]. Hingegen gilt ein schnell progredierendes rechtsventrikuläres Versagen als Kontraindikation für LVAD-Implantation.

Motivierte, gut informierte und emotional stabile Patienten, mit einem zuverlässigen sozialen Umfeld sind die Voraussetzungen, um eine adäquate postoperative Versorgung im ambulanten Bereich für die potenzielle LVAD-Kandidaten zu ermöglichen [63].

Patienten, die für die Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystem in Betracht gezogen werden, sind Patienten, die länger als zwei Monate trotz optimaler medikamentöser und Aggregattherapie schwere persistierende HI-Symptome und mehr als einen der folgenden Kriterien aufweisen [63]:

1. $LVEF \leq 25\%$ und $VO_2max < 12\text{ ml/kgKG/min}$.

Die Verwendung und Interpretation der Parameter aus der Spiroergometrie sind, wie folgt, deutlich präziser im Rahmen der Kriterien für Herztransplantation der International Society for Heart and Lung Transplantation definiert [ISHLT 2016]:

- Bei Patienten ohne β -Blockertherapie sollte $VO_2max < 14\text{ ml/kgKG/min}$ und bei Patienten mit β -Blockertherapie $VO_2max < 12\text{ ml/kgKG/min}$ betragen (Empfehlung-/Evidenzgrad I/B).
- Bei weiblichen und jungen Patienten im Alter < 50 Jahre soll die $VO_2max < 50\%$ des Sollwerts aufweisen (Empfehlung-/Evidenzgrad IIa/B).

- Bei adipösen Patienten mit einem BMI > 30kg/m² wird sogar ein VO₂max < 19 ml/kgKG/min als Grenzwert genommen (Empfehlung-/Evidenzgrad IIb/B).
 - VO₂max soll nicht als solitäres Kriterium für die Herztransplantation-Indikationsstellung genommen werden (Empfehlung-/Evidenzgrad III/C).
 - Bei submaximaler Belastung während der Spiroergometrie (RER < 1.05) kann das Atemäquivalent für CO₂ (VE/VCO₂ Verhältnis) > 35 als Kriterium für Herztransplantation-Indikationsstellung erwogen werden (Empfehlung-/Evidenzgrad IIb/C).
 - Bei einem Wert im Bereich VO₂max >12 und < 14 ml/kgKG/min kann das Heart Failure Survival Score oder Seattle Heart Failure Model zur Abschätzung des Ein- bis Zweijahres-Überlebens erwogen werden (Empfehlung-/Evidenzgrad IIb/C).
2. ≥ 3 stationäre Aufnahmen innerhalb von 12 Monaten ohne klar behebbare Ursache.
 3. Abhängigkeit von einer intravenösen inotropen Therapie.
 4. Zunehmendes Endorganversagen (verschlechternde Nieren- und/oder Leberfunktion), dass auf eine reduzierte Perfusion, aber nicht auf einen inadäquaten Füllungsdruck (PCWP-Pulmonary Capillary Wedge Pressure ≥ 20 mmHg und systolischer Druck ≤ 80-90 mmHg oder Herzindex ≤ 2 l/min/m²) zurückzuführen ist.

Der Ausschluss einer hochgradig eingeschränkten rechtsventrikulären Pumpfunktion und/oder einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz wird zum ersten Mal bei den ESC-Leitlinien 2021 für Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen HI als Grundvoraussetzung für LVAD-Implantation festgelegt [49].

Die Implantation eines Unterstützungssystem für die Therapie der fortgeschrittenen HI ist im Rahmen der ESC-Leitlinien 2021 für Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen HI mit Empfehlungsgrad Klasse IIa und mit unterschiedlichem Evidenzgrad Klasse A für „Destination therapie“ und Klasse B für „Bridge to transplant“ belegt.

Recommendations for the treatment of patients with advanced heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Patients being considered for long-term MCS must have good compliance, appropriate capacity for device handling and psychosocial support. ^{414–416}	I	C
Heart transplantation is recommended for patients with advanced HF, refractory to medical/device therapy and who do not have absolute contraindications.	I	C
Long-term MCS should be considered in patients with advanced HFrEF despite optimal medical and device therapy, not eligible for heart transplantation or other surgical options, and without severe right ventricular dysfunction, to reduce the risk of death and improve symptoms. ^{378,396,397,401,402,404,417}	IIa	A
Long-term MCS should be considered in patients with advanced HFrEF refractory to optimal medical and device therapy as a bridge to cardiac transplantation in order to improve symptoms, reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death. ^{398–400,402,404}	IIa	B

Abbildung 3. Leitlinien für LVAD-Implantation (Auszug aus ESC-Guideines for Diagnosis and Treatment of acute and chronic Heart failure 2021) [49]

Im Vergleich zu den oben aufgelisteten Kriterien der 2016-ESC-Leitlinien wird beim 2019-EACTS-Expert-Consensus für langfristige mechanische Kreislaufunterstützung genauso die INTERMACS-Klassifikation bei der LVAD-Indikationsstellung berücksichtigt, und mit einem Empfehlungs-/Evidenzgrad IIa/B belegt.

Recommendation	Class	Level	References
It is recommended that reversible causes of heart failure are ruled out.	I	B	
LT-MCS implantation should be considered in patients with the following: <ul style="list-style-type: none"> • New York Heart Association functional class IIIB–IV and • Ejection fraction \leq25% and At least one of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> ◦ INTERMACS 2–4 ◦ Inotrope dependence ◦ Progressive end-organ dysfunction ◦ Peak $VO_2 < 12$ ml/kg/min ◦ Temporary MCS dependence 	IIa	B	
LT-MCS implantation may be considered in patients with: <ul style="list-style-type: none"> • New York Heart Association functional class IIIB–IV and • Ejection fraction \leq25% and <ul style="list-style-type: none"> ◦ To reverse elevated pulmonary vascular resistance or potentially reversible renal failure in potential heart transplant candidates ◦ To allow time for transplant contraindications to be reversed such as recent cancer, obesity and recovering drug and alcohol dependence in potential heart transplant candidates 	IIb	B	

Abbildung 4. Leitlinien für LVAD-Implantation (Auszug aus 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support) [64]

Erst mit dem Therapie-Algorithmus der 2021-ESC-Leitlinien für Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen HI [49] wird eine bisher diskutabile Vorgehensweise bei stabilen ambulanten Patienten mit fortgeschrittener HI (INTERMACS 5- 6) sowie für Patienten

mit einem kritischen kardiogenen Schock (INTERMACS 1) deutlich präziser definiert. Eine LVAD-Implantation wird im INTERMACS-Stadium 5 und 6 nur bei vorhandenen Risikofaktoren gerechtfertigt: rezidivierende stationäre Aufnahmen, refraktäre Lungenstauung oder Flüssigkeitsüberbelastung trotz hochdosierter Diuretika-Therapie, progressive Verschlechterung der Leber- und Nierenfunktion, Unfähigkeit Spiroergometrie durchzuführen oder $VO_2\max < 12 \text{ ml/kgKG/min}$ bzw. $< 50 \%$ des Sollwertes. Im Zustand eines kardiogenen Schocks (INTERMACS 1) soll eine LVAD-Implantation als Option nur bei Patienten erwogen werden, die sich unter Inotropie-Medikamenten und einer temporären mechanischen Kreislaufunterstützung (IABP, ECMO, Impella) klinisch stabilisieren und keine Zeichen für ein irreversibles Nieren- und Leberversagen aufweisen.

Laut 2019-EACTS-Expert-Consensus [64] kann eine LVAD-Implantation bei Hochrisikopatienten, wie z. B. mit terminaler Niereninsuffizienz an chronischer Dialyse, Diabetes mit schlechter Blutzuckerregulation und peripheren Komplikationen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Koagulopathie und Malignomen mit einer Lebenserwartung länger als einem Jahr, erwogen werden (Empfehlungsgrad Klasse IIb). Eine irreversible Leberdysfunktion, definiert durch den Enzymstatus und anhand End-stage Liver Disease Score, gilt im Allgemeinen als Kontraindikation für eine LVAD-Implantation [64]. Hingegen werden in den 2021-ESC-Leitlinien für Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen HI bereits bestehende Kontraindikationen für dauerhafte orale Antikoagulation, wie eine aktive Infektion, ventrikuläre Arrhythmien und schwere Niereninsuffizienz, ohne weitere präzise Definition auch als Kontraindikationen für LVAD-Implantation erwähnt.

1.5.2. Der optimale Zeitpunkt für LVAD-Implantation

Der optimale LVAD – Implantationszeitpunkt soll individuell für jeden Patienten evaluiert werden, bei dem nach objektiver Einschätzung der Leistungsfähigkeit und des Herzkrankheitsverlaufs unter maximal optimierter medikamentöser- und Device-Therapie keine hämodynamische Verbesserung zu erwarten ist. Obwohl sich das Timing für LVAD-Implantation in den letzten 20 Jahren kontinuierlich entwickelt und sich tendenziell zu den ambulanten HI-Patienten verschiebt, soll die LVAD-Implantation nicht zu früh erfolgen, jedoch vor Beginn eines Endorganversagens (progredierende Nieren- und Leberinsuffizienz) infolge einer mangelhaften peripheren Gewebepfusion.

Für LVAD-Implantation als „Destination therapie“ können sorgfältig ausgewählte Patienten, der Stadien INTERMACS 4-6 berücksichtigt werden, die bereit sind, mögliche Komplikationen eines Unterstützungssystems und eine dauerhafte orale Antikoagulation zu akzeptieren im Austausch für bessere Funktionalität und längeres Überleben [31,74].

Die Planung und Durchführung der LVAD-Implantation als elektiver Eingriff ist verbunden mit einem besseren Langzeitergebnis bevor eine Destabilisierung des HI-Krankheitsverlaufs mit wiederholten stationären Aufenthalten, Entwicklung einer tendenziellen Hypotonie mit einem systolischen Druck < 90 mmHg mit Intoleranz des Renin-Angiotensin-System- oder der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren, die Manifestation einer Hyponatriämie sowie eine progressive Verschlechterung der Nierenfunktion mit steigendem Diuretika-Bedarf > 1,5 mg/kg KG/Tag eintreten [61,16]. Mit gleicher Empfehlung betonen die 2021-ESC-Leitlinien die Notwendigkeit einer zeitnahen Einweisung in ein Referenz-Zentrum für fortgeschrittene HI sowie die Notwendigkeit engmaschiger Verlaufskontrollen im Intervall von drei bis sechs Monaten für bestmögliche Optimierung des LVAD-Implantationszeitpunkt [49].

1.5.3. Heutzutage meistverwendete LVAD

Die in den letzten Jahrzehnten kontinuierliche Weiterentwicklung der Unterstützungssysteme durch Verkleinerung der Pumpen, Verwendung weniger thrombogener Materialien und Einsatz neuer Technologien hat ihre Haltbarkeit, in der Folge das Überleben und die Lebensqualität signifikant verbessert. Die linksventrikulären Unterstützungssysteme der zweiten und dritten Generation, die einen kontinuierlichen Fluss produzieren, zeigten sich den pulsatischen Systeme der ersten Generation überlegen.

HeartMate II (axiale Flusspumpe der zweiten Generation) vom Hersteller Thoratec/ St. Jude Medical, *HeartWare-HVAD* (zentrifugale Flusspumpe der dritten Generation mit einer kombinierten hydrodynamischen und magnetischen „schwebenden“ Lagerung des Rotors) vom Hersteller Medtronic und *HeartMate III* (zentrifugale Flusspumpen mit einer ausschließlich magnetischen „schwebenden“ Lagerung des Rotors) vom Hersteller Thoratec/ St. Jude Medical sind derzeit die drei am häufigsten verwendeten LVAD.

Die bedeutendste Komplikation bei HeartMate II war die Pumpenthrombose [72], hingegen ist die Schlaganfallrate (ischämischer Apoplex) bei HVAD besorgniserregend [79,12]. Das 2-Jahres-Follow-up der MOMENTUM 3-Studie zeigte die Überlegenheit des HeartMate III bezüglich Pumpenthrombose (keine Pumpenthrombose nachgewiesen im

Vergleich zu 10,1% bei der Gruppe mit axialer Flusspumpe) die Schlaganfallrate wird im Vergleich zu HeartMate II halbiert [51]. Im Vergleich zu HVAD-Patienten und als Destination-Therapy zeigte HeartMate III signifikant weniger Pumpenthrombose, zwar keinen Unterschied bezüglich Funktionalität und Lebensqualität aber höhere Morbidität assoziiert mit HeartWare [15].

1.5.4. LVAD-Implantation, die Operationstechnik

Standardmäßig wird ein LVAD mithilfe einer kompletten medianen Sternotomie und unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt, ohne Abklemmen der Aorta bzw. ohne Myokardischämie. Auch ist eine minimalinvasive Implantationstechnik möglich durch eine linke anterolaterale Thorakotomie im sechsten Intercostalraum für das Annähen der apikalen Manschette und Platzieren der Inflow-Kanüle in Kombination mit einer rechtslateralen Thorakotomie für die Anastomose zwischen Outflow-Graft und Aorta ascendens.

Im Rahmen der präoperativen echokardiographischen Evaluation soll ein Thrombus im linken Vorhof oder im linken Ventrikel sowie ein intrakardialer Shunt (vor allem ein Atriumseptumdefekt) ausgeschlossen und, falls bestätigt durch Resektion und Verschluss des linken Vorhofes, linksventrikuläre Thrombusextirpation oder ASD-Verschluss versorgt werden (Empfehlungsgrad Klasse I) [64].

Bei einer zum LVAD-Implantationszeitpunkt bestehenden mittel- bis hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz soll ein biologischer Aortenklappenersatz in Betracht gezogen werden (Empfehlungsgrad Klasse IIa) [64]. Ein Klappenprothesenwechsel bei vorhandener mechanischer Klappenprothese in Aortenklappenposition durch eine biologische Klappenprothese aufgrund erhöhter Thrombosegefahr ist erforderlich (Empfehlungsgrad Klasse I) [64]. Erwähnenswert dazu ist, dass ein konkomitanter Klappeneingriff einen kardioplegischen Herzstillstand und eine längere Herz-Lungen-Maschinen-Zeit benötigt.

Bei sorgfältig selektierten LVAD-Kandidaten mit einer mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz kann die Indikation für ein Trikuspidalklappen-Rekonstruktionsverfahren bei der LVAD-Implantation erwogen werden (Empfehlungsgrad Klasse IIb) [64]. Mit gleichem Empfehlungsgrad ist die eventuelle chirurgische Versorgung einer hochgradigen funktionellen Mitralklappeninsuffizienz durch ein Rekonstruktionsverfahren bei der LVAD-Implantation belegt (Empfehlungsgrad Klasse IIb) [64].

1.6. Prognose von LVAD-Patienten

Die Überlebensrate bzw. die mittlere Überlebenszeit von LVAD-Patienten ist abhängig vom INTERMACS-Stadium zum LVAD-Implantationszeitpunkt [9,35]. Daher wird erwartet, dass die Patienten der höheren INTERMACS Profile 4-7 bessere chirurgische Kandidaten sind als die Patienten, die zum LVAD-Implantationszeitpunkt inotrop-abhängig sind.

Trotz aller technologischen Fortschritte ist das Überleben der LVAD-Patienten limitiert. Nach der LVAD-Implantation tragen Rechtsherzversagen [42], ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall sowie Driveline-Infektionen zu einer signifikanten Morbidität bei. Eine drahtlose perkutane Stromversorgung bleibt ein zukünftiges Ziel, um die mit der Driveline verbundenen Komplikationen zu vermeiden.

Die Überlebenszeitanalyse von über 25000 Patienten, die primär eine isolierte LVAD-Implantation im Zeitraum 2010-2019 bekommen haben, wurde im 2020-INTERMACS Annual Report der STS (Society of Thoracic Surgeons) präsentiert. Es wird über die Überlebensrate in einem 5-Jahres-Beobachtungsintervall berichtet: 81,5 % nach zwölf Monaten, 71,2 % nach 24 Monaten, 61 % nach 36 Monaten, 51,7 % nach 48 Monaten und 43,3 % nach 60 Monaten. Erwähnenswert ist dabei, eine tendenzielle Verbesserung des Überlebens im Zeitraum 2015-2019, welche am ehesten auf die bessere Patientenselektion sowie auf den LVAD-Generationswechsel von axialen Flusspumpen zu Unterstützungssystemen mit hybrider und später ausschließlich magnetischer Lagerung des Rotors zurückzuführen ist [53].

Die meisten Patienten berichten über eine deutliche Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit beim Ausführen alltäglicher Aktivitäten. Dennoch bleibt die Belastungstoleranz auch nach LVAD-Implantation deutlich eingeschränkt.

Die komplexen hämodynamischen Veränderungen bei LVAD-Patienten sowohl in Ruhe als auch unter Belastung sind nicht vollständig verstanden. Daher analysiert die vorliegende Arbeit den möglichen Einfluss einer nicht korrigierten Mitralklappeninsuffizienz auf den weiteren HI-Verlauf bei LVAD-Patienten.

1.7. Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz in terminaler Herzinsuffizienz

1.7.1. Pathogenese

Im terminalen Stadium der Herzinsuffizienz ist die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz ein üblicher Begleitbefund. Diese funktionelle Insuffizienz entsteht durch die gestörte Geometrie des linken Ventrikel-Mitralklappen-Komplexes infolge des linksventrikulären Remodelings. Als Remodeling wird ein reaktiver, pathologischer und progressiver Umbauprozess des Myokardgewebes auf Myokardläsion bezeichnet (ein ausgedehnter Myokardinfarkt, erhöhte Volumen- oder Druckbelastung bei Klappenvitien oder unterschiedliche Formen von Kardiomyopathie). Das Remodeling ist durch mechanische, neurohumorale und genetische Faktoren reguliert. Infolgedessen dilatiert der Ventrikel, verliert die normale elliptische Konfiguration mit konsekutiver Zunahme der Sphärizität und progressiver Abnahme der Kontraktilität. Der mechanische Stress durch die unterschiedlich ausgeprägte Wanddehnung des Ventrikels (engl: wall stress) führt auf histologischem Niveau zu einer Kaskade von zellulären Veränderungen: pathologische Myozytenhypertrophie, Myozytenapoptose, Fibroblastenproliferation und interstitielle Fibrose [41,75].

Daher entsteht trotz erhaltener Morphologie der Mitralklappe (Segel, Chorde und Papillarmuskel) ein Missverhältnis zwischen der Verschlusskraft (enddiastolischer und systolischer linksventrikulärer Druck) und den erhöhten Zugkräften (engl: Tethering), die durch die Vergrößerung des linken Ventrikels, dementsprechend auch Vergrößerung des Mitralklappenannulus, sowie eine symmetrische oder asymmetrische Disposition der Papillarmuskelbasis entstehen und sich auf die Chorde und Segel übertragen [Abbildung 5, Abbildung 6]. Das führt zu einer apikalen Verschiebung der Koaptationszone und Reduktion der Koaptationsfläche und somit zu einem unvollständigen Segelverschluss und einer sekundären MI. Daher ist eine MI mit LV-Dilatation und HI-Progression in einem Teufelskreis verbunden.

Abhängig von der Verteilung der Zugkräfte an beiden Mitralklappensegeln wird zwischen zwei Hauptmustern von Tethering unterschieden: symmetrisches oder apikales Tethering und asymmetrisches oder posteriores Tethering [3,48].

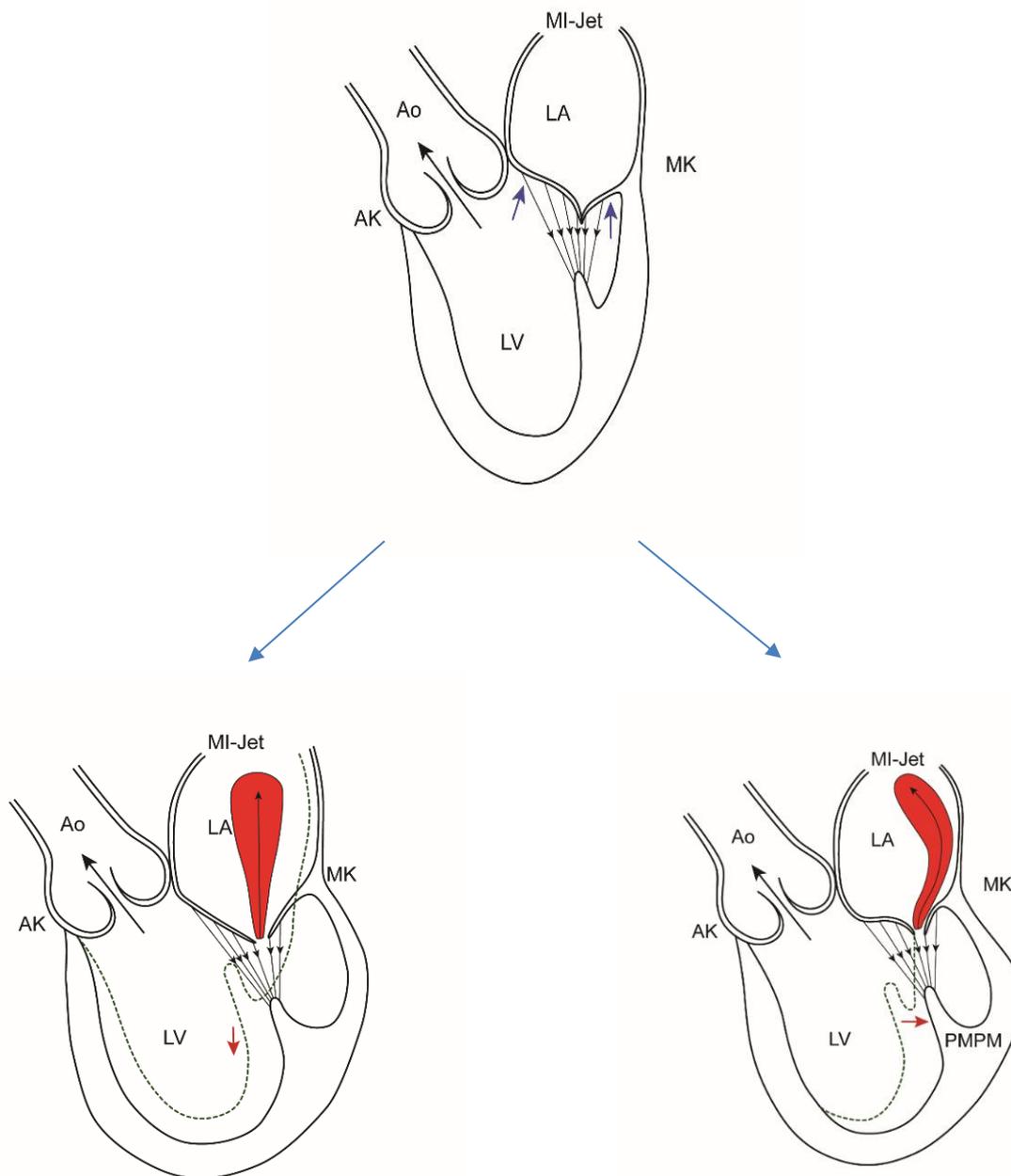


Abbildung 5: **asymmetrisches vs. symmetrisches Tethering an Mitralklappensegeln** (MK-Mitralklappe, AK-Aortenklappe, LV-linker Ventrikel, LA-linkes Atrium (linker Vorhof), Ao-Aorta, PMPM-posteromedialer Papillarmuskel, MI-Jet – Regurgitationsjet bei Mitralklappeninsuffizienz).

