

Auswirkungen von kathetergestützten Mitralklappeninterventionen auf den Renal Resistance Index und die Nierenfunktion

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Sophie Helene Hofmann

aus Berlin-Zehlendorf

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Marc Ulrich Becher
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Dieter Lütjohann

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.01.2025

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II – Kardiologie, Angiologie, Pneumologie
und Internistische Intensivmedizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1 Grundlagen zur Mitralklappeninsuffizienz	7
1.1.1 Epidemiologie	7
1.1.2 Pathogenese und Ätiologie	8
1.1.3 Klinik	10
1.1.4 Diagnostik	11
1.1.5 Prognose	13
1.2 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz	14
1.2.1 Konservative Therapieoptionen	14
1.2.2 Operativer Mitralklappenersatz	15
1.2.3 Interventioneller Mitralklappenersatz mittels Mitra-Clip®	16
1.3 Renal Resistance Index	21
1.4 Nierenfunktion und Akutes Nierenversagen	25
1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	29
2. Material und Methoden	31
2.1 Studiendesign und Einschluss von Studienpatient*innen	31
2.2 Verwendete Clipsysteme und Klappenverfahren	31
2.3 Doppler-Duplex-basierter Resistance Index intrarenaler Arterien	32
2.4 Bestimmung der Nierenfunktion anhand von Laborparametern	34
2.5 Erhebung des NYHA-Stadiums	34
2.6 Datenerhebung und Statistische Analyse	35
3. Ergebnisse	38
3.1 Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs	38
3.2 Periinterventionelle Komplikationen	43
3.3 Periinterventioneller Renal Resistance Index	44
3.3.1 Renal Resistance Index und linksventrikuläre Ejektionsfraktion	45

3.3.2	Renal Resistance Index und Dauer des intensivierten Monitorings	46
3.4	Überlebenszeitanalysen	47
3.5	Periinterventionelle Nierenfunktion	50
3.5.1	Postinterventionelles Akutes Nierenversagen	53
3.6	Auswirkungen der Intervention auf das NYHA-Stadium	54
3.6.1	Zusammenhang zwischen NYHA-Stadium und Renal Resistance Index	55
4.	Diskussion	56
4.1	Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse	56
4.2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Diskussion	57
4.2.1	Hämodynamisch-systemische Einflussfaktoren auf den Renal Resistance Index	57
4.2.2	Renal Resistance Index und Gesamtmortalität	61
4.2.3	Renal Resistance Index als Screeningparameter des Akuten Nierenversagens	63
4.2.4	Auswirkungen der Intervention auf die Nierenfunktion	67
4.2.5	Auswirkungen der Intervention auf das NYHA-Stadium	71
4.3	Limitationen und Ausblick	73
5.	Zusammenfassung	75
6.	Abbildungsverzeichnis	77
7.	Tabellenverzeichnis	78
8.	Literaturverzeichnis	79
9.	Danksagung	96

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AKI	Acute Kidney Injury
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BNP	Brain natriuretic peptides
cAVK	Cerebrale Arterielle Verschlusskrankheit
CKD	Chronic Kidney Disease
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
ECHO	Echokardiographie
EF	Ejektionsfraktion
EROA	Effective Regurgitant Orifice Area
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FU	Follow-Up
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzinsuffizienz
HFmrEF	HF mit mäßig reduzierter EF
HFpEF	HF mit erhaltener („preserved“) EF
HFrfEF	HF mit reduzierter EF
ICU/IMC	Intensiv Care Unit/Intermediate Care Unit
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes

KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEDV	Linksventrikulär Enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikulär Endsystolisches Volumen
MI	Mitralklappeninsuffizienz
NTproBNP	N-Terminal Pro Brain natriuretic peptides
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
RF	Regurgitationsfraktion
RRI	Renal Resistance Index
Rvol	Regurgitationsvolumen
sPAP	Systolischer Pulmonalarteriendruck
Tab.	Tabelle
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
VC	Vena Contracta

1. Einleitung

1.1 Grundlagen zur Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappe ist eine der vier menschlichen Herzklappen, die zwischen linkem Atrium und linkem Ventrikel lokalisiert ist. Ihre Funktion als Ventil, die den Blutfluss in nur eine Richtung ermöglicht, kann durch verschiedene Erkrankungen beeinträchtigt sein.

Eine dieser ist die Mitralklappeninsuffizienz (MI), bei der aufgrund akuter oder chronischer Genese eine Schlussunfähigkeit der Segelklappe mit systolischem Rückfluss des Blutes aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof resultiert (Brandt et al., 2012; Enriquez-Sarano et al., 2009; Lang, 2016).