Oben: normale Flussverhältnisse in Systole, kompetente Mitralklappe mit ausreichender Koaptationsfläche und Balance zwischen Zug- und Schlusskräften.

Unten links: Symmetrisches Tethering durch apikale Disposition der Papillarmuskelbasis mit symmetrischer Übertragung der erhöhten Zugkräfte an beiden Papillarmuskeln.

Unten rechts: Asymmetrisches Tethering durch laterale Disposition der Basis des posteromedialen Papillarmuskels mit asymmetrischer Übertragung der Zugkräfte an Papillarmuskel

Sekundäre MI	asymmetrisches Tethering	symmetrisches Tethering
Ätiologie	ischämische CMP, Zustand nach transmuralen inferio-posterioren Myokardinfarkt	überwiegend bei dilatativer CMP, auch bei ischämischer CMP möglich
linksventrikuläres Remodeling	Akinesie oder Aneurysma der HW, variable LV-Dilatation	ausgeprägte globale Dilatation, eindeutig erhöhter Sphärizitätsindex des linken Ventrikels
linksatriales Remodeling	variable Dilatation	starke Dilatation
Mitralklappenannulus	normal oder mäßige Dilatation	starke Dilatation
Tethering Muster	asymmetrisch, Zugkraft zur Hinterwand aufgrund Disposition des postero-medialen Papillarmuskels. Restriktion überwiegend am hinteren Mitralklappensegel, mit „seagull“- Zeichen am vorderen Mitralklappensegel durch Tethering an sekundären Chordae tendineae	symmetrisch, Zugkraft zum Apex des Herzens, gleichmäßige Restriktion der beiden Mitralklappensegel
MI-Jet-Richtung	posterior gerichtet	zentral gerichtet

Abbildung 6. Echokardiographische Merkmale nach Tethering-Muster

1.7.2. Auswirkung eines linksventrikulären Unterstützungssystems auf die Mitralklappeninsuffizienz - wissenschaftlicher Hintergrund

Die heutigen LVAD-Systeme produzieren einen kontinuierlichen laminaren Fluss, der zu einer Volumen- und Druckentlastung des linken Ventrikels und daher typischerweise zu einer deutlichen Reduktion des Tetherings und somit zur Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz führt [71,54,28,18].

Im Unterschied zum dokumentierten klinischen Nutzen der Behandlung der Aortenklappen- und Trikuspidalklappen-Pathologie im Rahmen der LVAD-Implantation, empfehlen die aktuellen Leitlinien für langfristige mechanische Kreislaufunterstützung, die Konsensdokumente des ISHLT und EACTS jeweils [23,63], keine routinemäßige Versorgung einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz. Es ist wichtig zu notieren, dass die zusätzliche intraoperative Exposition der Mitralklappe im Gegensatz zu einer alleinigen LVAD-Implantation einen kardioplegischen Herzstillstand erfordert, die Herz-Lungen-Maschinen-Zeit verlängert und möglicherweise das perioperative Risiko erhöht. Bisherige Studienberichte belegen eine höhere Frühmortalität bei LVAD-Patienten mit einem zusätzlichen herzchirurgischen Eingriff im Vergleich zu einer isolierten LVAD-Implantation [39]. In verschiedenen Studien wird über einen unterschiedlichen Anteil (bis 20 %) von LVAD-

Patienten mit einer post-LVAD persistierenden MI berichtet. Diese führt zu einer persistierenden pulmonalen Hypertonie [11,36] des Weiteren zu einer progressiven Verschlechterung der rechtsventrikulären Pumpfunktion und ist mit einer reduzierten Überlebensrate verbunden [36].

Das Management einer zum Zeitpunkt der OP-Indikation bestehenden mittel- bis hochgradigen MI ($MI \geq II^\circ$) bei Patienten, die sich einer LVAD-Implantation unterziehen bleibt laut aktuellem Forschungsstand und entsprechenden Studienergebnissen umstritten und wird kontrovers diskutiert. Dabei werden vor allem weder ein Überlebensnachteil noch ein nachteiliges Ergebnis bezüglich Wiederaufnahmerate und Häufigkeit eines rechtsventrikulären Versagens bei den Patienten mit einer nicht korrigierten $MI \geq II^\circ$ beobachtet [76,18,33,37]. Andererseits wird ein routinemäßig angewendeter Mitralklappeneingriff bei der LVAD-Implantation bei Patienten mit $MI \geq II^\circ$ gerechtfertigt durch ein niedriges Risiko für perioperative Komplikationen [59,66,13,60], einen hämodynamischen Vorteil bezüglich Druckverhältnisse im Lungenkreislauf [59,78], einen protektiven Effekt gegen einer späteren Rechtsherzinsuffizienz [24], eine reduzierte Wiederaufnahmerate und eine bessere Lebensqualität trotz fehlendem Überlebensvorteil [66,78,60].

1.8. Studienziel

Das Ziel dieser Arbeit war es, die negative Auswirkung einer zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation nicht korrigierten mittel- bis hochgradigen MI auf den weiteren Verlauf der HI in unserem LVAD-Patientenkollektiv im mittelfristigen und langzeitigen Follow-up zu überprüfen. Weiterhin hatte unsere Untersuchung das Ziel, eine Untergruppe von LVAD-Patienten (die zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation eine $MI \geq II^\circ$ aufwiesen) zu identifizieren, die von einer alleinigen LVAD-Implantation am wenigstens profitieren.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenrekrutierung

In der Klinik für Herzchirurgie in Bad Neustadt erfolgt in Zusammenarbeit mit der Abteilung für kardiologische Funktionsdiagnostik die Indikationsabklärung bei ca. 60-80 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz pro Jahr, dabei werden 40-50 LVAD-Systeme pro Jahr implantiert.

Wir berichten über 165 Patienten, die im Zeitraum Anfang 2012 bis Ende 2019 in der Herzchirurgie-Klinik in Bad Neustadt operiert wurden und bei denen wir ein LVAD-System als „Destination-Therapie“ ohne begleitenden Mitralklappeneingriff implantiert haben. Die von uns operierten Patienten bleiben im Zentrum nachversorgt, so dass eine vollständige retrospektive Datenerhebung aus unserem Krankenhausdatensystem möglich war. Die weitere Datenanalyse nach festgestellten sekundären Endpunkten schließt nur die Patienten ein, die nach der LVAD-Implantation eine Überlebenszeit länger als einem Jahr aufweisen [Diagramm 1].

Bei 65 Patienten wurde bei der LVAD-Erstimplantation ein HeartMate II-System implantiert. Seit Dezember 2015 kommt in unserer Klinik ausschließlich ein HeartMate III-System zum Einsatz. Dementsprechend wurden die restlichen 100 Patienten mit einem HeartMate III-System versorgt. Aufgrund eines progressiven Driveline-Infektes haben wir bei sieben Patienten aus dieser Studienpopulation beim durchgeführten Systemwechsel, die initial implantierte axiale LV-Pumpe (HeartMate II) durch eine zentrifugale Pumpe (HeartMate III) ersetzt.

Patienten mit Pumpenthrombose sowie mit einer de novo im Verlauf der Nachbeobachtung entwickelten mittel- bis hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz haben wir aus der retrospektiven Datenanalyse ausgeschlossen.

2.2. Studienaufbau

Im März 2020 wurde unserem Studienvorhaben durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg ein positives Votum erteilt (Studie 208/19). Die Studie wurde im Mai 2020 im Deutschen Register Klinischer Studien eingetragen (Trial ID DRKS00021594) [90].

Als primärer Endpunkt wurde das Überleben unter LVAD-Therapie definiert. Die Überlebenszeitanalyse schließt das gesamte Kollektiv von 165 Patienten ein.

Als sekundäre Endpunkte wurden eine persistierende MI nach LVAD-Therapie, das Potenzial für LV- und RV-reverses Remodeling, die Tendenz im NT-pro-BNP-Spiegel (N-Terminal-Brain Natriuretic Peptide), der Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz sowie die Wiederaufnahmerate pro follow-up-Jahr festgelegt. Wir interessieren uns für die theoretisch möglichen Konsequenzen einer nicht korrigierten MI vor allem im mittelfristigen und langzeitigen follow-up. Angesichts des limitierten Überlebens der LVAD-Patienten schätzen wir dabei, ein follow-up länger als 1 Jahr als mittelfristiges und länger als 4 Jahre als Langzeit-Nachbeobachtung ein [29]. Die weitere retrospektive Datenerhebung nach oben angegebenen sekundären Endpunkten schließt nur Patienten ein, die eine Überlebenszeit länger als ein Jahr haben (n = 124).

Daher stellen wir die Hypothese auf, dass zum Zeitpunkt der LVAD Implantation eine nicht-korrigierte MI \geq II° im Zusammenhang mit einem ungünstigen Verlauf der Herzinsuffizienz unter LVAD-Therapie steht. Wir postulieren, dass diese Patienten ein schlechteres Überleben, eine hohe Rate an persistierenden MI nach LVAD-Implantation, ein reduziertes Potenzial für LV- und RV-reverses Remodeling, hohe NT-pro-BNP-Werte, eine tendenzielle Verschlechterung der chronischen Niereninsuffizienz und eine höhere Wiederaufnahmerate zeigen.

Unser kombiniertes Studienvorgehen war zweigeteilt konzipiert. Im ersten Schritt wurden alle Patienten mit einem follow-up länger als einem Jahr einer retrospektiven Datenanalyse nach primären- und sekundären Endpunkte unterzogen [Diagramm 1].

Nachfolgend konnten wir insgesamt 55 Patienten nach Ein- und Ausschlusskriterien rekrutieren und bei diesen im Zeitraum von Mai bis November 2020 prospektive Belastungsuntersuchungen nach Studienprotokoll durchführen. Dabei wurden die Patienten einer dynamischen Stress-Echokardiographie und Spiroergometrie im Rahmen gleicher Patientenvisiten unterzogen. Dabei vermuten wir bei einem hohen Anteil von Patienten eine latente, belastungsinduzierte MI, die durch die dynamische Stress-Echokardiographie festgestellt werden soll. Weiterhin postulieren wir eine negative Auswirkung der nicht-korrigierten mittel- bis hochgradigen MI auf die Belastungskapazität, ausgedrückt durch die Parameter der Spiroergometrie, vor allem die maximale Sauerstoffaufnahme pro kg/KG/Minute (VO_2 max) zur Abschätzung der kardio-pulmonalen Reserve.

2.3. Patienteneinteilung

Die Einteilung der Patienten erfolgt nach dem Schweregrad einer zum LVAD-Implantationszeitpunkt bestehenden MI in zwei Gruppen: *Gruppe MI 0/I°* – Patienten die keine oder nur eine leichtgradige MI haben vs. *Gruppe MI II/III°*- Patienten die mittel- bis hochgradige MI aufweisen.

Die Einstufung der MI beruht leitliniengerecht auf den quantitativen und qualitativen echokardiographischen Parametern für eine sekundäre MI, wobei ein niedrigerer Grenzwert für eine schwere MI beachtet wird, definiert als EROA (Effective Regurgitation Orifice Area) $\geq 20 \text{ mm}^2$ bzw. Regurgitationsvolumen $\geq 30 \text{ ml}$ [30,57,44,82,6]. Angesichts unterschiedlicher Pathomechanismen der Entstehung der sekundären MI im Sinne eines vorhandenen symmetrischen vs. asymmetrischen Tetherings [26,3,88,17,48] wird für die weitere Untergruppeneinteilung die Ätiologie der Kardiomyopathie (CMP) berücksichtigt. Somit entstehen vier ätiologiebezogene Untergruppen die einen sinnvollen Vergleich von Patienten gleicher HI-Ätiologie ermöglichen [Diagramm 1].

2.4. Retrospektive Datenanalyse

Die verwendeten Daten stammen aus im Intervall von drei bis sechs Monaten routinemäßig durchgeführten Untersuchungen und wurden im Behandlungsprozess prospektiv dokumentiert. Wo notwendig wurden Variablen mit Hilfe einer Aktenrecherche ergänzt.

Die Messung des links- bzw. rechtsventrikulären Durchmessers wurden sowohl bei der retrospektiven Datenanalyse, als auch bei prospektiven Untersuchungen im Rahmen des Belastungsprotokolls bei einer echokardiographischen Darstellung in der parasternalen langen Achse (PLAX) durchgeführt.

2.4.1. Persistierende MI

Eine MI nach der LVAD-Implantation betrachten wir als eine persistierende MI erst bei einem Schweregrad $\geq \text{II}^\circ$ (leitliniengerecht eingestuft, nach Kriterien für sekundäre MI). Das bedeutet, dass eine geringgradige oder leichtgradige MI bei Nachuntersuchungen nicht als eine persistierende MI gilt.

Eine verbleibende Mitralklappeninsuffizienz nach der LVAD-Implantation kann Resultat einer nicht ausreichenden Drehzahl des LVAD-Systems sein. Daher betrachten wir diese als ein Kriterium für eine Drehzahlerhöhung und wir versuchten immer bei Patienten mit

verbleibender MI im Rahmen der Routine-Nachuntersuchungen zunächst die Drehzahl zu optimieren.

Bei optimierten Flussverhältnissen und in Abwesenheit einer im Verlauf *de novo* entwickelten $AI \geq II^\circ$ oder einer Flussminderung wegen Pumpenthrombose, betrachten wir die persistierende MI als Zeichen für ein mangelhaftes reverses Remodeling des linken Ventrikels.

2.4.2. *Reverses Remodeling*

Reverses Remodeling (Ventrikelerholung) auf makroskopischer Ebene ist definiert als Wiederherstellung der linksventrikulären Geometrie unter Volumen- und Druckentlastung durch LVAD-Therapie. Es ist vor allem durch Reduktion sowohl des LVEDD als auch des Tetherings an der Mitralklappe erkennbar, und dadurch kann auch eine Abnahme der MI und eventuell eine Verbesserung der spontanen Kontraktilität beobachtet werden [54,18].

Vorhandene Zeichen einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz bzw. eines „failure to thrive“- Zustandes des rechten Ventrikels (RV) schließen ein RV-reverse Remodeling aus [7]. Analog zum linksventrikulären- definieren wir ein rechtsventrikuläres reverses Remodeling durch einen Gesamtscore aus drei Kriterien. Dabei ist die Erfüllung von Kriterium 2. und 3. erforderlich.

1. RVEDD-Abnahme $\geq 4\text{mm}$ nach LVAD oder RVEDD $\leq 35\text{ mm}$ vor und nach LVAD-Implantation.
2. Abwesenheit einer *de novo*-, oder einer *verbleibenden* - (zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation nicht korrigierte), oder einer *erneuten*- (nach bereits durchgeführten Trikuspidalklappenrekonstruktion) Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) $\geq II^\circ$.
3. Stabiler TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)-Befund definiert als:
 - TAPSE unverändert mittelgradig eingeschränkt 12-16 mm auch im Verlauf nach LVAD-Implantation oder TAPSE steigt im Verlauf auf $\geq 17\text{mm}$.
 - TAPSE-Verbesserung von präoperativ hochgradig eingeschränkter (TAPSE $< 12\text{ mm}$) steigt im Verlauf auf eine mittelgradig eingeschränkte rechtsventrikuläre Pumpfunktion (TAPSE $> 14\text{ mm}$).
 - keine verbleibende hochgradig eingeschränkte RV-Funktion (TAPSE $< 12\text{ mm}$ dauerhaft nach LVAD-Implantation).

- keine vorhandene permanente Verschlechterung bei einer präoperativ guten RV-Funktion (präoperativ TAPSE > 17 mm sinkt im Verlauf dauerhaft TAPSE < 14 mm).

Studienergebnisse belegen die prognostische Bedeutung der TAPSE mit einer Toleranzgrenze von 15 mm bezüglich der Überlebensrate sowie des ereignisfreien Überlebens bei Herzinsuffizienz-Patienten [83,27].

Dieser Score wurde qualitativ bewertet als *vorhandenes* oder *nicht vorhandenes* Potenzial für RV-reverses Remodeling.

2.4.3. NT-pro-BNP Verlauf

Die klinische Wertigkeit der natriuretischen Peptide bezieht sich angesichts des hohen negativen prädiktiven Wertes, vor allem auf den Ausschluß einer Herzinsuffizienz, nicht aber auf deren Nachweis, aufgrund des niedrigen positiven prädiktiven Wertes [56].

Der NT-pro-BNP-Spiegel ist nach der LVAD-Implantation deutlich verringert, aber immer noch deutlich erhöht im Vergleich zum Referenzwert. Obwohl der absolute Wert für eine akute Dekompensation nicht aussagekräftig ist, können die Beobachtung des Trends, die Dynamik des Wertanstiegs und die Interpretation des ermittelten Wertes im Kontext anderer klinischer Untersuchungen prognostisch ausgelegt werden [4,46,58,22].

Die Analyse aller NT-pro-BNP Werte während des gesamten postoperativen Verlaufes bei allen Patienten, die eine Nachbeobachtungszeit länger als einem Jahr aufweisen, erlaubte uns, drei mögliche Verläufe von NT-pro-BNP Werten bei LVAD-Patienten zu unterscheiden:

- rasche Stabilisierung im Laufe des ersten Follow-up-Jahres nach der LVAD-Implantation und weiter stabile oder fallende Werte, die kontinuierlich < 1200 pg/ml bleiben
- sehr schwankende oder überwiegend steigende Werte mit mehrfachen Anstiegen >1200 pg/ml während des Follow-ups.
- permanent hohe Werte während des gesamten Follow-ups, die über 1200 pg/ml bleiben.

2.4.4. Wiederaufnahmerate

Die Wiederaufnahmerate pro Follow-up-Jahr wird abgesehen vom Aufnahmegrund berechnet.

2.4.5. Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz

Als Parameter für den Verlauf einer bereits zum Implantationszeitpunkt bestehenden chronischen Niereninsuffizienz (cNI) benutzen wir für die jeweilige Patientengruppe die glomeruläre Filtrationsrate (GFR; ml/min) als Mittelwert mit Standardabweichung. Diese wurde auch als Anteil der Patienten in jeder Gruppe dargestellt, die eine GFR < 45 ml/min (Stadium IIIB der chronischen Niereninsuffizienz) unmittelbar vor der LVAD-Implantation und nach der LVAD-Implantation zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung aufwies.

2.5. Prospektiver Teil der Studie

Aus dem Kollektiv der noch lebenden LVAD-Patienten konnten unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 55 Patienten rekrutiert und prospektiv nach Studienprotokoll untersucht werden (dynamische Stress-Echokardiographie und Spiroergometrie im Rahmen gleicher Patientenvisiten). Zu diesem Zeitpunkt wurden nur drei Patienten mit einem HeartMate II-System bzw. eine axiale linksventrikuläre Pumpe versorgt, die restlichen Patienten wurden durch ein HeartMate III-System bzw. eine zentrifugale Pumpe unterstützt.

Die mittlere Nachuntersuchungszeit zum Zeitpunkt der Durchführung des Belastungsprotokolls war für die Gesamtgruppe MI 0/I° (n = 20) $41,6 \pm 25,85$ Monate vs. Gesamtgruppe MI II/III° (n = 35) mit $37,17 \pm 18,64$ Monate [Tabelle 2]. Somit stammen die Patienten in beiden Gruppen zeitlich gesehen, gleichmäßig aus dem gesamten Nachverfolgungsintervall und können daher ein repräsentatives Beispiel für das jeweilige Kollektiv darstellen.

2.5.1 Befragungstechnik bei der Anamneseerhebung

Bei der subjektiven Selbstbeurteilung berichtete eine Mehrheit der LVAD-Patienten genauso über einen deutlich verbesserten Allgemeinzustand nach der LVAD-Implantation [Anhang, Fragebogen Belastbarkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit implantierten linksventrikulären Unterstützungssystem].

2.5.2. Ein- und Ausschlusskriterien für das Belastungsprotokoll

Die Einschlusskriterien für die prospektive Datenerhebung waren eine gute transthorakale Schallbarkeit und eine zustimmende Einwilligungserklärung für das Durchführen der dynamischen Stressechokardiographie und Spiroergometrie.

Als Ausschlusskriterien wurden folgende beachtet:

- persistierende mittel- bis hochgradige MI nach LVAD-Implantation;
- eine im Verlauf der Nachbeobachtung de novo entwickelte Aortenklappeninsuffizienz \geq II°;
- wesentliche Leistungsminderung oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes im Vergleich zur letzten Nachsorgeuntersuchung (z.B. Treppensteigen zu einer Etage in einem mäßigen Tempo nicht mehr ohne Pause möglich);
- manifeste kardiale Dekompensation in den letzten drei Monaten mit peripheren Ödemen oder Gewichtszunahme, Luftnot, persistierender Tachykardie/Tachyarrhythmie mit Ruhfrequenz $>$ 100 Schlägen/Min, Verschlechterung der Nieren-/Leberparameter;
- ICD Schockabgabe oder anti-Tachykardie Pacing;
- LVAD-Fluss $<$ 3 l/min, gehäufte Ansaug-Events, technische Alarms;
- signifikanter Hb-Abfall oder Hb-Wert $<$ 10 g/dl (meistens nach Magen-Darm-Blutung gesehen, selten nach einer spontanen retroperitonealen Blutung unter Gerinnungsentgleisung);
- schwerwiegende thromboembolische- oder Blutungskomplikation in den letzten drei Monate (ischämischer oder hämorrhagischer Apoplex mit persistierenden neurologischen Ausfällen).

2.5.3. Dynamische Stress-Echokardiographie

Nach der LVAD-Implantation wird ein Patient in terminaler Herzinsuffizienz mit einer mittel- bis hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz, durch die Volumen- und Druckentlastung asymptomatisch. Dabei stellt sich die Frage ob bei Aktivitäten des täglichen Lebens eine belastungsinduzierte MI entsteht. Unter der Voraussetzung einer ausreichenden transthorakalen Schallbarkeit, können durch Anwendung der Stressechokardiographie bei LVAD-Patienten, die Flussverhältnisse unter Belastung, vor allem der zusätzliche parallele Auswurf über die Aortenklappe und eventuelle Zunahme der MI (latente MI) quantifiziert werden.

Die Stress-Echokardiographie erfolgte in halbliegender Position mit seitlicher Neigung und unter mechanischer Belastung mittels eines Fahrradergometers. Vorzugsweise wurde dabei eine höhere Belastung (75Watt) mit einer maximalen Dauer von drei Minuten, anstatt einer längeren Belastungszeit gewählt, um eine Zunahme der MI leichter zu erkennen [45,25,47].

Folgende studienbezogene Parameter wurden in Ruhe und dann nochmal bei maximaler Belastung erhoben:

- LVEDD und LVESD - basaler linksventrikulärer enddiastolischer und endsystolischer Diameter in der parasternalen langen Achse (PLAX);
- RVEDD und RVESD basaler rechtsventrikulärer enddiastolischer und endsystolischer Diameter in der parasternalen langen Achse (PLAX);
- VTI_{LVOT} [cm/contraction]– Time-Velocity-Integral im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) mittels Continuous Wave (CW)-Doppler in apikalem 5-Kammer-Fenster. Daraus wurde mithilfe der Gleichung SV [ml/contrac.] = $LVOT_{Fläche} * VTI_{LVOT}$ das Schlagvolumen (SV- Stroke Volume) über der Aortenklappe berechnet. Der Unterschied aus den zwei gerechneten Werten in Ruhe und unter maximaler Belastung ergibt die Schlagvolumen-Reserve.
- Die Quantifizierung der MI wurde in Ruhe und unter Belastung nach PISA- Proximal Isovelocity Surface Area und EROA- Effective Regurgitation Orifice Area bestimmt, dabei wurde die MI mit $EROA \geq 0,2 \text{ cm}^2$ als hochgradig eingestuft.
- Analog dazu wurde die Quantifizierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz in Ruhe und unter Belastung durchgeführt.
- sPAP-systolischer Pulmonalarteriendruck abgeleitet über die Trikuspidalklappe mittels CW-Doppler im 4-Kammer-Blick. Als relevanter Anstieg unter Belastung wurde ein Anstieg mit einem Cut-off-Wert von 10 mmHg festgelegt.

- TAPSE - Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, dargestellt als systolische Hebung der Trikuspidalklappenebene mit dem an der freien Wand des rechten Ventrikels positionierten M-Mode.

2.5.4. Spiroergometrie

Spiroergometrie ist ein diagnostisches Verfahren, mit dem das Zusammenspiel von Herz, Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel, während einer kontinuierlich ansteigenden Belastung qualitativ und quantitativ analysiert werden. Das Ziel der Untersuchung ist es, eine Spitzenbelastung unterhalb der festgelegten anaeroben Atemschwelle zu erreichen, dabei ist die höchstmögliche Sauerstoffaufnahme während der Maximalbelastung (VO_2max) das Standardparameter der aeroben Leistungsfähigkeit [86].

Die Spiroergometrie gilt als Goldstandard sowohl bei der Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit als auch bei der Identifizierung von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die eine Herztransplantation oder Implantation eines LVAD-Systems benötigen [64,63,56].

Die zuletzt erschienenen Leitlinien für das körperliche Training beim Patienten mit implantierten LVAD-System, aber auch mehrere kleine klinische Studien und Veröffentlichungen unterstützen den Einsatz leichter Trainingsintensitäten. Dabei wird auch die Spiroergometrie als sicherer Einstufungstest angewendet, auch hilfreich für die Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. [2,85].

Die Spiroergometrie wurde anschließend mittels des Care Fusion Vyntus CPX-Systems durchgeführt, wobei als Belastungsprotokoll ein Fahrrad-Rampenprotokoll angewandt wurde.

Es wurden folgende studienbezogene Parameter erhoben:

- $\text{VO}_2\text{max/kg}$ - maximale Sauerstoffaufnahme pro kg- Körpergewicht;
- VE/VCO_2 Slope - Atemäquivalent für CO_2 oder Atemeffizienz– Verhältnis zwischen dem maximalen Atemminutvolumen und Kohlendioxidabgabe;
- VT (oder AT) ist der aerob-anaerobe Übergang oder die anaerobe Schwelle – entspricht dem VO_2max , bei der noch keine progrediente Erhöhung der Blutlaktatkonzentration auftritt (Normalwert $> 40\%$ des VO_2max - Sollwertes);
- Maximal erreichte Belastung bei der Untersuchung (Watt);
- Dauer der Belastungsphase der Untersuchung (Minuten).

Aufgrund mangelhafter Mitarbeit und Vertrautheit mit der Spiroergometrie mussten wir die Untersuchung bei drei Patienten kurz nach Beginn abbrechen (alle drei Patienten gehören zu der Gruppe MI 0/I°, zwei davon mit ischämischer CMP, ein Patient mit dilatativer CMP).

Bei Patienten mit fortgeschrittener HI wird die Unfähigkeit, eine Spiroergometrie durchzuführen, als ein Risikofaktor berücksichtigt, welcher bei der LVAD-Indikationsstellung eine zeitnahe LVAD-Implantation favorisiert. Analog dazu kann die Unfähigkeit unserer Patienten Spiroergometrie durchzuführen, auch als eine gravierende Leistungsunfähigkeit interpretiert werden (entsprechend einer $VO_2\text{max} < 12\text{ml/kgKG/min}$), diese Ergebnisse wurden bei der Datenbearbeitung dennoch nicht berücksichtigt.

Eine Ausruhphase zwischen beiden Untersuchungen entsprechend individueller Körperkondition wurde beachtet. Eine bequeme Position des Patienten, eine spannungsfreie Lage des LVAD-Verbindungskabels und das Ablegen der Tasche mit den Batterien und der Steuereinheit mussten bei beiden Untersuchungen gesichert werden.

Der Prüfarzt, der die Belastungsuntersuchungen durchgeführt hat, wurde bezüglich Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

Bei beiden Untersuchungen wurde die Pumpendrehzahl, der LVAD-Fluss, Pulsatility-Index (PI-Wert) und die Leistung (Watt-Zahl) zunächst in Ruhe und dann im Zustand maximaler Belastung dokumentiert.

2.6. Statistische Analyse

Bereits bei der Studienplanung wurde für die vorliegende Arbeit eine methodische Beratung in der hauseigenen Abteilung für medizinische Statistik durchgeführt.

Prospektive wie retrospektive Daten wurden deskriptiv analysiert und zwischen den Gruppen MI 0/I° und MI II/III° verglichen. Für metrisch skalierte Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt, mittels t-Test für unabhängige Stichproben verglichen und auf einen statistisch signifikanten Unterschied geprüft. Alternativ wurde für kleinere, nicht normalverteilte Stichproben, auch der Mann-Whitney-Test verwendet. Kategoriale Variablen wurden als Zahl und Prozentsatz dargestellt und mittels Chi-Quadrat-Test oder alternativ mit einem Fisher`s-exact-Test analysiert. Eine Pearson-Korrelation wurde durchgeführt, um zu testen, ob eine Beziehung zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme und einzelnen Variablen aus der Stressechokardiographie besteht. Die Stärke des Zusammenhangs wurde durch den Betrag des Korrelationskoeffizienten (r) dargestellt. Ein p-Wert kleiner gleich 5 % wird als signifikant bezeichnet.

Die Überlebensraten wurde mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt.

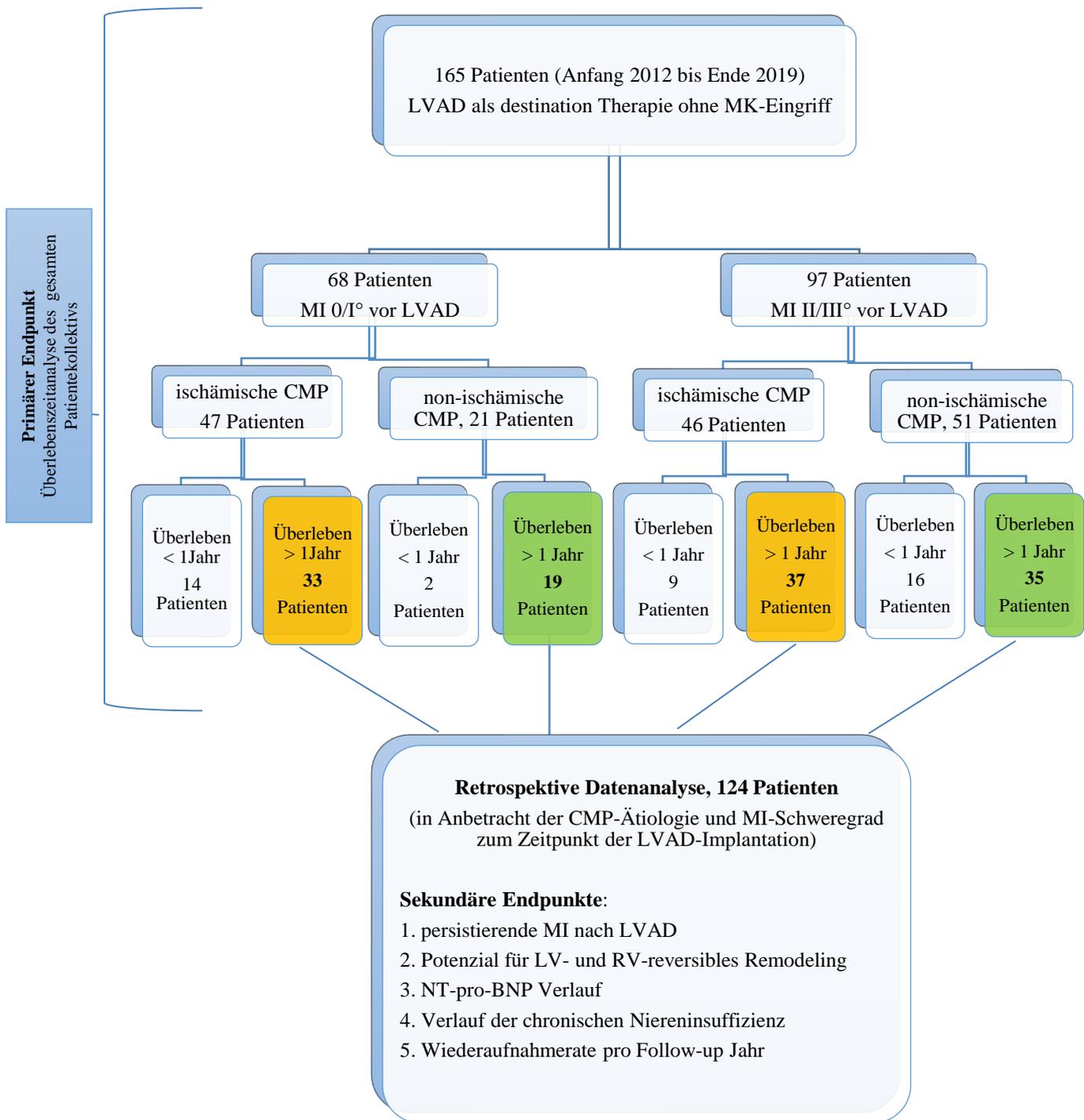


Diagramm 1: Patientenrekrutierung und Patienteneinteilung

3. Ergebnisse aus der retrospektiven Datenanalyse

3.1. Präoperatives Profil der ätiologiebezogene Untergruppen

Tabelle 1: Präoperatives Profil der ätiologiebezogenen Untergruppen

	ischämische CMP, MI 0/I° (n 33)	ischämische CMP, MI II/III° (n 37)	p-Wert	non-ischäm. CMP, MI 0/I° (n 19)	non-ischäm. CMP, MI II/III° (n 35)	p-Wert
Alter	63.3 ± 7.71	63.97 ± 7.72	0.717	61.16 ± 10.21	61.97 ± 9.17	0.767
Geschlecht Frauen (%)	5/33 (15.1)	7/37 (18.9)	0.674	2/19 (10.5)	6/35 (17.1)	0.486
INTERMACS ≤ 3	7/33 (21.2)	9/37 (24.3)	0.756	4/19 (21)	6/35 (17.1)	0.73
persistierendes/ permanentes VHF (%)	5/33 (15.1)	10/37 (27)	0.108	10/19 (52.6)	18/35 (51.4)	0.534
sPAP (mmHg)	56.23 ± 13.15	56.69 ± 12.27	0.89	48.68 ± 10.93	55.33 ± 14.09	0.086
sPAP > 50mmHg (%)	16/26 (61.5)	22/33 (66.6)	0.683	11/19 (57.9)	19/30 (63.3)	0.704
TAPSE (mm)	14.9 ± 4.31	14.92 ± 3.57	0.983	15.34 ± 2.93	14.18 ± 3.24	0.2
TAPSE ≤ 14 mm (%)	18/33 (54.5)	18/37 (48.6)	0.621	8/19 (42.1)	18/35 (51.4)	0.51
RVEDD/ LVEDD	0.60 ± 0.07	0.58 ± 0.10	0.341	0.62 ± 0.16	0.61 ± 0.10	0.745
HW Akinesie/ transmurale Narbe	14/33 (42.4)	19/37 (51.3)	0.226	/	/	/
GFR (ml/min)	54.59 ± 24.68	52.51 ± 27.22	0.74	50.33 ± 21.89	55.89 ± 26.93	0.444
Bilirubin (mg/dl)	1.06 ± 0.49	0.88 ± 0.51	0.138	1.32 ± 0.98	1.68 ± 1.57	0.369

INTERMACS- Score (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support); HW- Hinterwand des linken Ventrikels; GFR- Glomerular Filtration Rate; VHF- Vorhofflimmern; sPAP-systolic Pulmonary Artery Pressure; TAPSE- Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; RVEDD- Right Ventricular End-Diastolic diameter; LVEDD- Left Ventricular End-Diastolic Diameter

Die Tabelle 1 zeigt keinen wesentlichen Unterschied im präoperativen Profil im Vergleich der Untergruppen gleicher Ätiologie.

Aus der Gesamtanalyse ergibt sich eine statistisch signifikante größere Häufigkeit der mittel- bzw. hochgradigen MI zum Zeitpunkt der LVAD- Implantation bei den Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie (45/92 = 52,8 % bei ischämischer CMP vs. 50/71 = 70,8 % bei nicht-ischämischer CMP, p = 0.004).

Tabelle2: Mittleres Follow-up

Mittlere Nachuntersuchungszeit für die Patienten, unterzogen einer retrograden Datenanalyse (Monate)	terminale HI MI 0/I° (n 52)	terminale HI MI II/III° (n 72)
	44.91 ± 22.33	39.66 ± 21.69
Mittlere Nachuntersuchungszeit für Patienten bei Durchführung des Belastungsprotokolls (Monate)	terminale HI MI 0/I° (n = 20)	terminale HI MI II/III° (n = 35)
	41.6 ± 25.85	37.17 ± 18.64

Die mittlere Nachuntersuchungszeit für die retrograde Datenanalyse war für die Gesamtgruppe MI 0/I° (n = 52) 44,91 ± 22,33 Monate im Gegensatz zur Gesamtgruppe MI II/III° (n = 72) mit 39,66 ± 21,69 Monaten [Tabelle 2]. Somit stammen zeitlich gesehen die Patienten in beiden Gruppen, gleichmäßig aus dem gesamten Nachverfolgungsintervall und können daher ein repräsentatives Beispiel für die jeweiligen Kollektive darstellen. Diese ausgewogene Ausgangssituation erlaubt uns, einen sinnvollen Vergleich über alle Parameter in der folgenden Datenanalyse zu ziehen.

3.2. Überlebenszeitanalyse

Im beobachteten Patientenkollektiv gibt es einige Patienten mit einer Langzeitbeobachtung von über 90 Monaten, jedoch begrenzen wir die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven auf 60 Monaten, da es innerhalb dieser Nachbeobachtungszeit eine vernünftige Patientenzahl gibt.

Aus der Überlebenszeitanalyse ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des MI-Schweregrades sowohl in der Gesamtanalyse als auch unter Berücksichtigung der CMP-Ätiologie [Abbildung 7,8,9].

3.2.1. Überlebenszeitanalyse MI 0/I° vs. MI II/III° (p-Wert = 0.5872)

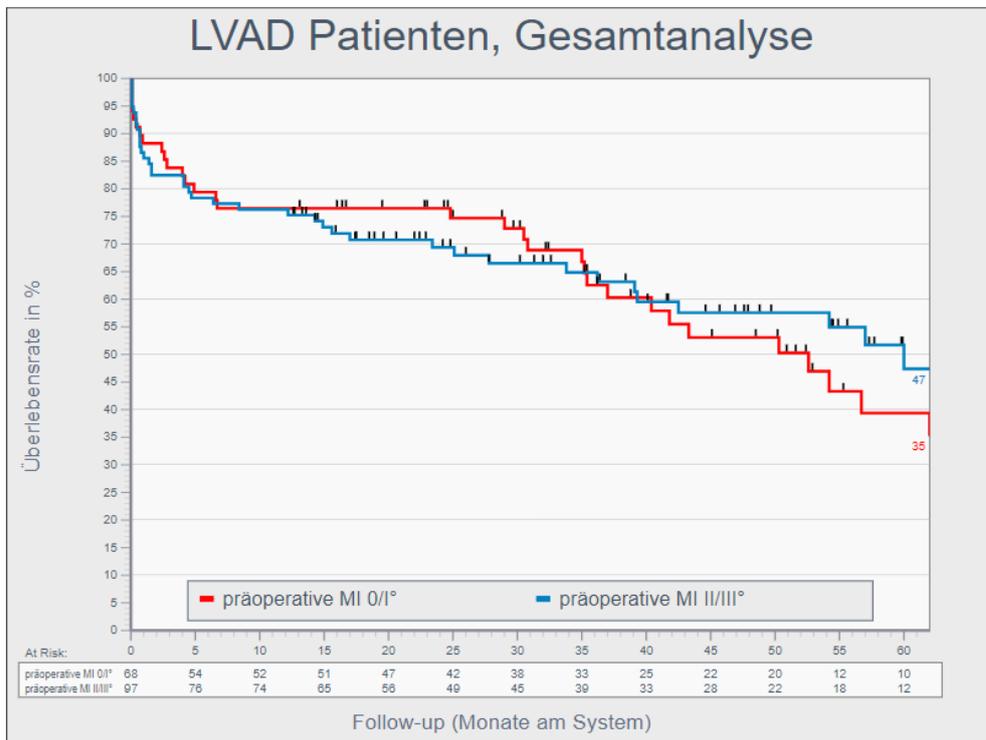


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven für LVAD-Patienten nach MI-Schweregrad abgesehen von CMP- Ätiologie

3.2.2. Überlebenszeitanalyse MI 0/I° vs. MI II/III° bei ischämischer CMP (p-Wert = 0.7363)

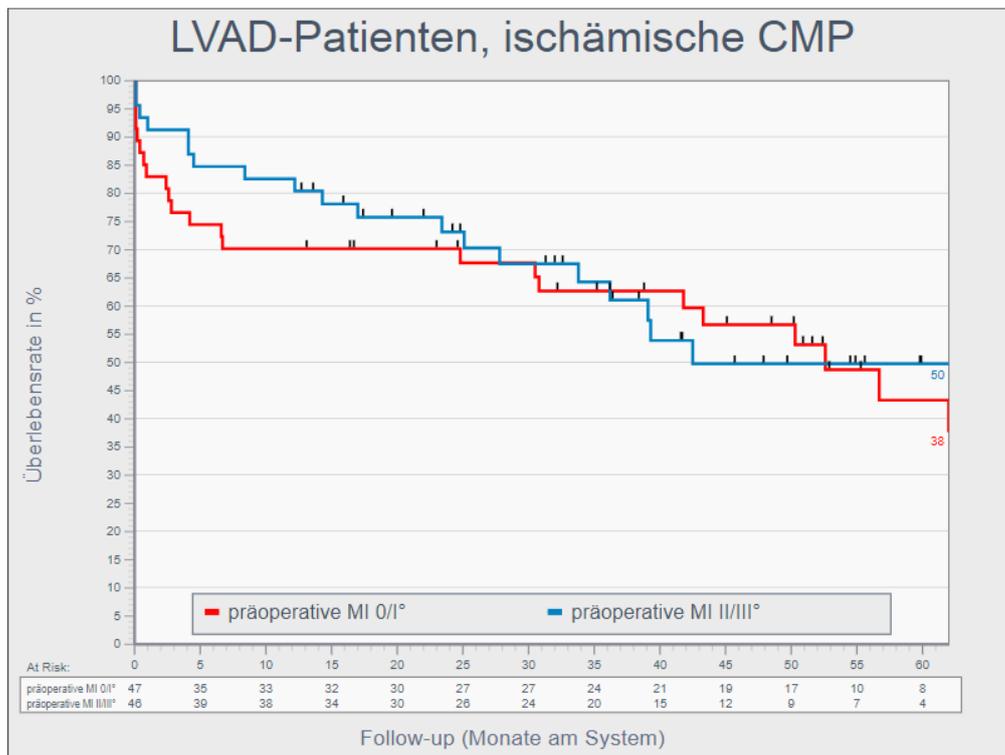


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven für LVAD-Patienten mit ischämischer CMP nach MI-Schweregrad

3.2.3. Überlebenszeitanalyse MI 0/I° vs. MI II/III° bei nicht-ischämischer CMP
(p-Wert = 0.8357)

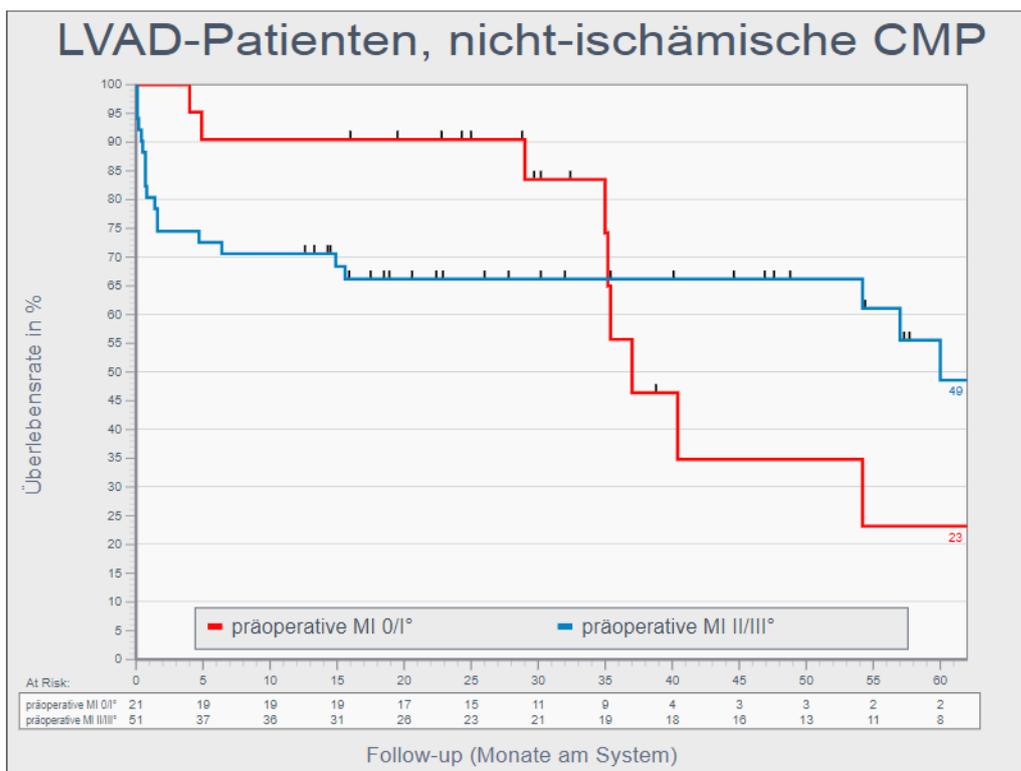


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven für LVAD-Patienten mit nicht-ischämischer CMP nach MI-Schweregrad

3.3. Analyse der Sterblichkeit im ersten Jahr nach der LVAD-Implantation

Angesichts der hohen Sterblichkeit im ersten Jahr nach der LVAD-Implantation untersuchten wir die Auswirkung des INTERMACS-Stadiums und eines koexistierenden akuten Rechtsherzversagens zum LVAD-Implantationszeitpunkt auf die Überlebensrate.