1.1.1 Epidemiologie

Die MI zählt neben der Aortenklappenstenose zu den häufigsten erworbenen Klappenvitien und stellt in den Industrienationen die am meisten verbreitete Erkrankung der Mitralklappe dar (Carlo et al., 2018; Nickenig et al., 2013; Rahimi et al., 2017). Die stärkere mechanische Belastung bei höherem Druck und höheren Druckgradienten erklärt die häufigere Prävalenz von Klappenerkrankungen der linken gegenüber der rechten Herzhälfte (Herold, 2019).

Bei einer weltweiten Prävalenz von ein bis drei Prozent der Gesamtbevölkerung rechnet man damit, dass in Deutschland etwa eine Millionen Menschen an einer therapiebedürftigen MI erkrankt sind. (Herold, 2019; Nickenig et al., 2013; Nkomo et al., 2006; Peters et al., 2022; Xiling et al., 2022). Vermutlich ist die Dunkelziffer noch weit höher, da insbesondere eine leichte MI lange asymptomatisch verläuft und Patient*innen, die initial nicht kardiologisch betreut werden, unterdiagnostiziert bleiben (Brandt et al., 2012; Nickenig et al., 2013; Daniel et al., 2006).

Das Durchschnittsalter von Patient*innen mit therapiebedürftiger MI liegt bei 64 Jahren. Während Herzklappenerkrankungen früher insbesondere rheumatischen Ursprungs waren, sind heute degenerative Erkrankungen führend, was die starke Altersabhängigkeit der Prävalenz mit einem Häufigkeitsgipfel im höheren Lebensalter erklärt (Nkomo et al.,

2006). Dies führt dazu, dass die MI, nicht zuletzt bedingt durch den demographischen Wandel, als eine epidemiologisch und gesundheitsökonomisch relevante Erkrankung im Gesundheitssystem betrachtet werden sollte und aufgrund der hohen Anzahl an Komorbiditäten in dem genannten Patientenkollektiv ein adaptiertes Therapieschema erfordert (Carlo et al., 2018; Jung, 2003; Nickenig et al., 2013).

1.1.2 Pathogenese und Ätiologie

Die MI bezeichnet die Schlussunfähigkeit der Mitralklappe und den daraus resultierenden retrograden Fluss vom linken Ventrikel in den linken Vorhof (Enriquez-Sarano et al., 2009; Herold, 2019; Lang, 2016). Abseits der Pathologie schließen die Segel der Mitralklappe, unterstützt durch Papillarmuskeln und Chordae tendineae, zu Beginn der Systole. Dies erfolgt, sobald durch die myokardiale Kontraktion der linksventrikuläre Druck den Druck im linken Vorhof erreicht und eine Segeladaptation resultiert (Herold, 2019).

Eine Schlussunfähigkeit zwischen beiden Herzräumen bedingt eine Entleerung des sich kontrahierenden linken Ventrikels sowohl nach arteriell, als auch nach atrial, sodass ein Teil des Herzzeitvolumens als Ejektionsfraktion (EF) in die Systemzirkulation gefördert wird, ein anderer Teil jedoch als Regurgitationsvolumen in den linken Vorhof zurückfließt (Herold, 2019). Pathophysiologisch hat dies zwei Folgen: Zum einen, da die Lungenvenen nicht über eigene Klappen verfügen, regurgitiert das Blut über den linken Vorhof in die Lungenvenen und verursacht dort über die Lungenstauung eine reaktive pulmonale Hypertonie mit zunehmender Rechtsherzbelastung und schließlich resultierender Rechtsherzinsuffizienz (DePace et al., 1985). Zum anderen fehlt mit zunehmendem Krankheitsverlauf aufgrund linksventrikulärer Dysfunktion im Rahmen der Volumenbelastung das Regurgitationsvolumen zur Aufrechterhaltung des in den Systemkreislauf ausgeworfenen Herzzeitvolumens (Brandt et al., 2012; Herold, 2019). Beide Pathomechanismen bedingen das unten aufgeführte klinische Bild der MI, sowie die Auswirkungen der Erkrankung auf die Endorganperfusion im Systemkreislauf (Herold, 2019). Unter körperlicher Belastung kann sich durch die Zunahme der MI und eine Verminderung des effektiven Herzzeitvolumens das hämodynamische Gleichgewicht weiter verschlechtern (Rahimi et al., 2017).

Die aus der Volumenbelastung resultierende Dilatation von Vorhof und Ventrikel führt bei schwerer MI zu einem Circulus vitiosus mit zunehmender Anulusdilatation und fortschreitender sekundärer Schlussunfähigkeit (Kretschmer, 2019). Aus der Dilatation resultiert eine verschlechterte Myokardkontraktilität bei Anstieg der systolischen Wandspannung (Kretschmer, 2019). Eine hochgradige MI kann zudem durch die Volumen- und Druckbelastung im linken Atrium mit konsekutiver Dilatation paroxysmales, im weiteren Verlauf auch permanentes Vorhofflimmern bedingen (Kretschmer, 2019).