Tabelle 3: Sterblichkeit im ersten Follow-up-Jahr

Sterblichkeit im 1. Follow-up-Jahr	MI 0/I°	MI II/III°	p-Wert
Gesamtanalyse abgesehen von Ätiologie (%)	16/68 (23.5)	23/97 (24.2)	0.92
ischämische CMP (%)	14/47 (29.8)	8/46 (17.8)	0.224
nicht-ischämische CMP (%)	2/21 (9.5)	15/51 (30)	0.025

Tabelle 4: Einfluss der klinischen Dringlichkeit (INTERMACS –Stadium) bei der LVAD-Implantation auf die Überlebensrate

Patienten mit INTERMACS ≤ 3 zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation		Überleben >1 Jahr	Überleben ≤ 1 Jahr	p-Wert
ischämische CMP	MI 0/I°	7/33	8/14	0.037
	MI II/III°	9/37	5/9	0.085
nicht-ischämische CMP	MI 0/I°	4/19	1/2	0.428
	MI II/III°	6/35	7/16	0.04

Tabelle 5: Einfluss eines koexistierenden akuten Rechtsherzversagens bei der LVAD-Implantation auf die Überlebensrate

Notwendigkeit eines temporären RVAD bei der LVAD-Implantation		Überleben >1 Jahr	Überleben ≤ 1 Jahr	p-Wert
ischämische CMP	MI 0/I°	3/33	6/14	0.013
	MI II/III°	0/37	1/9	0.177
nicht-ischämische CMP	MI 0/I°	0/19	1/2	0.095
	MI II/III°	3/35	6/16	0.014

Im Rahmen der ischämischen CMP im ersten follow-up-Jahr zeigte sich sogar eine höhere Sterblichkeit in der Gruppe MI 0/I° ($14/47 = 29,8\%$ bei der Gruppe MI 0/I° vs. $8/46 = 17,8\%$ bei der Gruppe MI II/III°, $p = 0.224$, Tabelle 3). In dieser Gruppe ergibt sich die Notwendigkeit eines temporären RVAD bei der LVAD-Implantation ($3/33$ mit Überlebenszeit > 1Jahr vs. $6/14$ mit Überlebenszeit ≤ 1 Jahr, $p = 0.013$, Tabelle 5) genauso wie die klinische Dringlichkeit zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation entsprechend einem INTERMACS-Stadium ≤ 3 ($7/33$ mit Überlebenszeit > 1Jahr vs. $8/14$ mit Überlebenszeit ≤ 1 Jahr, $p = 0.037$, Tabelle 4), als mögliche Einflussfaktoren, für die Sterblichkeit bei LVAD-Patienten im ersten follow-up-Jahr. Die Bewertung gleicher Einflussfaktoren im Rahmen der Gruppe MI II/III° ischämischer Genese zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied. Das bedeutet, dass die Sterblichkeit im ersten Jahr nach der LVAD-Implantation bei terminaler HI ischämischer Genese eher mit der koronar-ischämischen Ätiopathogenese und der akuten klinischen Präsentation mit einem kardiogenen Schock zusammenhängt, als mit dem Schweregrad der MI.

Andererseits zeigte die Gruppe MI II/III° nicht-ischämischer Ätiologie eine höhere Sterblichkeit im Vergleich zur Gruppe MI 0/I° ($2/21 = 9.5\%$ bei der Gruppe MI 0/I° vs.

15/51 = 30 % bei der Gruppe MI II/III°, p = 0.025, Tabelle 3). Die Analyse bezüglich des INTERMACS-Stadiums und der Notwendigkeit eines temporären RVAD (Right Ventricular Assist Device) ergab einen signifikanten Unterschied nur bei der Gruppe MI II/III° (3/35 mit Überlebenszeit > 1Jahr vs. 6/16 mit Überlebenszeit ≤ 1 Jahr, p = 0.014, Tabelle 5 für RVAD; 6/35 mit Überlebenszeit > 1Jahr vs. 7/15 mit Überlebenszeit ≤ 1 Jahr, p = 0.04, Tabelle 4 für INTERMACS ≤ 3). Somit kann ein eventueller Zusammenhang zwischen einer MI II/III° bei der nicht-ischämischen CMP mit der häufigeren klinischen Präsentation zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation in einem INTERMACS-Stadium ≤ 3 und der höheren Einsatzrate eines temporären RVAD nach der LVAD-Implantation nicht ausgeschlossen werden.

Die Häufigkeit einer persistierenden MI bei LVAD-Patienten mit Überleben kürzer als ein Jahr ist vergleichbar mit der bei den Patienten mit Überleben länger als ein Jahr, zwischen gleichen ätiologischen Untergruppen (1/9 = 11,1 % vs. 4/37 = 10,8 %, p > 0.9 bei ischämischer CMP; 3/16 = 18,7 % vs. 8/35 = 22,9 %, p>0.9 bei nicht-ischämischer CMP, Tabelle 6). Somit ist die höhere Sterblichkeit in erstem Jahr nach der LVAD-Implantation bei der Gruppe mit dilatativer CMP MI II/III° vermutlich nicht auf die höhere Rate der persistierenden MI ≥ II° zurückzuführen.

Tabelle 6: Häufigkeit einer persistierenden MI in der Nachbeobachtungszeit

Persistierende MI ≥ II°	Überleben >1 Jahr	Überleben < 1 Jahr	p-Wert
ischämische CMP	4/37 (10.8)	1/9 (11.1)	> 0.9
non-ischämische CMP	8/35 (22.9)	3/16 (18.7)	> 0.9
MI ≥ II° nachweisbar im ersten Follow-up-Jahr abgesehen von CMP-Ätiologie	3/72 (4.2)	4/25 (16)	0.09

3.4. LV-reverses Remodeling

Tabelle 7: Ergebnisse LV-reverses Remodeling

	ischämische CMP, MI 0/I° (n 33)	ischämische CMP, MI II/III° (n 37)	p-Wert	non-ischäm. CMP, MI 0/I° (n 19)	non-ischäm. CMP, MI II/III° (n 35)	p-Wert
LVEDD (mm) vor LVAD	64.12 ± 5.47	65.12 ± 6.8	0.503	67.28 ± 7.7	69.94 ± 8.62	0.266
LVEDD ≥ 70 mm (%)	6/33 (18.2)	10/37 (27)	0.372	8/19 (42.1)	16/35 (45.7)	0.798
LVEDD (mm) nach LVAD	55.81 ± 6.63	56.1 ± 7.94	0.869	54.25 ± 12.0	58.89 ± 10.65	0.149
Δ LVEDD (mm) nach LVAD	10.35 ± 5.93	11.44 ± 4.92	0.404	15.85 ± 5.88	12.77 ± 6.41	0.088
LVEDD gleichbleibend bzw. zunehmend (%)	5/33 (15.1)	8/37 (21.6)	0.482	4/19 (21)	4/35 (11.4)	0.628
LVEDD vor/ ΔLVEDD nach Korrelations- Koeffizient (<i>r</i>) nach Pearson; p-Wert	0.550 <0.001	0.365 0.026	/	0.188 0.440	0.249 0.149	/

LVEDD dargestellt als Mittelwert mit Standardabweichung über alle Patienten; ΔLVEDD-Abnahme des LVEDD nach LVAD-Implantation dargestellt als Mittelwert mit Standardabweichung nur von Patienten die eine dauerhafte LVEDD-Abnahme im Verlauf zeigten

Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten, lässt sich aus der Analyse des Potenzials für ein reverses LV-Remodeling, ein starker Unterschied bei der LVEDD-Reduktion im Rahmen der nicht-ischämischen Ätiologie zugunsten der Gruppe MI 0/I° erkennen (Tabelle 7: Δ LVEDD nach LVAD, $p = 0.088$). Im Gegensatz dazu ist bezüglich der erwarteten LVEDD-Reduktion bei der ischämischen CMP kein Unterschied abhängig vom MI-Schweregrad zu bemerken (Tabelle 7: Δ LVEDD nach LVAD bei der ischämischen CMP, $p = 0.404$).

Die Korrelationsanalyse zeigt eine Proportionalität zwischen der LVEDD-Reduktion unter LVAD und dem präoperativen LVEDD bei Patienten mit ischämischer CMP, mit statistischer Signifikanz in beiden MI-Gruppen. Im gleichen Sinn kann die höhere Patientenzahl mit gleichbleibendem LVEDD nach LVAD-Implantation interpretiert werden, da im Durchschnitt bei der ischämischen CMP der LVEDD kleiner ist.

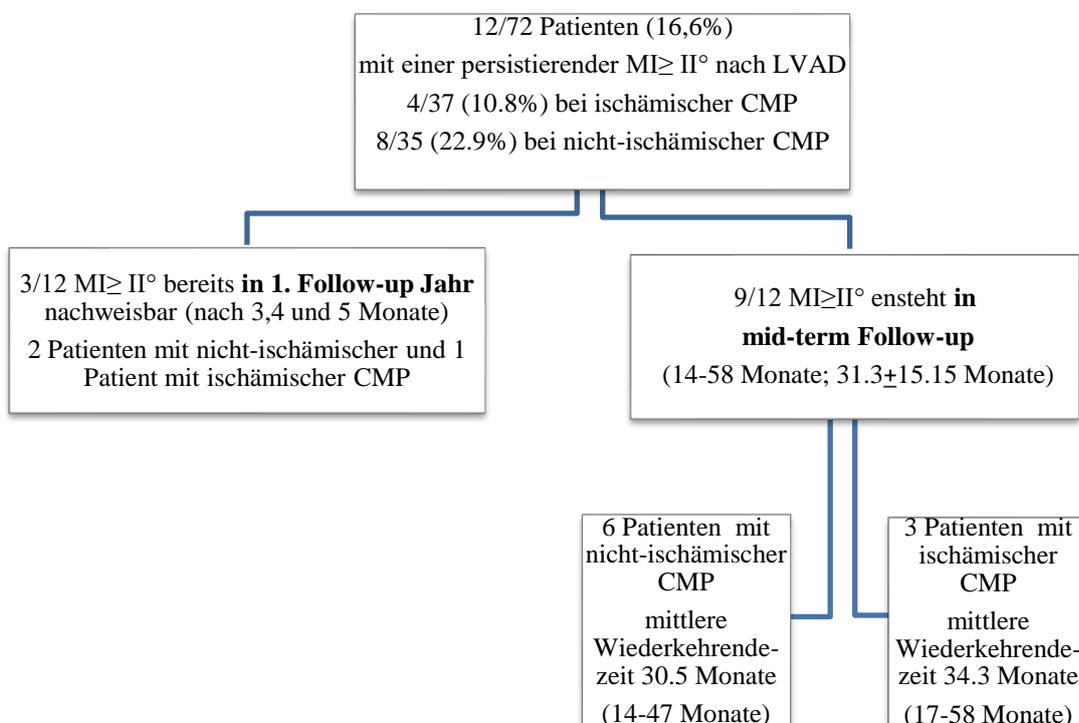
Dennoch sehen wir diese Proportionalität zwischen der linksventrikulären Größe vor LVAD-Implantation und dem Ausmaß der LV-Verkleinerung mit laufendem LVAD-System nicht bei Patienten mit dilatativer CMP, abgesehen vom MI-Schweregrad. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass unterschiedliche zelluläre Mechanismen für das reverse

Remodeling vorhanden sind, die das Muster der LV-Geometrieänderung unter LVAD-Therapie bestimmen.

Es lässt sich daraus vermuten, dass eher die Ätiologie der CMP und nicht der MI-Schweregrad einen möglichen Einfluss auf das Potenzial für LV-reverses Remodeling, im Sinn einer voraussehbaren Verkleinerung des linken Ventrikels unter LVAD-Therapie, haben kann.

3.5. Persistierende MI unter LVAD-Therapie

Diagramm 2: Feststellung der persistierenden MI in der Nachbeobachtungszeit



In der Gesamtgruppe MI II/III° sehen wir eine persistierende mittel- bis hochgradige MI bei 16,5 % (14/97) der Patienten. In der untersuchten Patientenpopulation mit einer Beobachtungszeit länger als ein Jahr (72 Patienten, die zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation eine MI II/III° hatten), lässt sich echokardiographisch bei zwölf Patienten unter LVAD-Therapie weiterhin eine mittel- bis hochgradige MI nachweisen (Diagramm 2). Dazu konnten wir bei einer Patientin mit ischämischer CMP im Verlauf eine de novo mittel- bis hochgradige

MI nach 48 Monaten feststellen, genauso bei einem anderen Patient mit dilatativer CMP nach 25 Monaten. Somit tritt eine persistierende und neu auftretende MI unter LVAD-Therapie bei der ischämischen CMP seltener und tendenziell später in der Nachbeobachtungszeit auf, als bei der dilatativen CMP (Diagramm 2). Betrachtet aber aus der Sicht des Erscheinungszeitpunkts einer persistierenden mittel- bis hochgradigen MI innerhalb des ersten follow-up-Jahres nach der LVAD-Implantation, ist ihre Häufigkeit bei Patienten mit einer Überlebenszeit kürzer als ein Jahr, unabhängig von der CMP-Ätiologie wesentlich höher als bei Patienten im mittel- bis langfristigem follow-up ($4/25 = 16\%$ bei Patientenkollektiv mit Überlebenszeit kürzer als ein Jahr vs. $3/72$ bei LVAD-Patienten die sich im mittel- bis langfristigem follow-up befinden).

3.4.1. Wie korreliert eine persistierende MI mit präoperativem LVEDD?

Durch die Analyse der Anwendung des LV-reversen Remodelings lassen sich keine Prädiktoren für eine persistierende MI unter LVAD-Therapie erkennen. Auf jeden Fall schließt ein präoperativer LVEDD < 70 mm zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation bei einer CMP jeder Ätiologie und in Abwesenheit einer transmuralen Hinterwand-Narbe bei ischämischer CMP die Entstehung einer persistierenden MI unter LVAD-Therapie nicht aus. Nur bei drei von neun Patienten mit nicht-ischämischer CMP, die eine persistierende MI aufwiesen, zeigte sich ein LVEDD ≥ 70 mm zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation. Hingegen wiesen zwei von fünf Patienten mit ischämischer CMP und persistierender MI einen LVEDD ≥ 70 mm zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation auf, genau so viel Patienten hatten eine transmurale Vernarbung der Hinterwand.

3.4.2. Welche Konsequenzen hat eine persistierende MI?

Nur zwei von insgesamt 14 Patienten mit einer persistierenden oder neu auftretenden mittel- bis hochgradigen MI, abgesehen von CMP-Ätiologie, zeigten ein RV- reverses Remodeling. Verglichen mit dem entsprechenden Kollektiv von Patienten mit einer mittel- oder hochgradigen MI zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation, zeigten die Patienten mit einer persistierenden MI ein weit schlechteres Potenzial für RV- reverse Remodeling ($2/14 = 14,3\%$ vs. $29/60 = 43,1\%$; $p = 0.032$, Tabelle 8).

Weiterhin zeigt die Analyse in unserem Patientenkollektiv eine signifikant höhere Wiederaufnahmerate pro follow-up-Jahr bei Patienten mit einer persistierenden mittel- bis hochgradigen MI unter LVAD-Therapie ($1,54 \pm 1,17$ vs. $0,84 \pm 0,79$, $p = 0.014$, Tabelle 8)

Bezüglich des NT-pro-BNP-Verlaufs und des Verlaufs der chronischen Niereninsuffizienz stellte sich kein signifikanter Unterschied heraus.

Tabelle 8: Auswirkungen einer persistierenden mittel- bis hochgradigen MI nach LVAD-Implantation

Parameter		Patienten mit persistierender/de novo MI \geq II° (n 14)	Patienten mit MI < II° unter LVAD (n 60)	p-Wert
Potenzial für reversibles RV-Remodeling (%)		2/14 (14.3)	29/60 (43.1)	0.032
Wiederaufnahmerate pro Follow-up-Jahr		1.54 \pm 1.17	0.84 \pm 0.79	0.014
NT-proBNP im Verlauf permanent hoch (%)		7/14 (50)	19/60 (31.6)	0.224
chronische Niereninsuffizienz	GFR (ml/min)	51.49 \pm 23.55	55.17 \pm 21.67	0.471
	GFR < 45 (%)	7/14 (50)	14/60 (29.2)	0.095

3.4.3. Möglicher Zusammenhang zwischen einer persistierenden MI und fortgesetztem LV-Remodeling unter LVAD-Therapie

Generell sind das LV-Remodeling und eine sekundäre MI in einem Teufelskreis miteinander verbunden. Mit der Implantation eines LVAD-Systems wird erwartet, dass diese Abwärtsspirale unterbrochen wird und ebenso wenig zu einem progressiven bzw. fortgesetzten Remodeling trotz vorhandenem LVAD-System wie konsekutiv zu einer persistierenden MI führen kann.

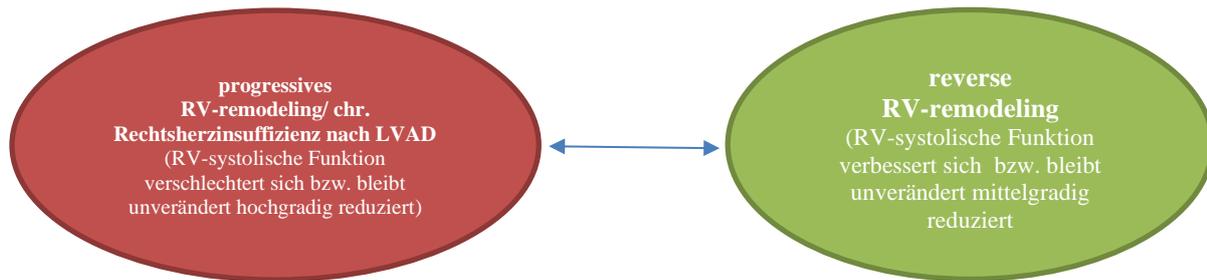
Es fällt auf, dass vier von insgesamt acht Patienten mit einem gleichbleibenden bzw. zunehmenden LVEDD nach LVAD-Implantation bei der nicht-ischämischen CMP unter LVAD-Therapie eine persistierende bzw. neu aufgetretene mittel- bis hochgradige MI aufweisen. Im Gegensatz dazu haben nur zwei von 13 Patienten mit fehlender LVEDD-Reduktion unter LVAD-Therapie bei der ischämischen CMP auch eine persistierende bzw. neu aufgetretene mittel- bis hochgradige MI.

Das bedeutet, dass eine sphärische Expansion nicht unbedingt mit der Entstehung einer MI verbunden ist, und dass eine MI trotz sphärischer Reduktion entstehen kann. Es lässt sich daraus ein Zusammenhang zwischen einer persistierender MI und einer fehlenden LVEDD-Reduktion bzw. einem fortgesetzten LV-Remodeling bei der nicht-ischämischen CMP vermuten. Diesbezüglich soll die Auswirkung eines zusätzlichen Mitralklappeneingriffs, als unterstützende Maßnahme ein LV-reverse Remodeling zu initiieren, bei der nicht-ischämischen CMP überprüft werden.

3.5. Analyse des Potenzials für ein RV- reverses Remodeling

Diese Datenanalyse soll die Frage beantworten, inwieweit eine nicht korrigierte MI II/III° bei der LVAD-Implantation, das RV- reverse Remodeling im weiteren Verlauf einschränkt, obwohl keine persistierende MI nach LVAD-Implantation besteht.

Abbildung 10: unterschiedliches Erholungspotenzial des rechten Ventrikels nach LVAD-Implantation



Sowohl in der Gesamtanalyse (Tabelle 9) als auch in der ätiologiebezogenen Untergruppenanalyse (Tabelle 10) zeigte sich, dass die nicht-korrigierte MI II/III° zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation das Potenzial für RV-reverses Remodeling im weiteren Verlauf nicht beeinflusst.

Eindeutig ist eine Assoziation zwischen einer höhergradigen MI (MI II/III°) und einer vorhandenen mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz zu beobachten. Bei 55,6 % aus der Gruppe MI II/III° im Gegensatz zu 24,5 % aus der Gruppe MI 0/I° ließ sich eine mittel- bis hochgradigen TI als Begleitbefund zum LVAD-Implantationszeitpunkt feststellen ($p = 0.0003$, Tabelle 9). Unter weiterer Berücksichtigung der CMP-Ätiologie sehen wir diesen signifikanten Unterschied nur im Rahmen der nicht-ischämischen CMP (Tabelle 10, $TI \geq II^\circ$ als Begleitbefund zum LVAD-Implantationszeitpunkt bei nicht ischämischer CMP, $p = 0.0006$ vs. $TI \geq II^\circ$ bei ischämischer CMP, $p = 0.216$). Zwar ist eine statistische Assoziation nicht gleichzeitig ein kausaler Zusammenhang, aber ist auch ein starker Unterschied bezüglich des sPAP zwischen beiden Gruppen nur bei der nicht-ischämischen CMP zu erkennen (Tabelle 1, sPAP, MI 0/I° vs. MI II/III°, $p = 0.086$). Das erlaubt dennoch die Interpretation der sekundären TI im Zusammenhang mit einer mittel- bis hochgradigen MI eher infolge einer sekundären pulmonalen Hypertonie. Daher postulieren wir auch, dass eine nicht korrigierte MI bei der nicht-ischämischen CMP im gleichen Sinn Auswirkung auf das Potenzial für reverses Remodeling des rechten Ventrikels unter LVAD-Therapie haben kann.

Tabelle 9: Gesamtanalyse des Potenzials für RV-reverses Remodeling in Anbetracht des Schweregrades der MI

	terminale HI MI 0/I° (n 52)	terminale HI MI II/III° (n 72)	p-Wert
TI \geq II° vor LVAD	13/52 (24.5)	40/72 (55.6)	0.0003
Anteil TK-Rekonstruktion bei der LVAD- Implantation (%)	8/13 (61.5)	21/40 (52.5)	0.750
de novo/ erneute/ persistierende TI \geq II° nach LVAD-Implantation	9/52 (17.3)	12/72 (16.7)	0.925
RVEDD vor LVAD (mm)	39.35 \pm 5.21	40.16 \pm 6.78	0.472
RVEDD nach LVAD (mm)	37.30 \pm 6.24	38.21 \pm 5.57	0.395
RVEDD gleichbleibend bzw. zunehmend nach LVAD (%)	17/52 (32.7)	29/72 (42.3)	0.383
TAPSE vor LVAD (mm)	15.08 \pm 3.84	14.56 \pm 3.41	0.428
TAPSE nach LVAD (mm)	13.85 \pm 3.06	13.63 \pm 3.05	0.693
Vorhandenes RV-reverses Remodeling nach LVAD, Gesamtbeurteilung (%)	26/52 (50)	31/72 (44.4)	0.54
TAPSE \leq 14mm vor LVAD (%) bei Patienten mit fehlendem reverse RV-remodeling	13/26 (50)	24/41 (58.5)	0.615

Es fällt auf, dass es in unserem Patientenkollektiv keine erkennbare Verbesserung der TAPSE nach der LVAD-Implantation gibt.

In der qualitative (nach Gesamtscore) Beurteilung des Potenzials für RV-reverses Remodeling, wobei gleichzeitig TAPSE, RVEDD und Trikuspidalklappeninsuffizienz berücksichtigt werden, sehen wir bei Patienten mit ischämischer CMP keinen erwähnenswerten Unterschied. Hingegen zeigte sich bei der dilatativen CMP nur ein zunehmender Unterschied ohne statistische Signifikanz abhängig von MI, insbesondere bei Patienten die präoperativ eine deutlich eingeschränkte rechtsventrikuläre Leistung (TAPSE \leq 14 mm) haben (Tabelle 10; 63,2% vs. 25%, p = 0.103).

Tabelle 10: Ätiologiebezogene Analyse des Potentials für RV-reverses Remodeling

	ischämische CMP, MI 0/I° (n 33)	ischämische CMP, MI II/III° (n 37)	p-Wert	non-ischäm. CMP, MI 0/I° (n 19)	non-ischäm. CMP, MI II/III° (n 35)	p-Wert
TI ≥ II° vor LVAD (%)	5/33 (15.2)	10/37 (27)	0.216	8/19 (42.1)	30/35 (85.7)	0.0006
Anteil TK-Rekonstruktion bei der LVAD- Implantation	3/5	3/10	/	5/8	16/30	/
de novo/ erneute/ persistierende TI ≥ II° nach LVAD- Implantation (%)	5/33 (15.2)	6/37 (16.2)	0.902	4/19 (21)	6/35 (17.1)	0.727
RVEDD vor LVAD (mm)	38.61 ± 4.3	37.83 ± 6.05	0.127	40.65 ± 6.42	42.62 ± 6.72	0.301
RVEDD nach LVAD (mm)	36.75 ± 6.19	37.75 ± 5.36	0.471	38.26 ± 6.38	38.70 ± 5.82	0.798
RVEDD gleichbleibend bzw. zunehmend nach LVAD (%)	10/33 (30.3)	14/37 (37.8)	0.505	7/19 (36.8)	15/35 (42.8)	0.665
TAPSE (mm) vor LVAD	14.9 ± 4.31	14.92 ± 3.57	0.983	15.34 ± 2.93	14.18 ± 3.24	0.200
TAPSE (mm) nach LVAD	13.87 ± 3.14	14.04 ± 3.27	0.825	13.81 ± 2.98	13.20 ± 2.78	0.456
Vorhandenes RV-reverses Remodeling nach LVAD, Gesamtbeurteilung (%)	15/33 (45.5)	15/37 (40.5)	0.678	11/19 (57.9)	16/35 (45.7)	0.569
TAPSE ≤ 14mm vor LVAD (%) bei Patienten mit fehlendem RV- reversen Remodeling	11/18 (61.1)	12/22 (54.5)	0.754	2/8 (25)	12/19 (63.2)	0.103

3.6. NT-pro-BNP-Verlauf

Bezüglich des pro-BNP-Verlaufs lässt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen MI 0/I° und MI II/III° gleicher Ätiologie feststellen.

Tabelle 11: NT-pro-BNP Verlauf

proBNP Trend im Verlauf	ischämische CMP, MI 0/I° (n 33)	ischämische CMP, MI II/III° (n 37)	p-Wert	non-ischäm. CMP, MI 0/I° (n 19)	non-ischäm. CMP, MI II/III° (n 35)	p-Wert
stabil/ fallend (%)	10/33 (30.3)	14/37 (37.8)	/	2/19 (10.5)	15/35 (42.8)	/
schwankend/ überwiegend steigend (%)	11/33 (33.3)	10/37 (27)	/	10/19 (52.6)	7/35 (20)	/
permanent hoch (%)	12/33 (36.4)	13/37 (35.1)	>0.9	7/19 (36.8)	13/35 (37.1)	>0.9

3.7. Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz

Tabelle 12: ätiologiebezogene Darstellung der Progressionstendenz der cNI nach LVAD-Implantation abhängig vom MI-Schweregrad

GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) ml/min	ischämische CMP, MI 0/I° (n 33)	ischämische CMP, MI II/III° (n 37)	p-Wert	non-ischäm. CMP, MI 0/I° (n 19)	non-ischäm. CMP, MI II/III° (n 35)	p-Wert
GFR (ml/min) vor LVAD	54.59 ± 24.68	52.51 ± 27.22	0.74	50.33 ± 21.89	55.89 ± 26.93	0.444
GFR < 45 vor LVAD (%)	14/33 (42.4)	16/37 (43.2)	0.945	8/19 (42.1)	13/35 (37.1)	0.775
GFR (ml/min) nach LVAD	50.29 ± 17.86	50.51 ± 17.23	0.958	59.27 ± 22.28	56.56 ± 25.60	0.699
GFR < 45 nach LVAD (%)	15/33 (45.5)	10/37 (27)	0.104	5/19 (26.3)	11/35 (31.4)	0.763

Die Nierenfunktionsparameter unterscheiden sich nicht zwischen den vier Subkollektiven.

3.8. Wiederaufnahmerate pro Jahr

Tabelle 13: Wiederaufnahmerate nach LVAD-Implantation abgesehen vom Aufnahmegrund

	ischämische CMP, MI 0/I° (n 33)	ischämische CMP, MI II/III° (n 37)	p-Wert	non-ischäm. CMP, MI 0/I° (n 19)	non-ischäm. CMP, MI II/III° (n 35)	p-Wert
Wiederaufnahmerate pro follow-up-Jahr	1.08 ± 0.93	0.86 ± 0.84	0.30	1.17 ± 1.36	1.03 ± 1.02	0.671

Eine nicht-korrigierte mittel- bis hochgradige MI bei der LVAD-Implantation zeigt keinen Einfluss auf die Wiederaufnahmerate pro Jahr im mittelfristigen und langzeitigen Follow-up.

4. Ergebnisse aus dem prospektiven Teil der Studie

4.1. Stress-Echokardiographie Ergebnisse

Tabelle 14: Ergebnisse Stressechokardiographie

	Ischämische CMP, MI 0/I° (n 12)	ischämische CMP, MI II/III° (n 16)	p-Wert	non-ischäm. CMP, MI 0/I° (n 8)	non-ischäm. CMP, MI II/III° (n 19)	p-Wert
Latente MI ≥ II° (%)	1/12 (8.3)	2/16 (12.5)	>0.9	0/8 (0)	4/19 (21)	0.285
LV- Stroke- Volumen in Ruhe (ml)	35.47 ± 12.35	27.74 ± 13.19	0.075	31.95 ± 14.64	27.56 ± 13.65	0.561
LV- Stroke- Volumen unter maximaler Belastung (ml)	50.77 ± 13.03	41.84 ± 20.37	0.089	46.04 ± 20.13	39.12 ± 13.78	0.357
LV- Stroke- Volumen-Anstieg (%)	50.93 ± 39.93	50.92 ± 29.72	>0.9	42.42 ± 21.53	59.03 ± 33.55	0.322
LVAD-Fluss in Ruhe (L/min)	4.85 ± 0.82	4.46 ± 0.73	0.267	4.85 ± 0.74	4.76 ± 0.57	0.849
LVAD-Fluss unter max. Belastung (L/min)	5.32 ± 0.94	4.8 ± 0.57	0.109	5.25 ± 0.79	5.34 ± 0.74	0.976
Gesamtes Herz- Zeit-Volumen unter max. Belastung (L/min)	10.54 ± 1.56	8.72 ± 1.52	0.011	10.24 ± 2.54	9.01 ± 1.3	0.242
TAPSE unter max. Belastung (mm)	17.5 ± 5.35	15.04 ± 4.8	0.119	15.3 ± 3.95	15.01 ± 3.58	0.787
TAPSE < 14mm unter max. Belastung (%)	2/12 (16.7)	7/16 (43.75)	0.223	3/8 (37.5)	6/19 (31.6)	>0.9
TI ≥ II° unter Belastung (%)	0/12 (0)	1/16 (6.2)	>0.9	2/8 (25)	2/19 (10.53)	0.558

LV-Stroke-Volumen-Reserve (%) unter maximalen Belastung ist definiert als $SV_{\text{max.Belastung}} - SV_{\text{Ruhe}} / SV_{\text{Ruhe}}$

Es wurde die Hypothese gestellt, dass es trotz einer langfristigen, deutlichen Abnahme der MI unter LVAD-Therapie, eine relevante mittel- bis hochgradigen MI unter körperlicher Belastung geben könnte, sozusagen eine latente MI.

Gleichzeitig prüfen wir durch die Bestimmung des LV-Schlagvolumens mittels Zeit-Geschwindigkeit-Intervall im linksventrikulären Ausflusstrakt, ob die nicht-korrigierte MI mögliche Auswirkungen auf den linksventrikulären Auswurf bei vorhandener eigener Kontraktilität hat. Wir interessieren uns auch, ob die Fähigkeit das Stroke-Volumen unter Belastung zu steigern aufgrund einer latenten MI beeinträchtigt ist.

Die latente MI war gleichmäßig vertreten bei Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer CMP (3/28 vs. 4/27, Tabelle 14). Dabei hatten alle vier Patienten mit nicht-

ischämischer CMP vor der LVAD-Implantation eine MI II/III°, demgegenüber zeigte sich bei einem von drei Patienten mit ischämischer CMP eine latente MI \geq II°, obwohl dieser Patient der Gruppe MI 0/I° angehört.

Bei 51 von insgesamt 55 untersuchten Patienten, konnten wir echokardiografisch auch in Ruhe einen Auswurf über die Aortenklappe nachweisen.

Beide ätiologischen Gruppen zeigten erwartungsgemäß höhere Werte beim linksventrikulären Auswurfvolumen in Ruhe und unter Belastung, allerdings zugunsten der Gruppe MI 0/I°, jedoch ohne statistische Signifikanz. Im gleichen Sinn finden wir bei der Analyse des gesamten Herz-Zeit-Volumens unter Belastung weiterhin höhere Werten innerhalb der Gruppe MI 0/I°, sogar mit einem signifikanten Unterschied bei der ischämischer CMP [Tabelle 14].

Bezüglich TAPSE unter Belastung ist ein limitierter TAPSE-Anstieg bei der Gruppe MI II/III° ischämischer Ätiologie erwähnenswert, der im positiven Zusammenhang mit der maximalen Sauerstoffaufnahme steht [Tabelle 18]. Dennoch ist dieser limitierte TAPSE-Anstieg unter Belastung im Vergleich zu der Gruppe MI 0/I° ohne statistische Signifikanz.

4.2. Spiroergometrie Ergebnisse

Die Spiroergometrie diente uns vor allem dazu, diejenigen Patienten zu identifizieren, die am wenigstens von einer LVAD-Implantation profitiert haben.

4.2.1. Gesamtanalyse (es wird nur der MI-Schweregrad berücksichtigt)

In der Gesamtanalyse (ohne Berücksichtigung der CMP-Ätiologie) lässt sich zwischen beiden Gruppen, terminale HI mit MI 0/I° vs. terminale HI mit MI II/III° kein Unterschied erkennen [Tabelle 15].

4.2.2. Ätiologiebezogene Analyse der Spiroergometrie-Ergebnisse

Aus dem direkten Vergleich einzelner Spiroergometrie-Parameter unter Berücksichtigung der CMP-Ätiologie und des MI-Schweregrads [Tabelle 16] lässt sich weiterhin keine ätiologische Untergruppe identifizieren, die durch die nicht-korrigierte MI belastungsmäßig eingeschränkt sein könnte. Ganz im Gegenteil, es zeigte sich eine fast ausgeglichene Leistung sowohl bei ischämischer als auch bei dilatativer CMP. Wir betrachten die Ergebnisse für die maximale Sauerstoffaufnahme und die Atemeffizienz mit LVAD-

Therapie, dargestellt als Mittelwert mit Standardabweichung, weiterhin als pathologisch, da sie einem Stadium C nach Weber- Klassifikation entsprechen.

Tabelle 15: Ergebnisse Spiroergometrie, Gesamtanalyse abgesehen von der CMP-Ätiologie

	terminale HI MI 0/I° (n 17)	terminale HI MI II/III° (n 35)	p-Wert
VO ₂ max (ml/kgKG/min)	11.59 ± 2.41	11.91 ± 2.99	0.78
VO ₂ max (% Sollwert)	51.54 ± 11.74	53.65 ± 11.6	0.582
VE/VCO ₂ (Atemeffizienz)	44.58 ± 7.06	44.75 ± 8.85	0.834
Anaerobe Schwelle VT ₂ (% Sollwert)	37.41 ± 9.14	40.88 ± 9.89	0.271
maximale Belastung (Watt)	75.47 ± 17.19	82.08 ± 23.94	0.289
Zeit (Min)	5.39 ± 1.80	5.96 ± 2.32	0.368

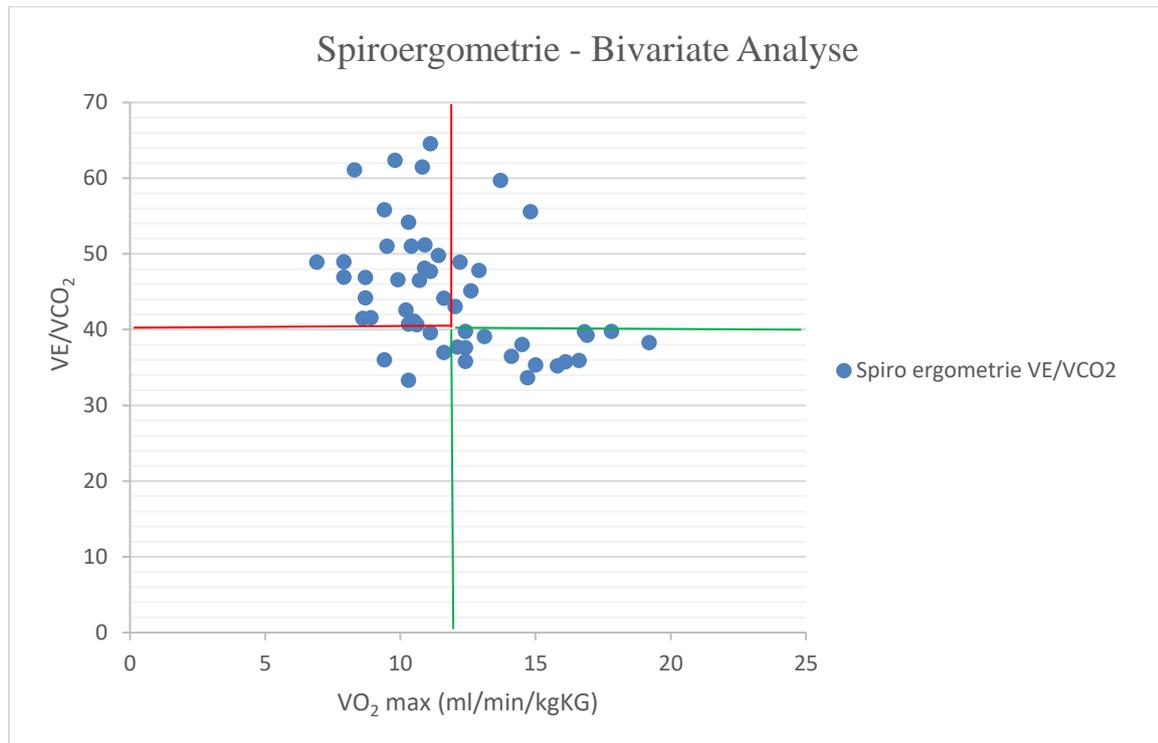
Tabelle 16: Ergebnisse Spiroergometrie, ätiologiebezogene Analyse

	ischämische CMP, MI 0/I° (n 10)	ischämische CMP, MI II/III° (n 16)	p-Wert	non-ischäm. CMP, MI 0/I° (n 7)	non-ischäm. CMP, MI II/III° (n 19)	p-Wert
VO ₂ max (ml/kgKG/min)	11.77 ± 2.89	11.08 ± 2.21	0.728	11.34 ± 1.68	12.71 ± 3.38	0.57
VO ₂ max (% soll-Wert)	51.82 ± 13.05	53.89 ± 11.09	0.477	51.14 ± 10.57	53.44 ± 12.31	0.841
VE/VCO ₂ (Atemeffizienz)	45.95 ± 6.91	44.01 ± 9.45	0.327	42.64 ± 7.34	45.37 ± 8.53	0.603
anaerobe Schwelle-VT ₂ (% soll-Wert)	37.1 ± 9.51	41.12 ± 9.72	0.40	37.85 ± 9.31	40.68 ± 10.30	0.541
maximale Belastung (Watt)	73.8 ± 21.64	72.31 ± 19.69	0.795	77.85 ± 8.59	90.31 ± 24.55	0.204
Zeit (Min)	5.34 ± 2.29	4.96 ± 2.04	0.81	5.46 ± 0.89	6.81 ± 2.26	0.174

4.2.3. Bivariate Analyse

Die bivariate Analyse ist ein weiterer Versuch eine mögliche Auswirkung der nicht-korrigierten MI bei LVAD-Patienten auf die Leistung in der Spiroergometrie zu finden. Mithilfe eines Streudiagramms aus der bivariaten Analyse zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max) und der Atemeffizienz (VE/VCO₂) sehen wir die Verteilung der LVAD-Patienten zwischen einer „roten Zone“ (oben links) und einer „grünen Zone“ (unten rechts), die sich diagonal gegenüberstehen [Grafik 1].

Grafik 1: Bivariate Analyse der Spiroergometrie-Ergebnisse



Die rote Zone ist definiert durch $VO_2\max < 12 \text{ ml/kgKG/min}$ und $VE/VCO_2 > 40$ und umfasst die Patienten, die am wenigsten von der LVAD-Implantation profitiert haben.

Die grüne Zone ist definiert durch $VO_2\max > 12 \text{ ml/kgKG/min}$ und $VE/VCO_2 < 40$ und umfasst die Patienten, die belastungsmäßig vom LVAD gut profitiert haben, jedoch ist für einige von ihnen das Ergebnis weiterhin pathologisch.

Nach LVAD-Implantation befinden sich 26/52 (50 %) unserer Patienten in der roten Spiroergometrie-Zone. Dabei ist die Verteilung der Patienten zwischen der roten und der grünen Zone bezüglich des MI-Schweregrades gleichmäßig [Tabelle 17].

Berücksichtigung der CMP-Ätiologie wirft ein anderes Licht auf die Verteilung der Patienten zwischen der roten- bzw. grünen Zone. Abgesehen von MI-Schweregrad befinden sich 15/26 (58 %) der Patienten mit ischämischer CMP in der roten Zone des Streudiagramms, hingegen nur 7/26 (27 %) in der grünen Zone. Davon liegen 7/10 Patienten aus der Gruppe MI 0/I° vs. 8/16 aus der Gruppe MI II/III° in der roten Zone.

Bei der dilatativen CMP ist die Verteilung zwischen der roten- (10/26, 38 %) und grünen-Zone (9/26, 35 %) deutlich gleichmäßiger. Obwohl die Zahl der untersuchten Patienten von der Gruppe non-ischämische CMP MI 0/I° sehr klein ist, lässt sich wenigstens erwartungsgemäß ein höherer Anteil von der Gruppe MI II/III° (9/19) vs. Gruppe MI 0/I° (2/7) in der roten-Zone erkennen.

Im Fokus unseres Interesses stehen in der weiteren Datenanalyse die Patienten aus der roten Zone.

Wir gehen zunächst auf die Frage ein, ob die Patienten, die nach der LVAD-Implantation belastungsmäßig eingeschränkt bleiben eine Abhängigkeit von der nicht korrigierten mittel- bis hochgradigen MI zeigen? Dafür vergleichen wir das Potenzial für rechtsventrikuläres reverses Remodeling zwischen den Patienten aus den zwei ausdifferenzierten Zonen, die sich aus der bivariaten Analyse ergeben.

Durch Einführen der TAPSE als präoperativer Parameter versuchen wir eine Ausgangssituation zu definieren, die möglicherweise dazu verhilft, die Patienten aus der roten Zone bereits zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation zu differenzieren. Dafür legen wir eine Toleranzgrenze von TAPSE ≤ 14 mm fest [83,27], die ein reduziertes Potenzial für reverses Remodeling implizieren kann.

Tabelle 17: Patientenverteilung bei der bivariaten Analyse

	terminale HI MI 0/I° (n 17)	terminale HI MI II/III° (n 35)	p-Wert
grüne Zone (VO ₂ max >12 ml/kgKG/min und VE/VCO ₂ < 40)	5/17 (29.4%)	11/35 (31.4%)	>0.9
	davon Zeichen für RV-reverses Remodeling 4/5	davon Zeichen für RV-reverses Remodeling 8/11	>0.9
rote Zone (VO ₂ max <12 ml/kgKG/min und VE/VCO ₂ > 40)	9/17 (52.9%)	17/35 (48.6%)	>0.9
	davon Zeichen für RV-reverses Remodeling nach LVAD 6/9	davon Zeichen für RV-reverse Remodeling nach LVAD 7/17	0.410
	davon hatten TAPSE ≤ 14 vor LVAD 4/9	davon hatten TAPSE ≤ 14 vor LVAD 14/17	0.078

Ein großer Anteil der Patienten aus der grünen Zone hat, abgesehen von MI, Potenzial für ein reverse RV-Remodeling (Tabelle 17, 80% in der Gruppe MI 0/I° vs. 72% in der Gruppe MI II/III°).