Zeitlich kann die MI nach ihrem Auftreten in eine akute und in eine chronische Form differenziert werden. Die chronische MI unterteilt man ätiologisch zudem anhand einer primären oder sekundären Genese (Herold, 2019; Nickenig et al., 2013; Vahanian et al., 2022).

Die seltene, akute MI resultiert in der Regel aus einer plötzlichen Destruktion von Klappensegeln oder Klappenapparat, wie sie beispielsweise im Rahmen einer bakteriellen Endokarditis, akuten Myokardischämie, Ruptur der Chordae tendineae, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, Thoraxtrauma oder iatrogenen Schädigung auftreten kann (Hayashi et al., 2020; Nickenig et al., 2013; Watanabe, 2019).

Als primäre MI wird die Unterform beschrieben, bei der subvalvulärer Apparat oder Klappensegel, meist durch Degeneration oder Ischämie, direkt beschädigt sind (Carlo et al., 2018; David et al., 1993; Lang, 2016; Vahanian et al., 2012).

Dahingegen beruht die unzureichende Schlussfähigkeit bei einer sekundären oder auch funktionellen MI auf einer Verlagerung der anatomischen Position des Klappenapparates. Infolge struktureller Veränderungen der linksventrikulären Anatomie bei Erkrankungen des Herzmuskels, wie beispielsweise Kardiomyopathien, und fehlender Dehnbarkeit der Chordae tendineae entsteht eine Maladaptation der intakten Klappensegel (Carlo et al., 2018; Enriquez-Sarano et al., 2009; Herold, 2019; Nickenig et al., 2013; Vahanian et al., 2022).

Mit der Zeit kann es jedoch auch bei einer sekundären MI zu einer Schädigung des Klappenapparats kommen und eine gemischte Ätiologie resultieren (Nickenig et al., 2013).

Beispielhafte Ursachen für eine primäre und sekundäre MI zeigt Tabelle (Tab.) 1 (Brandt et al., 2012; Herold, 2019; Nickenig et al., 2013; Vahanian et al., 2022).

Tab. 1: Ursachen und Mechanismen der Mitralklappeninsuffizienz. Typ I = exzessive Segelbewegung, Typ II = restriktive Segelbewegung, SLE = systemischer Lupus erythematodes; modifiziert nach Nickenig und Mohr et al., 2013.

	Primäre Genese		Sekundäre Genese
	Typ I	Typ II	-
Nichtischämisch	degenerativ	rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis	Iatrogen (Radiatio, Medikamente)	Myokarditis
	Traumatisch (Ruptur Chordae tendineae)	Inflammatorisch (SLE, Endomyokardfibrose)	andere
	rheumatisch (akut)	Eosinophile Endokarditis	-
Ischämisch	Papillarmuskelruptur	-	Funktionelle Ischämie

1.1.3 Klinik

Die Symptomatik einer MI resultiert aus dem reduzierten effektiven Herzzeitvolumen im Systemkreislauf und der pulmonalen Hypertonie (DePace et al., 1985; Herold, 2019; Nickenig et al., 2013).

Eine chronische MI kann durch die langsame Entwicklung mit korrespondierenden Adaptationsmechanismen über mehrere Jahre asymptomatisch bleiben. (Kretschmer, 2019) Erst nach einer Latenzphase entstehen bei linksventrikulärer Dekompensation Beschwerden wie Belastungsdyspnoe, Palpitationen, Angina pectoris, periphere Ödeme, Müdigkeit, Asthma cardiale und Hämoptoen (Brandt et al., 2012; Herold, 2019; Nickenig et al., 2013). Als Folge der Drucksteigerung im linken Vorhof kann es zur Entwicklung von Vorhofflimmern und der Gefahr von Thrombenbildung mit arteriellen Embolien kommen (DePace et al., 1985).

Durch die mit zunehmendem Krankheitsverlauf auftretende Rechtsherzinsuffizienz sind auch Folgeerkrankungen wie Stauungsleber mit Hepatomegalie, Stauungsniere mit eingeschränkter Nierenfunktion, Proteinurie, Aszites und peripheren Ödemen möglich (Herold, 2019).

Des Weiteren sind als Folgen des reduzierten Herzzeitvolumens die typischen Zeichen einer linksventrikulären Herzinsuffizienz, Leistungsminderung, Palpitationen und eine periphere Zyanose mit Facies mitralis häufig. (Herold, 2019; O'Rourke und Crawford, 1984).

Eine akute MI entspricht in ihrer Symptomatik der einer akuten linksventrikulären Insuffizienz (Acar, 1995). Als Komplikationen, insbesondere bei akuter Genese, sind kardiale Dekompensation mit Lungenödem bis hin zum kardiogenen Schock zu beachten (DePace et al., 1985; Herold, 2019).