In der roten Zone sind Patienten aus beiden MI-Gruppen gleichmäßig verteilt (Tabelle 4, MI 0/I° 52,9 % vs. MI II/III° 48,6 %). Bereits bei der Analyse des Potenzials für RV-reverses Remodeling zeigt sich ein wesentlicher Unterschied abhängig vom MI-Schweregrades (Tabelle 4, 6/9 vs. 7/17). Unter weiterer Berücksichtigung der TAPSE als präoperativer Parameter zeigt sich ein zunehmender Anteil von Patienten mit MI II/III° in der

roten Spiroergometrie-Zone (Tabelle 4, 4/9 in der Gruppe MI II/III° vs. 14/17 in der Gruppe MI 0/I°, $p = 0.078$), die präoperativ ein TAPSE von ≤ 14 mm hatten und sich postoperativ in der roten Zone befinden. Eine statistische Signifikanz wurde in unserer Stichprobengröße nicht erreicht, jedoch ist eine gewisse Abhängigkeit von der nicht korrigierten MI innerhalb der roten Zone zu erwähnen.

4.3. Korrelationsanalyse zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und echokardiographischen Parametern

Unser Studienkonzept ermöglichte es, die Ergebnisse von Stressechokardiographie parallel mit denen der Spiroergometrie zu vergleichen. Die Spiroergometrie spiegelt die tatsächliche Belastbarkeit eines Patienten wider. Wir interessieren uns dafür, ob die Parameter, die das Herz-Zeit-Volumen (HZV) bestimmen, auch die maximale Sauerstoffaufnahme beeinflussen. Es muss dabei berücksichtigt werden, dass die Parameter aus zwei unterschiedlichen Belastungsprotokollen erhoben wurden. Das generierte HZV bei einer prompt eingesetzten intensiven, kurzdauernden Belastung während der dynamischen Stressechokardiographie ist nicht gleichwertig mit dem HZV bei einer Ausdauerleistung, wie z.B. des Spiroergometrie-Belastungsprotokoll bzw. der täglichen Freizeit- und Haushaltsaktivitäten.

Tabelle 18: Korrelationsanalyse zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und echokardiographischen Parameter

Korrelations-Koeffizient (r) nach Pearson; p-Wert	VO ₂ max (ml/kgKG/min) ischämische CMP, MI 0/I°	VO ₂ max (ml/kgKG/min) ischämische CMP, MI II/III°	VO ₂ max (ml/kgKG/min) nicht-ischämische CMP, MI 0/I°	VO ₂ max (ml/kgKG/min) nicht-ischämische CMP, MI II/III°
SV unter Belastung (ml/Kontraktion)	0.41 0.24	0.25 0.38	-0.56 0.19	-0.45 0.061
LVAD-Fluss unter Belastung (L/min)	-0.73 0.02	-0.66 < 0.001	-0.61 0.14	-0.14 0.56
Gesamtes Herz-Zeit-Volumen (L/min)	0.005 > 0.9	0.330 0.248	-0.66 0.106	-0.454 0.058
TAPSE unter max. Belastung (mm)	0.42 0.23	0.5 0.07	0.15 0.76	-0.17 0.49

Aus der Korrelationsanalyse lässt sich auch bei der ischämischen Gruppe MI II/III° ein möglicher positiver Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max) und TAPSE unter Belastung vermuten. Obwohl das Stroke-Volumen und das gesamte Herz-Zeit-Volumen unter Belastung wesentlich niedriger in der Gruppe MI II/III ischämischer

Ätiologie waren [Tabelle 14, Reihe 3,4,8], besteht keine erwähnenswerte Korrelation zwischen diesen Parametern und der maximalen Sauerstoffaufnahme, als wichtigster Parameter für die objektive körperliche Leistung des Patienten. Interessanterweise steht der LVAD-Fluss unter Belastung in einem signifikanten inversen Zusammenhang mit der maximalen Sauerstoffaufnahme, in beiden MI-Gruppen jedoch unabhängig vom MI-Schweregrad. Das weist noch einmal darauf hin, dass eher die ischämische Genese der CMP selbst und der dadurch determinierte Herzmuskeltonus, die LV-Geometrie und die LV-Kontraktilität und nicht der MI-Schweregrad ein Einflussfaktor für die Leistungsfähigkeit des Patienten sein kann.

Bei Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie sehen wir generell einen negativen Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$) und dem Stroke-Volumen sowie dem gesamten Herz-Zeit-Volumen unter Belastung. Obwohl eine statistische Signifikanz nicht erreicht wurde, ist eine gewisse Abhängigkeit von der MI bei der nicht-ischämischer CMP in dieser Stichprobengröße erwähnenswert. Daher lässt sich eine Auswirkung der nicht-korrigierten MI auf die maximale Sauerstoffaufnahme bei der Gruppe MI II/III^o nicht-ischämischer Ätiologie vermuten.

5. Diskussion

5.1. Klinischer Hintergrund

Die Implantation von LVAD-Systemen mit kontinuierlichem Fluss verringert den Schweregrad der begleitenden MI bei Patienten mit terminaler HI beträchtlich [71,54,28,18]. Durch eine Wiederherstellung der linksventrikulären Geometrie unter Volumen- und Druckentlastung mittels LVAD-Therapie werden die Verschlusskräfte an den Segeln der Mitralklappe während der Systole höher als die Zugkräfte. Das neue Druck-Volumen-Verhältnis ermöglicht einen besseren Verschluss der Mitralklappensegel und in der großen Mehrheit der Fälle eine langfristige Reduktion der MI.

Der erwartete Zieleffekt der Volumen- und Druckentlastung durch das LVAD-System besteht im Anregen eines reversen Remodelings [62, 10]. Das reverse LV-Remodeling sehen wir als eine aktive Komponente der linksventrikulären Verkleinerung, die neben der systolischen Kontraktilität auch den diastolischen Herzmuskeltonus wiederherstellt und somit parallel mit dem LVAD-System den enddiastolischen LV-Durchmesser beeinflusst.

Bei den bisher publizierten Studienergebnissen, die einen routinemäßigen Mitralklappeneingriff bei der LVAD-Implantation favorisieren [59,66,78], werden

unterschiedlich behandelte Patientenkollektive mit gleichem Profil verglichen, ohne zu differenzieren welche Rolle der Verlauf der terminalen HI bzw. das Potenzial für das reverse Remodeling spielen. Unser Studiendesign bietet die Möglichkeit die Patientengruppe MI II/III° mit der Kontrollgruppe - MI 0/I° zu vergleichen, um durch die Analyse des Krankheitsverlaufs der HI mit LVAD-Therapie in beiden Gruppen eventuelle Unterschiede feststellen zu können.

Zu der Notwendigkeit eines zusätzlichen Mitralklappeneingriffs bei der LVAD-Implantation werden unterschiedliche Standpunkte vertreten. Noch wichtiger ist es zu diskutieren, ob ein zusätzlicher Mitralklappeneingriff klinischen Nutzen für die LVAD-Patienten bringt. Oft wird bei Darstellung der Studienergebnisse eine verbesserte Lebensqualität postuliert. Tatsächlich berichtete eine große Mehrheit der von uns untersuchten LVAD-Patienten bei der Befragung von einem deutlich verbesserten Allgemeinzustand nach der LVAD-Implantation. Hingegen zeigt sich bei der objektiven Beurteilung der Belastbarkeit nach der LVAD-Implantation mittels Spiroergometrie generell eine Diskrepanz [69,19]. Dunlay et al stellen fest, dass über 72% der untersuchten LVAD-Patienten ein $VO_{2max} < 14$ ml/kgKG/min aufweisen [19]. Damit stimmen auch unsere Ergebnisse überein, wobei 50 % der untersuchten Patienten in mid-term und late-mid-term Follow-up gleichzeitig ein $VO_{2max} < 12$ ml/kgKG/min und ein $VE/VCO_2 > 40$ zeigten, was weiterhin einem Stadium C nach der Weber-Klassifikation der HI (moderate bis schwere HI) entspricht. Die Frage, die sich logischerweise stellt, lautet: Kann die Leistungsfähigkeit dieser Patientenpopulation durch einen zusätzlichen Mitralklappeneingriff gründlich verbessert werden? Hierzu muss noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die sekundäre MI nur eine Folge und nicht die Ursache für die HI ist. Gleichzeitig darf bei Nutzen-Risiko-Abwägungen nicht vergessen werden, dass ein zusätzlicher Mitralklappeneingriff bei der LVAD-Implantation einen kardioplegischen Herzstillstand erfordert.

Andererseits hängt die Leistungsfähigkeit nicht ausschließlich von der kardialen Funktion und dem Herz-Zeit-Volumen ab. Mehrere Studienberichte belegen, dass ein kontrolliertes (aerobes) körperliches Training bei Patienten mit implantiertem LVAD-System zu einer Verbesserung der Belastbarkeit und Lebensqualität sowie zum Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme führt. Nicht nur eine verbesserte zentrale kardiale Funktion, sondern auch eine Kombination anderer Mechanismen, wie Funktionsverbesserung und Steigerung der Stoffwechselaktivität der respiratorischen und Skelettmuskulatur und Verbesserung der peripheren Sauerstoffverwertung durch Steigerung des mitochondrialen Energiestoffwechsels, können zum Effekt des körperlichen Trainings auf die Belastbarkeit bei LVAD-Patienten beitragen [8].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es:

1. Überprüfen der Effektivität der LVAD-Therapie, um eine nicht korrigierte mittel- bis hochgradige MI bei der LVAD-Implantation langfristig zu minimieren.
2. Identifizieren einer ätiologischen Untergruppe von Patienten, die von der solitären LVAD-Implantation wenig profitiert, und von der, durch einen zusätzlichen Mitralklappeneingriff bei der LVAD-Implantation eine weitere klinische Verbesserung zu erwarten ist.
3. Beantwortung der Frage: Ergibt sich bei Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen MI obligat eine konsekutive Belastbarkeitseinschränkung oder im Gegensatz dazu, lässt sich auch bei den Patienten die präoperativ keine höhergradige MI aufweisen, eine deutlich reduzierte Spiroergometrie-Leistung beobachten? Ein sich daraus ergebender Vorteil würde bedeuten, dass die Behandlung der MI während der LVAD-Implantation erwogen werden kann.

Hauptlimitierungsfaktor bei dieser Studie ist die kleine Zahl der rekrutierten Patienten sowohl für die retrospektive, als auch für die prospektive Datenanalyse.

5.2. Persistierende MI als Zeichen eines fortgesetzten LV-Remodelings

Die LVAD-Therapie ist effektiv darin, die Abwärtsspirale der Herzinsuffizienz zu unterbrechen, und auch eine vorbestehende mittel- bis hochgradige MI, langfristig zu minimieren bzw. die Entstehung einer neu auftretenden MI zu verhindern. In unserem Patientenkollektiv sehen wir im Rahmen der retrograden Datenanalyse bei ca. 16 % der Patienten eine persistierende MI.

Auf Basis des präoperativen LVEDD lässt sich eine persistierende MI zum LVAD-Implantationszeitpunkt nicht voraussehen. Kitada et al. weisen auf eine posteriore Verschiebung des Koaptationspunktes der Mitralklappensegel hin, ein echokardiographischer Parameter, welcher als ein Prädiktor für persistierende MI nach LVAD betrachtet werden kann [40]. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine persistierende MI selten unmittelbar nach der LVAD-Implantation bzw. im frühpostoperativen Verlauf nachgewiesen werden konnte. Bei vier von 25 Patienten aus dem Kollektiv mit einer Überlebenszeit kürzer als einem Jahr und bei drei von

72 LVAD-Patienten die sich im mittel- bzw. langfristigem follow-up befinden, ließ sich eine persistierende MI noch im Rahmen des ersten follow-up-Jahres nachweisen. Diese erscheint meistens nach einer unterschiedlich langen Remissionsphase, in unserer untersuchten LVAD-Population überwiegend nach dem ersten follow-up-Jahr, tendenziell früher bei Patienten mit dilatativer CMP. Es stellt sich generell die Frage, ob bei einer restriktiven, sekundären MI, mit einer erhaltenen Morphologie der Mitralklappe (Segel, Chordae und Papillarmuskel) und mit einer gestörten Geometrie des LV-Mitralklappe-Komplexes, eine persistierende MI mit bestimmten morphologischen Parametern zusammenhängt. Das halten wir für möglich, wenn die Druck- und Volumenlastung durch das LVAD-System nicht zu der erwarteten Verkleinerung des linken Ventrikels führt. Außerdem ist zu diskutieren, ob das Maß einer langfristigen Verkleinerung des linken Ventrikels auf zellulärem Niveau determiniert ist. Die durch Studien belegten Regressionen der myozytären Hyperplasie und Hypertrophie sowie der interstitiellen Fibrosierung [62] finden noch statt, solange die LVAD-Implantation vor dem „Point of no return“ in der HI-Evolution erfolgt. An dieser Stelle ist zu betonen, dass das Potenzial für LV-reverses Remodeling auch von der richtigen Wahl des Zeitpunkts für die LVAD-Implantation abhängt.

5.3. Welche Rolle spielt die CMP-Ätiologie?

Ein besonderes Augenmerk dieser Arbeit liegt darauf, neben dem MI-Schweregrad die Ätiologie der CMP bei der Einteilung der Patienten zu berücksichtigen. Unser Ziel dabei war nicht nur eine mögliche negative Auswirkung der unkorrigierten MI auf den weiteren klinischen Verlauf der Herzinsuffizienz zu überprüfen, sondern auch die Frage zu beantworten: Bei welchem Patientenprofil zeigte sich eine eventuelle Abhängigkeit der Ergebnisse hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte der unkorrigierten MI?

Sowohl bei der Gesamtanalyse die sich nur auf den Schweregrades der MI zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation bezieht, als auch in der Untergruppenanalyse mit Berücksichtigung der CMP-Ätiologie, zeigte diese Studie im mittelfristigen und langzeitigen follow-up keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebensrate, des Potenzials für RV- und LV-reverses Remodeling, der Progression der chronischen Niereninsuffizienz, der Wiederaufnahmerate und des NT-pro-BNP Verlaufes.

Weitere Untersuchungen könnten zeigen, ob durch eine Erhöhung der Stichprobengröße, die in unserer Studienpopulation notierten Unterschiede auch eine

statistische Signifikanz erreichen. Diese Signifikanz würde auf unterschiedliche Mechanismen des reversen Remodelings bei jeder CMP-Ätiologie hinweisen. Die Reversibilität könnte durch eine deutlichere Steifigkeit infolge einer Fibrosierung des Myokards bei der ischämischen CMP beeinflusst sein - im Vergleich zu einer relativ noch erhaltenen Elastizität des Myokards bei der dilatativen CMP.

Die negative Auswirkung der operativ nicht behandelten $MI \geq II^\circ$ bei LVAD-Patienten mit dilatativer CMP kann folgende Ursachen haben.

- Die Häufigkeit einer mittel-/hochgradigen MI zum Zeitpunkt der LVAD- Implantation bei Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie ist signifikant höher als bei ischämischer CMP (50/71 = 70,8 % vs. 45/92 = 52.8 %, $p = 0.004$).
- Es zeigt sich eine höhere Sterblichkeit bei der Gruppe $MI II/III^\circ$ im ersten Follow-up-Jahr. Wir postulieren einen Zusammenhang zwischen der $MI II/III^\circ$, einer häufigeren klinischen Präsentation zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation in einem INTERMACS-Stadium ≤ 3 und der höheren Einsatzrate eines temporären RVAD nach der LVAD-Implantation.
- Ein höherer Anteil persistierender MI im langzeitigen Follow-up bei dilatativer CMP 25,7 % vs. 10,8 % bei ischämischer CMP. Dabei lässt sich ein Zusammenhang zwischen persistierender MI und fehlender LVEDD-Reduktion bei dilatativer CMP vermuten
- Eingeschränkte LVEDD-Reduktion bei der Gruppe $MI II/III^\circ$ [Tabelle 7].
- Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einer mittel- bis hochgradigen MI und einer begleitenden Trikuspidalklappeninsuffizienz $\geq II^\circ$ sehen wir nur im Rahmen der dilatativen CMP ($p = 0.0006$, Tabelle 10). Eine mögliche Ursache dafür ist die sekundäre pulmonale Hypertonie infolge der höhergradigen MI ($p = 0.086$, Tabelle 1). Jedoch konnten wir unter LVAD-Therapie keine negative Auswirkung auf das Potenzial für RV-reverses Remodeling in der Gesamtgruppe $MI II/III^\circ$ nachweisen. Unter Berücksichtigung der rechtsventrikulären Pumpleistung zum LVAD-Implantationszeitpunkt, definiert als TAPSE ≤ 14 mm, ist nur ein zunehmender Unterschied im Vergleich zu der Referenzgruppe $MI 0/I^\circ$ zu erkennen [Tabelle 10].

Eine nicht korrigierte mittel- bis hochgradige MI bei LVAD- Patienten mit ischämischer CMP lässt sich nicht als möglicher Risikofaktor für die Prognose und den weiteren Verlauf der Herzinsuffizienz identifizieren. Diese sind eher durch die ischämische Genese der terminalen HI selbst bestimmt.

- Die Überlebenskurve der Gruppe MI 0/I° ist mindestens gleichwertig, wird auch tendenziell schlechter im späteren follow-up im Vergleich zu der Gruppe MI II/III°;
- Gleichwertiges Potenzial für ein LV- und RV-reverses Remodeling unabhängig vom MI-Schweregrad (Tabelle 7, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen LVEDD-Reduktion und präoperativem LVEDD, unabhängig vom MI-Schweregrad).
- Es besteht kein fester Zusammenhang zwischen einer persistierender MI und einem progressiven LV-Remodeling.
- hohe Beteiligung in der roten Spiroergometrie-Zone, sogar aus der Gruppe MI 0/I°.
- Die Korrelationsanalyse zwischen präoperativem LVEDD und Maß der LV-Verkleinerung [Tabelle 7] sowie Stress-Echokardiographie-Parameter und VO₂max [Tabelle 18] ergibt statistische Signifikanz aber in beiden MI-Gruppen.

Eine erfolgreiche Mitralklappenrekonstruktion ist keine Garantie für eine langfristig kompetente Mitralklappe. Der erwartete Zieleffekt, eine linksventrikuläre Volumenentlastung durch einen Mitralklappeneingriff bei einer noch kompensierten HI zu erreichen, genauso wie durch LVAD-Implantation bei terminaler HI, ist vor allem durch ein reverses Remodeling zu induzieren. Die Haltbarkeit der Rekonstruktion einer sekundären MI korreliert mit dem vorhandenen bzw. fehlenden reversen Remodeling des linken Ventrikels [17, 48]. Man kann hier eine Parallele ziehen und genauso eine dauerhafte Reduktion der sekundären MI nach der LVAD-Implantation sehen, abhängig vom unterschiedlichen ätiologiebezogenen Potenzial für reverses Remodeling. Im gleichen Kontext ist zu beobachten, dass ein eventueller Mitralklappeneingriff im Rahmen der LVAD-Implantation zu einem nachhaltigen reversen Remodeling beitragen kann.

Ein selektives Vorgehen bei der Indikationsstellung für MK-Rekonstruktionsverfahren im Rahmen der LVAD-Implantation wurde bereits im 2019 publizierten EACTS-Expert Consensus für langfristige mechanische Unterstützung erwähnt, jedoch nur mit einer Empfehlungsgrad-Klasse IIb belegt [64]. Unsere Ergebnisse erlauben, die CMP-Ätiologie und die präoperative Leistung des rechten Ventrikel zu berücksichtigen, anstatt alle Patienten gleichzustellen und einer Strategie zuzuordnen („Only-LVAD“-Strategie vs. Mitralklappen-Rekonstruktion für alle). Ein selektives Vorgehen ist nicht nur für eine Korrektur der MI wichtig, sondern auch, um eine erkennbare Leistungsverbesserung des Patienten zu erreichen.

5.4. Ein progressives RV-Remodeling kritisch betrachten

Die Relevanz der TAPSE als Parameter für die Beurteilung der RV-Funktion nach einer durchgeführten Trikuspidalklappenrekonstruktion ist umstritten. Sakata et al. [67] erläutern die Auswirkung der Trikuspidalanuloplastie auf die postoperativen Änderungen der rechtsventrikulären systolischen und diastolischen Funktion. Sie berichten nur von einer vorübergehenden Verschlechterung der rechtsventrikulären Pumpfunktion nach der Ringanuloplastie der Trikuspidalklappe mit einer Verbesserungstendenz im Intervall und Angleichen mit der Kontrollgruppe ohne Ringanuloplastie nach einem Jahr.

Die LVAD-Therapie führt durch die Reduktion der sekundären pulmonalen Hypertonie auch zu einem reversen RV-Remodeling. Trotzdem sehen wir beim einem Teil der LVAD-Patienten eine chronische Rechtsherzinsuffizienz bzw. einen „failure to thrive“-Zustand [7,43].

Diesbezüglich stellt sich die Frage, ob eine progressive Verschlechterung der RV-Funktion, insbesondere bei dilatativer CMP, parallel und nicht konsekutiv entsteht, da eine Kardiomyopathie keine isolierte Krankheit des linken Ventrikels darstellt, sondern den rechten Ventrikel genauso betrifft und sich bereits zum Implantationszeitpunkt individuell unterschiedlich ausprägt. Das könnte eine Erklärung für das progrediente RV-Remodeling sein, welches wir zum Teil auch bei Patienten der Gruppe MI 0/I° beobachten. In einem solchen Fall kommt es trotz eines volumenentlasteten linken Ventrikels ohne verbleibende MI, zu einer progressiven RV-Dilatation mit Entwicklung einer neu auftretenden oder rezidivierenden Trikuspidalklappeninsuffizienz im Sinne eines fortgesetzten RV-Remodelings. Vorausgesetzt die LVAD-Drehzahl ist optimiert und somit die Einsatzbewegung des interventrikuläres Septum nicht kompromittiert, lässt sich daraus schließen, dass in dieser Situation eine univentrikuläre VAD-Unterstützung (LVAD-Implantation) bei fortgeschrittener biventrikulärer HI keine ausreichende Therapie gleichzeitig auch für den rechten Ventrikel darstellt. Obwohl im Rahmen der retrograden Datenanalyse ein progressives RV-Remodeling als ein sekundärer Endpunkt für die Überprüfung der Hypothese benutzt wurde, stehen wir einem absoluten Zusammenhang zwischen der RV-Situation und einer nicht korrigierten MI kritisch gegenüber, da der rechte Ventrikel auch primär von der Kardiomyopathie eingeschränkt sein kann.

5.5. Welche klinische Bedeutung hat eine latente MI?

Anhand der Stressechokardiographie konnten wir demonstrieren, dass ein LVAD-System die Mitralklappeninsuffizienz nicht nur langfristig in Ruhe minimiert, sondern auch eine effektive Therapie bei Belastung ist. Nur bei sieben von insgesamt 55 untersuchten Patienten konnten wir eine latente mittel- bis hochgradigen MI nachweisen. Die Durchführung von Spiroergometrie im Rahmen gleicher Patientenvsichte ermöglichte uns, die parallel erhobenen Daten auf einen vorhandenen Zusammenhang zu überprüfen. Um die Frage nach einer negativen Auswirkung der latenten MI auf die körperliche Leistung beantworten zu können, versuchten wir, bei jedem dieser Patienten ein Korrelat mit dem individuellem Spiroergometrie-Befund zu finden.

5.5.1. Latente MI bei Patienten mit ischämischer CMP

Alle drei Patienten mit einer latenten mittel- bis hochgradigen MI lagen bei einem Wert von $VO_2\max < 12 \text{ ml/kgKG/min}$, trotz einer vorhandenen LVEDD-Reduktion. Mit Hinblick auf die ätiologiebezogene Analyse der Spiroergometrie-Ergebnisse und der generell hohe Anteil der Patienten mit ischämischer CMP in der roten Zone und auch abgesehen vom MI-Schweregrad, kann die Spiroergometrie-Leistung dieser drei Patienten auch nicht als Folge der latenten MI interpretiert werden.

5.5.2. Latente MI bei nicht-ischämischer CMP

Eine latente MI zeigte sich bei der dilatativen CMP ausschließlich bei Patienten, die vorher eine $MI \geq II^\circ$ hatten, jedoch ohne Hinweis, dass der Stroke-Volumen-Anstieg, die Druckverhältnisse im Lungenkreislauf, im Sinn eines sPAP-Anstiegs mit einer konsekutiven TI und die rechtsventrikuläre Leistung unter Belastung eingeschränkt waren. Genauso suchten wir bei den Patienten mit einer latenten mittel- bis hochgradigen MI von der Gruppe dilatative CMP nach einem Korrelat zu den Spiroergometrie-Ergebnissen. Drei von vier Patienten erreichten ein $VO_2\max > 12 \text{ ml/kgKG/min}$ (12.6; 14.8; 16.1). Alle drei Patienten zeigten mit einem $VO_2\max > 12 \text{ ml/kgKG/min}$ gleichzeitig auch ein Potenzial für LV-reverses Remodeling mit erkennbarer LVEDD-Reduktion. Nur bei einem dieser vier Patienten, der ein $VO_2\max$ von 9.9 ml/kgKG/min und eine Atemeffizienz VE/VCO_2 von 46 erzielte, bestehen auch gleichzeitig Zeichen für ein fortgesetztes LV-Remodeling bzw. fehlende LVEDD-Reduktion nach LVAD-Implantation, gleichzeitig auch mit einer fehlenden Stroke-Reserve und einem relevanten sPAP-Anstieg.

Eine belastungsinduzierte MI und die daraus folgende sekundäre pulmonale Hypertonie kann als Beschleunigungsfaktor in der Abwärtsspirale der HI postuliert werden. Die latente MI kann ebenfalls als möglicher Einschränkungsfaktor für den linksventrikulären Auswurf betrachtet werden. Im Gegensatz zu unseren Erwartungen beim Studienbeginn zeigte sich eine latente mittel- bis hochgradigen MI nur bei 12 % (7/55) der untersuchten Patienten, dabei konnten wir bei fünf von diesen sieben Patienten einen Anstieg des Stroke-Volumens unter Belastung bzw. eine Stroke-Volumen-Reserve von über 50 % nachweisen. In der anschließend durchgeführten Spiroergometrie präsentierten sich drei von vier Patienten mit dilatativer CMP, bei denen eine latente MI diagnostiziert wurde, mit überdurchschnittlichen Werten von VO_2 max und VE/VCO_2 . Bei einer großen Mehrheit von Patienten aus der Gesamtgruppe MI II/III° konnten wir keinen relevanten sPAP-Anstieg unter Belastung nachweisen. Bei neun von 35 Patienten zeigte sich unter Belastung ein sPAP- Anstieg um ≥ 10 mmHg im Vergleich zum sPAP-Ruhewert. Aus rein statistischer Sicht kann bei dieser Stichprobengröße einen Zufall nicht ausgeschlossen. Trotzdem lässt sich behaupten, dass ein echokardiographischer Nachweis einer latenten mittel- bis hochgradigen MI bei dilatativer CMP, nicht obligat eine Leistungseinschränkung impliziert.

5.6. Stroke-Volumen und gesamtes Herz-Zeit-Volumen unter Belastung

In Ruhe wird das Herz-Zeit-Volumen überwiegend vom Pumpenfluss generiert. Unter Belastung kommt es üblicherweise zu einem Anstieg des gesamten Herz-Zeit-Volumens, jedoch nur zu einem begrenzten Anstieg des LVAD-Flusses aufgrund der fest eingestellten LVAD-Drehzahl. Die Steigerung des gesamten Herz-Zeit-Volumens unter Belastung wird durch einen zusätzlichen parallelen Auswurf über die Aortenklappe produziert [65].

Auf jeden Fall hängt das Stroke-Volumen nicht nur von der eigenen Kontraktilität und von einer MI ab, sondern auch noch von der momentanen diastolischen LV-Füllung bzw. davon, wie der linke Ventrikel durch das LVAD-System entlastet ist. Das reverse Remodeling sehen wir als eine aktive Komponente der linksventrikulären Verkleinerung, die parallel mit dem LVAD-System den aktiven diastolischer Herzmuskeltonus wiederherstellt und somit den enddiastolischen LV-Durchmesser beeinflusst.

Für die Füllung des Ventrikels in der Diastole ist der myokardiale Tonus entscheidend. Bei einem verminderten Herztonus sind die Geschwindigkeiten der Kontraktion und Relaxation gesteigert. Als Maß der Kontraktionsgeschwindigkeit gilt der Quotient aus Schlagvolumen und Austreibungszeit. Ausgehend davon, dass bei einer belastungsinduzierten Tachykardie vor

allem die Diastole verkürzt und die systolische Austreibungszeit weniger beeinflusst wird, ergibt sich durch das erhöhte Schlagvolumen eine erhöhte Kontraktionsgeschwindigkeit, primär als Zeichen eines verminderten Herztonus. Tatsächlich sehen wir einen wesentlich höheren SV-Anstieg unter Belastung bei der Gruppe MI II/III° nicht-ischämischer Ätiologie (Tabelle 14, Zeile 5), der im negativen Zusammenhang mit der maximalen Sauerstoffaufnahme steht (Tabelle 18, SV unter Belastung vs. maximale Sauerstoffaufnahme).

Das gesamte Herz-Zeit-Volumen unter Belastung wurde im Rahmen des 3-Minuten-Belastungsprotokolls für dynamische Stressechokardiographie als Summe aus LVAD-Fluss unter Belastung und dem echokardiografisch bestimmten eigenen Auswurf über die Aortenklappe berechnet. Dieser ist als Produkt aus dem Stroke-Volumen und der Herzfrequenz unter dreiminütigen 75-Watt-Belastungsprotokoll definiert. Unter Berücksichtigung der unterschiedlich verwendeten Belastungsprotokollen und der HZV-Bestimmungsmethode sowie des kurzfristigen follow-up nach der LVAD-Implantation bei anderen publizierten Ergebnissen [55,70] ist bei dieser Untersuchung erwähnenswert, dass es zu einem wesentlichen Anstieg des gesamten HZV hinsichtlich des limitierten LVAD-Flusses unter Belastung kommt [Tabelle 14]. Für die Leistungsfähigkeit eines LVAD-Patienten ist die Bedeutung des HZV-Anstiegs nicht zu unterschätzen. Im Vergleich dazu berichten Schmidt et al. über eine HZV-Steigerung von $3,8 \pm 0,9$ l/min in Ruhe auf $7,0 \pm 1,4$ l/min gemessen unter maximaler Belastung mittels Inertgas-Rückatmungsmethode [70] und auch Moss et al. von $4,3 \pm 1,3$ l/min in Ruhe auf $8,1 \pm 2,8$ l/min unter maximaler Belastung gemessen nach Fick-Technik mittels Swan-Ganz-Katheter [55].

Obwohl in unserer Stichprobengröße keine statistische Signifikanz erreicht wurde, ist aus der Korrelationsanalyse [Tabelle 18] ein inverser Zusammenhang zwischen dem Stroke-Volumen sowie dem gesamten Herz-Zeit-Volumen unter Belastung und der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2max), abhängig von MI, bei der nicht-ischämischen CMP erwähnenswert.

5.7. Spiroergometrie und Korrelationsanalyse interpretiert aus der Sicht der CMP-Ätiologie

Genauso wie bei der retrograden Datenanalyse prüfen wir eine mögliche negative Auswirkung der nicht korrigierten MI auf den weiteren klinischen Verlauf der Herzinsuffizienz unter Berücksichtigung der CMP-Ätiologie. Wir versuchen eine Untergruppe von Patienten zu

identifizieren, bei denen das funktionelle Ergebnis abhängig von der Mitralklappeninsuffizienz ist.

Sowohl bei der Gesamtanalyse als auch bei dem Vergleich einzelner Parameter der Spiroergometrie zwischen beiden MI-Gruppen gleicher Ätiologie erwiesen sich die Patienten mit einer nicht korrigierten mittel- bis hochgradigen MI belastungsmäßig im langzeitigen Follow-up als nicht benachteiligt.

Andererseits zeigte die ätiologiebezogene Verteilung der Patienten in der bivariaten Analyse generell einen höheren Anteil der Patienten mit ischämischer CMP in der roten Zone, sogar von den Patienten die zum LVAD-Implantationszeitpunkt keine oder nur eine leichtgradige MI aufwiesen. Diese Datenlage erlaubt zu sagen, dass eher die ischämische Genese der CMP und nicht die MI als ein Risikofaktor für die Leistungseinschränkung betrachtet werden kann. Hingegen ist die Verteilung der Patienten mit dilatativer CMP zwischen der roten- und grünen Zone deutlich gleichmäßiger, erwartungsgemäß auch mit höherer Beteiligung der Patienten aus der Gruppe MI II/III° in der roten Zone.

Erwähnenswert in der Korrelationsanalyse ist ein inverser Zusammenhang: Ein hyperdynamischer Kreislauf bei Stressechokardiographie entspricht einer limitierten Leistungsfähigkeit bzw. einem schlechteren VO₂max bei der Spiroergometrie. Erkennbar ist dabei, dass ein hohes SV unter Belastung bei dilatativer CMP bzw. ein hoher LVAD-Fluss bei der ischämischer CMP, wider Erwarten nicht mit einer guten Ausdauerleistung bei der Spiroergometrie verbunden war. Das lässt sich so interpretieren, dass das Ausmaß der HZV-Steigerung beim 3-minütigem 75-Watt-Protokoll eher die Wiederherstellung des Herztonus und das Potenzial für reverse Remodeling und nicht die wahre Leistungsfähigkeit darstellt. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max) und TAPSE unter Belastung bei der ischämischen MI II/III° sowie ein inverser Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max) und dem Stroke-Volumen unter Belastung bei der dilatativen MI II/III° könnten darauf hinweisen, dass durch ätiologiespezifische Pathomechanismen eine nicht korrigierte mittel- bis hochgradigen MI das Ausmaß des reverse Remodeling beeinflusst.

Ausgehend von den Spiroergometrie-Ergebnissen wurde das Potenzial für ein RV-reverses Remodeling untersucht. Dabei zeigten sich die Ergebnisse in der roten Zone abhängig von MI, und es lässt sich ein Vorteil der Gruppe MI 0/I° gegenüber der Gruppe MI II/III° erkennen [Tabelle 17]. Angesichts einer generell schlechteren Belastbarkeit bei ischämischer CMP, lässt sich, abgesehen vom MI-Schweregrad, die Belastbarkeit von Patienten mit dilatativer CMP möglicherweise abhängig von MI sehen. Im gleichen Sinne identifiziert die

Korrelation zwischen Spiroergometrie-Leistung und linksventrikulärem Auswurf unter Belastung einen möglichen Einfluss der nicht korrigierten MI bei Patienten mit dilatativer CMP. Es besteht ein hoher inverser Zusammenhang zwischen dem Stroke-Volumen sowie dem gesamten Herz-Zeit-Volumen unter Belastung und der maximalen Sauerstoffaufnahme, der sich nur bei der Gruppe MI II/III° zeigte. Das könnte als eine Grundlage genommen werden, um den klinischen Nutzen eines zusätzlichen Mitralklappeneingriffs bei einer selektierten Untergruppe der dilatativen Kardiomyopathie (z.B. mit präoperativem TAPSE ≤ 14 mm) zu überprüfen.

6. Fazit

Das wachsende Missverhältnis zwischen Prävalenz der HI und rückgängiger Anzahl der zur Verfügung stehenden Spenderorganen für Herztransplantationen als „Goldstandard-Therapie“ etabliert heutzutage die LVAD-Therapie als „Realstandard-Therapie“ für terminale Herzinsuffizienz.

Diese Studie zeigte, dass die LVAD-Implantation als solitäre Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz einen progredienten Verlauf stoppen, und eine mittel-/hochgradige MI langfristig minimieren bzw. die Entwicklung einer solchen verhindern kann. Unter körperlicher Belastung erweist sich die LVAD-Therapie als genauso effektiv, da nur bei 12 % der Patienten eine belastungsinduzierte mittel- bis hochgradige MI auftritt. Generell bleibt die Belastungskapazität der HI-Patienten abgesehen von dem MI-Schweregrad auch nach der LVAD-Implantation sehr eingeschränkt. Sogar 50 % von den untersuchten Patienten in unserer Studie, hatten gleichzeitig ein $VO_2\max < 12\text{ml/kgKG/min}$ und $VE/VCO_2 > 40$, was weiterhin einem Stadium C nach der Weber-Klassifikation der HI (moderate bis schwere HI) entspricht. Unsere Datenanalyse weist auf mögliche Abhängigkeit von der mittel- bis hochgradigen MI in der roten Spiroergometrie-Zone hin. Diesbezüglich ist eine weitere Verbesserung des LVAD-Konzepts, in diesem Fall aus der Sicht einer Abklärung der prognostischen Bedeutung der MI bei terminaler HI, klinisch äußerst wichtig.

Limitiert in der Aussagekraft, kann man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dahingehend interpretieren, dass eine negative Auswirkung einer nicht korrigierten mittel- bis hochgradigen MI bei Patienten mit nicht-ischämischer CMP und TAPSE ≤ 14 mm vor LVAD-Implantation, auf die Belastbarkeit und das Potenzial für reversibles RV-Remodeling zu vermuten ist. Das könnte als eine Grundlage genommen werden um den klinischen Nutzen

eines zusätzlichen Mitralklappeneingriffs bei einer selektierten Untergruppe der dilatativen Kardiomyopathie (z. B. mit präoperativem TAPSE ≤ 14 mm) zu überprüfen.

Hingegen zeigt sich, dass eine nicht korrigierte mittel- bis hochgradige MI bei der LVAD-Implantation bei Patienten mit ischämischer CMP für die Prognose und Belastbarkeit bzw. die Lebensqualität eher kein Risikofaktor darstellt, diese sind eher durch die ischämische Genese der terminalen HI selbst bestimmt.

In einer zukünftigen randomisierten Studie sollte die CMP-Ätiologie berücksichtigt werden, da möglicherweise unterschiedliche Mechanismen eines reversen Remodelings unter LVAD-Therapie vorhanden sind. Die Ausgangssituation des rechten Ventrikels zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation, geschildert durch TAPSE, sollte auch berücksichtigt werden, um eine Untergruppe identifizieren zu können, die von einem zusätzlichen Mitralklappeneingriff bei der LVAD-Implantation prognostisch und hinsichtlich der körperlichen Leistung profitieren kann.

7. Literatur

1. Abrahamsson, P.; Swedberg, K.; Borer, J.S. et al.: Risk following hospitalization in stable chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:885- 891.
2. Adamopoulos, S.; Corra, U.; Laoutaris, D.I.; Pistono, M. et al.: Exercise training in patients with ventricular assist devices: a review of the evidence and practical advice. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training and the Committee of Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* (2019) 21, 3-13.
3. Agricola, E.; Oppizzi, M.; Maisano, F.; De Bonis, M.; Schinkel, A.; Torracca, L.; Margonato, A.; Melisurgo, G.; Alfieri, O.: Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *Eur J Echocardiography* (2004) 5, 326-334.
4. Ahmad, T.; Wang, T.; O'Brien, C.E. et al.: Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation and renal injury. *JACC: Heart Failure* 2015, Vol 3, Nr 1.
5. Ammar, K.A.; Jacobsen, S.J.; Mahoney, D.W.; Kors, J.A.; Redfield, M.M.; Burnett, J.C.; Rodeheffer, R.J.: Prevalence and prognostic significance of heart failure stages. Application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circ Heart Fail*. Volume 115, Issue 12,2007;3:1563-70
6. Baumgartner, H.; Volkmar, F.; Bax, J.J.; De Bonis, M. et al.: 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease *European Heart Journal* (2017) 38, 2739–2791
7. Baumwol, J.; Macdonald, P.S.; Keogh, A.M.; Kotlyar, E.; Spratt, P.; Jansz, P.; Hayward, C.S.: Right heart failure and "failure to thrive" after left ventricular assist device: clinical predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Aug;30 (8): 888-895.
8. Bobenko, A.; Schoenrath, F.; Knierim, J.H.; Friede, T.; Verheyen, N.; Mehra M.R.; Haykowsky, M.; Herrmann-Lingen, C.; Duvinage, A.; Pieske-Kraigher, E.; Halle, M.; Falk, V.; Pieske, B.; Edelmann.: Exercise training in patients with a left ventricular assist device (Ex-VAD): rationale and design of a multicentre, prospective, assessor-blinded, randomized, controlled trial. *European Journal of Heart Failure* (2019) 21, 1152–1159.
9. Boyle, A.J.; Ascheim, D.D.; Russo, M.J.; Kormos, R.L.; John, R.; Naka, Y.; Gelijns, A.C.; Hong, K.N.; Teuteberg, J.J.: Clinical outcomes for continuous-flow left ventricular assist device patients stratified by pre-operative INTERMACS classification. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 402–407.
10. Burkhoff, D.; Klotz, S.; Mancini, D.M.: LVAD-induced reverse Remodeling: basic and clinical implications for myocardial recovery, *Journal of Cardiac Failure* Vol. 12 No. 3 2006: 227-239.
11. Chien, V.; Tibayan, F.A.; Mudd, J.O.; Gelow, J.M.; Davis, J.D.; Lee C.S.: Persistent Mitral Regurgitation after LVAD Implant is associated with abnormal hemodynamics. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 22 No. 8S August 2016.
12. Cho, S.M.; Mehaffey, J.H.; Meyers, S.L. et al.: Cerebrovascular events in patients with centrifugal-flow left ventricular assist devices: propensity score-matched analysis from the INERMACS Registry. *Circulation*. 2021; 144: 763–772.
13. Choi, J. et al.: Impact of Concomitant Mitral Valve Surgery for Mitral Regurgitation during LVAD Implantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, April 2018 Volume 37, Issue 4, Supplement, S75.

14. Chun, S.; Tu, J.V.; Wijeyesundera, H.C. et al.: Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly-admitted with heart failure. *Circ Heart Fail.*2012; 5: 414–21.
15. Coyle, L.; Gallagher, C.; Kukla, L. et al.: Two-years outcome in HeartMate 3 versus HeartWare HVAD Patients implanted as destination therapy. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39 (4): S. 411.
16. Crespo-Leiro, M.G.; Metra, M.; Lund, L.H. et al.: Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European society of cardiology. *European Journal of Heart Failure* (2018) 20, 1505–1535.
17. De Bonis, M.; Lappena, E.; Verzini, A. et al.: Recurrence of mitral regurgitation parallels the absence of left ventricular reverse remodeling after mitral repair in advanced dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* (2008) 85: 932-939.
18. Dobrovie, M.; Spampinato, R.A., Efimova, E.; da Rocha e Silva, J.G.; Fischer, J.; Kuehl, M.; Voigt, J.U.; Belmans, A.; Ciarka, A.; Bonamigo Thome, F., Schloma, V.; Dimitrieva, Y.; Lehmann, S.; Hahn, J.; Strotrees, E.; Mohr, F.W.; Garbade, J.; Meyer, A.L.: Reversibility of severe mitral valve regurgitation after left ventricular assist device implantation: single-centre observation from a real-life population of patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, Volume 53, Issue 6, June 2018, S. 1144–1150.
19. Dunlay, S.M.; Allison, T.G.; Pereira, N.L.: Changes in Cardiopulmonary Exercise Testing Parameters following Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Implantation and Heart Transplantation. *J Card Fail.* 2014 August; 20 (8): 548–554.
20. Elliott, A.M.; Lampert, B.C.: Patient Selection for Long-Term Mechanical Circulatory Support: Is it ever too early for the NYHA Class III patient? *Curr Heart Fail Rep* 13, 13–19 (2016).
21. Estep, J.D.; Starling, R.C.; Horstmanshof, D.A.; Milano, C.A.; Selzman, C.H.; Shah, K.B.; Loebe, M.; Moazami, N.; Long, J.W.; Stehlik, J.; Kasirajan, V.; Haas, D.C.; O’Connell, J.B.; Boyle, A.J.; Farrar, D.J.; Rogers, J.G.: Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1747–1761.
22. Falls, C.; Lolay, G.; Kido, K.; George, B.; Omar, H.; Guglin, M.: A longitudinal analysis of NT-proBNP after LVAD Implantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2017, Volume 36, Issue 4, Supplement, S. 346-347.
23. Feldman, D.; Pamboukian, S.V.; Teuteberg, J.J. et al.: The 2013 ISHLT Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary *J Heart Lung Transplant.* 2013 Feb; 32 (2): 157-87.
24. Fukuhara, S.; Takeda, K.; Han, J.; Colombo, P.; Kurlansky, P.; Mancini, D.; Yuzefpolskaya, M.; Topkara, V.; Takayama, H.; Naka, Y. The Impact of Concomitant Mitral Repair in patients receiving Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol 34, No 4S, April 2015.
25. Garbi, M.; Chambers, J.; Vannan, A.M., Lancelotti, P.: Valve stress echocardiography- a practical guide of referral, procedure, reporting and clinical implementation of results of the HAVEC group. *J Am Coll Cardiol Img* 2015, Vol 8, Nr 6.
26. van Garsse, L.; Gelsomino, S.; Cheriex, E. et al.: Tethering symmetry reflect advanced left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with ischemic mitral regurgitation undergoing restrictive mitral valve repair. *Ann Thorac Surg* (2012) 94: 1418-1428.
27. Ghio, S.; Pica, S.; Klersy, C. et al.: Prognostic value of TAPSE after therapy optimisation in patients with pulmonary arterial hypertension is independent of the haemodynamic effects of therapy. *Open Heart* 2016; 3: e000408.

28. Goodwin, M.; Nemeh, H.W.; Borgi, J.; Paone, G.; Morgan J.A.: Resolution of Mitral Regurgitation with Left Ventricular Assist Device Support. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 811–819.
29. Gosev, I.; Kiernan, M.S.; Eckman, P.; Soleimani, B. et al.: for the Evolving Mechanical Support Research Group (EMERG). Long-term survival in patients receiving a continuous-flow left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2018; 105: 696-701.
30. Grigioni, F.; Enriquez-Sarano, M.; Zehr, K.J.; Bailey, K.R.; Tajik A.J.: Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759–1764.
31. Gustafsson, F.; Rogers, J.G.: Left ventricular assist device therapy in advanced heartfailure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 595–602.
32. Hunt, S.A.; Abraham, W.T.; Chin, M.; Feldman, A.M.; Francis, G.S.; Ganiats, T.G.; Jessup, M.; Konstam, M.A.; Mancini, D.M.; Michl, K.; Oates, J.A.; Rahko, P.S.; Silver, M.A., Stevenson, L.W.; Yancy CW. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation*. 2005; 112: 1825–1852.
33. Itoh, A.; Keith, S.M.; Prasad, A.; Abou El Ela, S.M.; Joseph, G.A.; Ewald, S.C.; Silvestry, K.R.; Balsara.: Severity of Mitral Valve Regurgitation at the Time of LVAD Implant Does Not Alter Mid-Term Clinical Outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol 34, No 4S, April 2015.
34. Jones, N.R.; Hobbs, R.; Taylor, C.J.: Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *Jones N R et al. BJGP Open* 2017; DOI: 10.3399/bjgpopen17X101013.
35. Jorde, U.P.; Kushwaha, S.S.; Tatoes, A.J.; Naka, Y.; Bhat, G.; Long, J.W.; Hortsmanhof, D.A.; Kormos, R.L.; Teutenberg, J.J.; Slaughter, M.S.; Birks, E.J.; Farrar, D.J.; Park, S.J.: Results of destination therapie post – Food and Drug Administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1751-1757.
36. Kassis, H.; Cherukuri, K.; Agarwal, R. et al.: Signifikance of residual mitral reurgitation after continious flow left ventricular assist device implantation. *J Am Coll Cardiol Heart Failure* 2017; 5: 81-88.
37. Kawabori, M.; Kurihara, C.; Conyer, R.T.; Critsinelis, A.C.; Sigiura, T.; Rosengart, T.; Morgan, J.A.: Effect on concomitant mitral valve procedure for severe mitral regurgitation during left ventricular assist device implantation. *J Artif Organs*. 2019, Jun; 22(2): 91-97.
38. Kirklin, J.K.; Naftel D.C.; Pagani, F.D. et al.: Long-term mechanical circulatory support (destination therapie): on track to complete with heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. September 2012; 144(3): 584–603.
39. Kirklin, J.K., Naftel, D.C.; Pagani, F.D. et al.: Seventh INTERMACS annual report: 15000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34: 1495-504.
40. Kitada, S.; Kato, T.S.; Thomas, S.S.; Conwell, S.D.; Russo, C.; Di Tullio, M.R.; Farr, M.; Schulze, P.C.; Uriel, N.; Jorde, U.P.; Takayama. H.; Naka, Y.; Homma, S.; Mancini, D.M.: Pre-operative echocardiographic features associated with persistent mitral regurgitation after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Sep; 32 (9): 897-904.

41. Konstam, M.A.; Kramer, D.G.; Patel, A.R.; Maron, M.S.; Udelson, J.E.: Left ventricular remodeling in Heart Failure, current concepts in clinical significance and assessment. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2011; 4: 98–108.
42. Kurihara, C.; Critsinelis, A.C.; Kawabori, M.; Sugiura, T.; Loor, G.; Civitello, A.B.; Morgan, J.A.: Frequency and Consequences of Right-Sided Heart Failure after Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation. *Am J Cardiol.* 2018 Feb 1; 121(3): 336-342.
43. Lampert, B.C.; Teuteberg J.J.: Right ventricular failure after ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34: 1123–1130.
44. Lancellotti, P.; Moura, L.; Pierard, L.A. et al.: European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (nativ valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 307–32.
45. Lancellotti, P.; Pellikka, P.A.; Budts, W. et al.: The clinical use of stress echocardiography in non-ischemic heart disease: Recommendation from the European Association of cardiovascular imaging and the American Society of echocardiography. *Journal of the American Society of echocardiography* February 2017, Volume 30, Issue 2, Pages 101-138.
46. Lolay, G.A.K.: The value of N-terminal proBNP after LVAD Implantation. *JACC* April 2016, Vol 67, Issue 13.
47. Magne, J.; Lancellotti, P.; Pierard, A. L.: Stress echocardiography and mitral valve disease. *Cardiology Clinics*, May 2013, Volume 31, Issue 2, Pages 311-321.
48. Magne, J.; Pibarot, P.; Dumesnil, J.G.; Senechal, M.: Continued global left ventricular remodeling is not the sole mechanism responsible for the late recurrence of ischemic mitral regurgitation after restrictive annuloplasty. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009 Nov; 22(11): 1256-1264.
49. Mc Donagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M. et al.: 2021 ESC Guidelines for Diagnosis and Treatment of acute and chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 3599-3726.
50. Mehra, M.R.; Canter, C.E.; Hannan, M.M. et al.: The 2016 ISHL (International Society for Heart and Lung Transplantation) Listing criteria for heart transplantation: 10 years update. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol 35, No1, January 2016.
51. Mehra, M.R.; Goldstein, D.J.; Uriel, N.; Cleveland, J.C. Jr.; Yuzefpolskaya, M.; Salerno, C.; Walsh, M.N.; Milano, C.A.; Patel, C.B.; Ewald, G.A.; Itoh, A.; Dean, D.; Krishnamoorthy, A.; Cotts, W.G.; Tatroles, A.J.; Jorde, U.P.; Bruckner, B.A.; Estep, J.D.; Jeevanandam, V.; Sayer, G.; Horstmanshof, D.; Long, J.W.; Gulati, S.; Skipper, E.R.; O'Connell, J.B.; Heatley, G.; Sood, P.; Naka, Y.: MOMENTUM 3 Investigators. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med* 2018; 378: 1386–1395.
52. Miller, L.W.; Pagani, F.D.; Russell, S.D.; John, R.; Boyle, A.J.; Aaronson, K.D.; Conte, J.V.; Naka, Y.; Mancini, D.; Delgado, R.M.; MacGillivray, T.E.; Farrar, D.J.; Frazier, O.H.: Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 885–896.
53. Molina, E.J.; Shah, P.; Kiernan, M.S.; Cornwell, W.K.; Copeland, H.; Takeda, K.; Fernandez, F.; Badhwar, V.; Habib, R.H.; Jacobs J.P.; Koehl, D.; Kirklin, J.K.; Pagani, F.D.; Cowger, J.A.: The Society of Thoracic Surgeons INTERMACS 2020 annual report. *Ann Thorac Surg* 2021; 11: 778-792.

54. Morgan, J.A.; Brewer, R.J.; Nemeh, H.W.; Murthy, R.; Williams, C.T.; Lanfear, D.E.; Tita, C.; Paone, G.: Left ventricular reverse remodeling with a continuous flow left ventricular assist device measured by left ventricular end-diastolic dimensions and severity of mitral regurgitation. *ASAIO J.* 2012 Nov-Dec; 58(6): 574-577.
55. Moss, N.; Rakita, V.; Lala, A.; Parikh, A.; Roldan, J.; Mitter, S.S.; Anyanwu, A.; Campoli, M.; Burkhoff, D.; Mancini, D.M.: Hemodynamic Response to Exercise in Patients Supported by Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices. *JACC Heart Fail.* 2020 Apr; 8(4): 291-301.
56. Nationale Versorgungsleitlinien, Chronische Herzinsuffizienz. 3. Auflage, 2019, Langfassung. AWMF-Register-Nr.: nvl-006.
57. Nishimura, R.A.; Otto, C.M.; Bonow, R.O. et al.: 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: e57–185.
58. Papathanasiou, M.; Pizanis, N.; Tsourelis, L.; Koch, A.; Kamler, M.; Rassaf, T.; Luedike, P.: Dynamics and prognostic value of B-type natriuretic peptide in left ventricular assist device recipients. *Journal of thoracic disease* 2019 (11)1: 138-144.
59. Pawale, A.; Itagaki, S.; Moss, N.; Pinney, S.; Adams, D.H.; Anyanwu, A.C.: Severe Mitral Regurgitation at Time of Left Ventricular Assist Device Implantation - Comparison of Systematic Mitral Valve Repair vs Surgical Abstention. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol 35, No 4S, April 2016
60. Pawale, A.; Itagaki, S.; Parikh, A.; Pinney, S.P.; Adams, D.H.; Anyanwu, A.C.: Mitral valve repair for severe mitral valve regurgitation during left ventricular assist device implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157: 1841-1848.
61. Peura, J.I.; Colvin-Adams, M.; Francis, G.S.; Grady, K.I.; Hoffman, T.M.; Jessup, M.; John, R.; Kiernan, M.S.; Mitchell, J.E.; O'Connell, J.B.; Pagani, F.D.; Petty, M.; Ravichandran, P.; Rogers, J.G.; Semigran, M.J.; Toole, J.M.: Recommendations for the Use of Mechanical Circulatory Support: Device Strategies and Patient Selection. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 126: 2648-2667.
62. Pieske B.: Reverse Remodeling in heart failure - fact or fiction? *European Heart Journal Supplements* (2004) 6 (Supplement D), D66–D78.
63. Ponikowski, P.; Voors, A.A.; Anker, S.D. et al.: 2016 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37(27): 2129-2200.
64. Potapov, E.V.; Antonides, C.; Crespo-Leiro, M.G.; Combes, A.; Färber, G.; Hannan, M.M.; Kukucka, M.; de Jonge, N.; Loforte, A.; Lund, L.H.; Mohacsi, P.; Morshuis, M.; Netuka, I.; Özbaran, M.; Pappalardo, F.; Scandroglio, A.M.; Schweiger, M.; Tsui, S.; Zimpfer, D.; Gustafsson, F.: 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 Aug 1; 56(2): 230-270.
65. Reiss, N.; Schmidt, T.; Workowski, A.; Willemsen, D.; Schmitto, J.; Haverich, A.; Bjarnason-Wehrens, B.: Physical Capacity in LVAD Patients: Hemodynamic principles, diagnostic tools and training control. *International Journal of Artificial Organs* 2016 Nov; 39(9): 451-459.
66. Robertson, J.O.; Naftel, D.C.; Myers, S.L.; Tedford, R.J.; Joseph, S.M.; Kirklin, J.K.; Silvestry, S.C.: Concomitant mitral valve procedures in patients undergoing implantation of

continuous-flow LVADs: An INTERMACS Database Analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol 34, No 4S, April 2015.

67. Sakata, T.; Mogi, K.; Sakurai, M.; Tani, K.; Hashimoto, M.; Shiko, Y.; Kawasaki, Y.; Matsumiya, G.; Takahara, Y.: Impact of tricuspid anuloplasty on postoperative changes in the right ventricular and diastolic function: A retrospective cohort study. *Journal of Cardiac Surgery*, Volume 35, Issue 7.

68. Samman-Tahhan, A.; Hedley, S.J.; McCue, A.A. et al.: INTERMACS Profiles and outcomes among non-inotrope-dependent outpatients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol HF* 2018; 6: 743–753.

69. Schmidt, T.; Bjarnason-Wehrens, B.; Bartsch, P.; Deniz, E.; Schmitto, J.; Schulte-Eistrup, S.; Willemsen, D., Reiss, N.: Exercise capacity and functional performance in heart failure patients supported by a left ventricular assist device at discharge from inpatient rehabilitation. *Artif Organs*. 2018 Jan; 42(1): 22-30.

70. Schmidt, T.; Bjarnason-Wehrens, B.; Mommertz, S.; Hannig, M.; Schulte-Eistrup, S.; Willemsen, D.; Reiss N.: Changes in Total Cardiac Output and Oxygen Extraction During Exercise in Patients Supported With an HVAD Left Ventricular Assist Device. *Artif Organs*. 2018 Jul; 42(7): 686-694.

71. Slaughter, M.S.; Pagani F.D.; Rogers, J.G. et al.: Clinical Management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29; S. 1-39.

72. Smedira, N.G.; Blackstone, E.H.; Ehrlinger, J.; Thuita, L.; Pierce, C.D.; Moazami, N.; Starling, R.C.: Current risks of HeartMate II pump thrombosis: non-parametric analysis of Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support data. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1527–1534.

73. Stevenson, L.W.; Pagani, F.D.; Young, J.B.; Jessup, M.; Miller, L.; Kormos, R.L.; Naftel, D.C.; Ullisney, K.; Desvigne-Nickens, P.; Kirklin, J.K.: INTERMACS Profiles of advanced heart failure. *J Heart Lung Transplan* 2009; 28: 535–541.

74. Stewart, G.C.; Kittleson, M.M.; Patel, P.C.; Cowger, J.A.; Patel, C.B.; Mountis, M.M.; Johnson, F.L.; Guglin, M.E.; Rame, E.; Teuteberg, J.J.; Stevenson, L.W.: INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulation Support) profiling identifies ambulatory patients at high risk on medical therapy after hospitalization for heart failure. *Circulation Heart Failure* 2016; 9: e003032.

75. St. John Sutton, M.G.; Sharpe, N.: Left ventricular remodeling after myocardial infarction, pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000; 101: 2981-2988.

76. Stulak, J.M. et al.: Uncorrected pre-operative mitral valve regurgitation is not associated with adverse outcomes after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* Volume 34, Issue 5, May 2015; 718-723.

77. Suarez-Pierre, A.; Zhou, X.; Fraser, C.D. et al.: Survival and functional status after bridge-to-transplant with a left ventricular assist device *ASAIO Journal* 2019; 65: 661–667.

78. Tanaka, A.; Onsager, D.; Song, T.; Cozadd, D.; Kim, G.; Sarswat, N.; Adaty, S.; Sayer, G.; Uriel, N.; Jeevanandam, V.; Ota, T.: Surgically Corrected Mitral Regurgitation during Left Ventricular Assist Device implantation is associated with low recurrence rate and improved midterm Survival. *Ann Thorac Surg*. 2017 Mar; 103(3): 725-733.

79. Teuteberg, J.J.; Slaughter, M.S.; Rogers, J.G. et al.: The HVAD left ventricular assist device, risk factors for neurological events and risk mitigation strategies. *Am Coll Cardiol HF* 2015; 3: 818–28.

80. Thibodeau, J.T.; Mishkin, J.D.; Patel, P.C. et al.: NYHA IIIB or not IIIB Journal of Cardiac failure 2012 May; (18)5: 367-372.
81. Trivedi, J.R.; Cheng, A.; Singh, R.; Williams, M.L.; Slaughter, M.S.: Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 830–834.
82. Vahanian, A.; Alfieri, O.; Andreotti, F. et al.: Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451–2496.
83. Venner, C.; Selton-Suty, C.; Huttin, O.; Erpelding, M.L.; Aliot, E.; Julliere, Y.: Right ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Prognostic value and predictive factors. *Archives of Cardiovascular Disease* (2015) 10.006:1-11
84. Weber, K.T.; Janicki, J.S.; McElroy, P.A.: Determination of aerobic capacity and the severity of chronic cardiac and circulation failure. *Circulation* 1987 Dec; 76(6 Pt 2): VI40-5.
85. Willemsen, D.; Cordes, C.; Bjarnason-Wehrens, B.; Konglinger, E. et al.: Rehabilitationsstandarts für die Anschlussheilbehandlung und allgemeine Rehabilitation von Patienten mit einem Herzunterstützungssystem (VAD- Ventricular assist device). *Clin Res Cardiol Suppl* 2016 Supplement 11: 2-49.
86. Womisch, M; Hoffmann, P; Pokan, R; Kraxner, W.; Hödl, R.; Watzinger, N.; Smekal, G.; Klein, W.; Fruhwald, F.M.: Spiroergometrie in der Kardiologie – Grundlage der Physiologie und Terminologie. *J Kardiol* 2003; 10; 383-90.
87. Womisch, M.; Kraxner, W.; Hödl, R.; Watzinger, N.; Maier, R.; Hoffmann, P; Pokan, R.; Scherr, D.; Klein, W.; Fruhwald, F.M.: Spiroergometrie in der Kardiologie – klinische Anwendungsmöglichkeiten. *J Kardiol* 2003; 10; 440-446.
88. Zeng, X., Nunes, M.C.P.; Dent, J.; Gillam, L.; Mathew, J.P.; Gammie, S.; Ascheim, D.D.; Moquete, E.; Hung, J.: Asymmetric versus symmetric tethering patterns in ischemic mitral regurgitation: geometric differences from three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014 Apr; 27(4): 367-375.
89. Zimpfer, D.; Fiane, A.E.; Larbalestier, R.; Tsui, S.; Jansz, P.; Simon, A.; Schueler, S.; Strueber, M.; Schmitto, J.: Long-term survival of patients with advanced Heart Failure receiving an left ventricular assist device intended as a bridge to transplantation. *Circulation: Heart Failure*; Volume 13, Issue 3, March 2020.
90. https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00021594 vom 01.07.2020.

8. Anhang

8.1. Fragebogen Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit implantierten linksventrikulären Unterstützungssystem

1. Ist Treppensteigen in mäßigem Tempo bis zum 2. Stock möglich?

- Ja, ohne Pause, dabei keine starke Luftnot
- Ja, mit Pause, dabei leichte Luftnot
- Ja, mit Pause, dabei starke Luftnot
- nicht möglich

2. Können Sie Ihren Haushalt selber machen?

- problemlos möglich
- eingeschränkt möglich
- kaum noch möglich
- nicht möglich

3. Können Sie noch Einkaufen gehen / Gartenarbeit erledigen?

- problemlos möglich
- eingeschränkt möglich
- kaum noch möglich
- nicht möglich

4. Wie oft fühlen Sie sich ohne besonderen Grund müde oder abgeschlagen?

- täglich
- fast jeden Tag
- gelegentlich
- selten

5. Wie schätzen Sie generell Ihre Kondition / Belastbarkeit ein, im Vergleich zur letzten Zeit vor der Implantation des Herzunterstützungssystems?

- schlechter
- gleich geblieben
- unwesentlich besser
- leicht verbessert
- deutlich verbessert

8.2. Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Jörg Babin-Ebell danke ich recht herzlich, dass er mir dieses Thema anvertraute und mich in jeder Phase der Durchführung der Studie und bei der Verfassung der Dissertation mit konstruktive Anmerkungen unterstützte.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Professor Anno Diegeler, Direktor der Klinik für Herzchirurgie und Herrn Professor Sebastian Kerber, Ärztlicher Direktor des Rhön Klinikum-Campus Bad Neustadt und Direktor der Klinik für interventionelle Kardiologie und kardiale Bildgebung bedanken, dass sie ein komplexes Studienvorgehen trotz der Einschränkungen durch die Corona-Pandemie erlaubt und mir die Arbeitsressourcen und räumlichen Kapazitäten zur Verfügung gestellt haben. Diesbezüglich möchte ich mich bei meinen Kollegen Herrn Dr. Giorgi Jaschiaschwili und Herrn Dr. Enrique Murillo und auch bei allen anderen beteiligten Kollegen aus der Klinik für Kardiologie für den unermüdlichen Einsatz bei der Durchführung der vorgesehenen Untersuchungen ganz besonderes bedanken.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich den Kollegen von der hauseigenen Abteilung für medizinische Statistik, Herrn Dr. Michael Zacher und Herrn Dr. Tarvo Thamm aussprechen, für ihre fachspezifische Betreuung und für die investierte Zeit und Geduld, mich zu ermutigen und mit mir jeden einzelnen Punkt dieser Arbeit mehrfach zu besprechen und zu verbessern.

Ohne die Zustimmung der LVAD-Patienten, an dieser Studie teilzunehmen, wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Deswegen möchte ich mich bei meinen Patienten für ihr Vertrauen und ihren Mut, sich dem aufwendigen Untersuchungsprotokoll zu unterziehen, herzlichst bedanken.

Unseren LVAD-Koordinatorinnen, Frau Esther Möller und Frau Kathrin Vollert sowie dem Pflegeteam der Abteilung für kardiologische Diagnostik danke ich sehr für ihre fachkompetente Mitwirkung, ihr freundliches Entgegenkommen und ihre Termin-Koordination und Begleitung von Patienten.

8.3. Ehrenwörtliche Erklärung

Diese Arbeit wurde in der Herzchirurgie-Klinik des Rhön Klinikums, Campus Bad Neustadt unter Betreuung von Herr Professor Jörg Babin-Ebell durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte eigenständig durch mich, das Studienprotokoll wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Michael Zacher, Leiter der hauseigenen Abteilung für medizinische Statistik, angefertigt.

Die gesamte Datenerhebung sowohl für die retrospektive Datenanalyse, als auch für den prospektiven Teil der Studie wurde von mir durchgeführt. Die Belastungsuntersuchungen der 55 Teilnehmern des prospektiven Teils der Studie, vorgesehen nach dem Studienprotokoll (dynamische Stress-Echokardiographie und Spiroergometrie) erfolgten durch die Kollegen aus der Klinik für Kardiologie, in meiner Anwesenheit und Begleitung.

Bereits bei der Studienplanung wurde für diese Arbeit eine Beratung in der hauseigenen Abteilung für medizinische Statistik durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich, für die weitere Darstellung und Interpretation der Studienergebnisse wurde ich von Herrn Dr. Michael Zacher und Herrn Dr. Tarvo Thamm im Rahmen folgender Beratungsgespräche betreut.

Ich erkläre mich ehrenwörtlich, dieses Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir im Text angegebenen Quellen verwendet zu haben. Ich versichere, dass ich sämtliche wörtliche oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen und mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand, Atanas Jankulovski

Ort, Datum

Unterschrift Referent, Professor Dr. med. Jörg Babin-Ebell