1.1.4 Diagnostik

Die Basisdiagnostik besteht aus einer ausführlichen Anamnese mit Erhebung des definierten Stadiums der New York Heart Association (NYHA) und gründlicher klinischer Untersuchung inkl. Auskultation (Brandt et al., 2012; Nickenig et al., 2013).

Ein EKG kann lediglich unspezifische Veränderungen zeigen, jedoch für die Diagnose von Herzrhythmusstörungen hilfreich sein (Brandt et al., 2012).

Erhärtet sich der Verdacht einer MI, wird eine transthorakale und ggf. transösophageale Echokardiographie als wichtigste diagnostische Maßnahme durchgeführt (Kretschmer, 2019; Nickenig et al., 2013). Sie ermöglicht unter anderem, Ursachen und Ausmaß der MI anhand von Farbdoppler, Regurgitationsvolumen und Messung von Vorhof- und Ventrikelvolumen zu identifizieren sowie die linksventrikuläre Funktion abzuschätzen (Hall et al., 1997; Herold, 2019; Grayburn, 2008).

Die Einteilung der MI kann mittels Echokardiographie oder Herzkatheteruntersuchung in bis zu vier Schweregrade erfolgen (Buck et al., 2006). Etabliert hat sich hier die Einteilung des Schweregrads anhand mehrerer qualitativer und quantitativer echokardiographischer

Kriterien, wie Jetgröße, Jetrichtung, Vena contracta, Proximal Isovelocity Surface Area (PISA) und Effective Regurgitant Orifice Area (EROA), Regurgitationsvolumen und Vorhofgröße (Buck et al., 2006; Hall et al., 1997; Grayburn, 2008). Die quantitativen Merkmale zur Schweregradeinteilung der MI zeigt Tab. 2 (Baldus et al., 2022; Nickenig et al., 2013).

Tab. 2: Quantitative Parameter zur echokardiographischen Schweregradeinteilung. EROA = Effective Regurgitant Orifice Area, RF = Regurgitationsfraktion, Rvol = Regurgitationsvolumen, VC = Vena Contracta.

	<i>Geringgradig (I)</i>	<i>Mittelgradig (II)</i>	<i>Hochgradig (III + IV)</i>
EROA [cm ²]	< 0,2	0,2 – 0,39	≥ 0,4
RF [%]	< 30	30 - 49	≥ 50
Rvol [ml]	< 30	30 - 59	≥ 60
VC [cm]	< 0,3	0,3 – 0,69	≥ 0,7

Die ergänzende Herzkatheteruntersuchung dient dem Ausschluss einer behandlungsbedürftigen Koronaren Herzerkrankung (KHK) sowie der Quantifizierung einer pulmonalen Hypertonie, des pulmonalen Gefäßwiderstands und der Druckverhältnisse (Nickenig et al., 2013).

Weitere fakultative Untersuchungen sind die Computer- und Magnetresonanztomographie sowie verschiedene Belastungstests wie die Stressechokardiographie, um im Einzelfall weitere Informationen über das Ausmaß der Erkrankung zu eruieren. Dies ist insb. bei einer Diskrepanz zwischen Symptomen und dem Schweregrad der MI relevant, um eine latente MI zu demaskieren oder bei inkonsistenten Ergebnissen in der Echokardiographie (Daniel et al., 2006; Kretschmer, 2019; Nickenig et al., 2013; Nishimura et al., 2014; Vahanian et al., 2022).

Da die MI bei Volumenbelastung und Dilatation mit einer neurohormonalen Aktivierung assoziiert ist, sollte neben der Basis-Labordiagnostik auch die Bestimmung der Spiegel von Brain natriuretic peptides (BNP) oder N-Terminal Pro Brain natriuretic peptides (NTproBNP) erfolgen, um Herzinsuffizienz und Prognose besser einschätzen und den Verlauf verfolgen zu können (Nickenig et al., 2013). Ein niedriger BNP-Plasmaspiegel

zeigt einen hohen negativ prädiktiven Wert und kann zur Verlaufskontrolle asymptomatischer Patient*innen unterstützend sein (Baldus et al., 2022; Baumgartner et al., 2018; Vahanian et al., 2022).

1.1.5 Prognose

Die Prognose der Erkrankung ist abhängig von der Ätiologie und den durchgeführten Therapiemaßnahmen (Nickenig et al., 2013). Entscheidende prognostische Faktoren sind Alter, Komorbiditäten, Schwere der klinischen Symptomatik und der MI, linksventrikuläre Pumpfunktion und Diameter, pulmonale Hypertonie, das Vorhandensein von Vorhofflimmern sowie eine ausgeprägte neurohormonale Aktivierung (Nickenig et al., 2013). Eine verminderte Kontraktilität des linken Ventrikels, unabhängig vom Schweregrad der MI, bedingt eine schlechtere Prognose sowie die Gefahr des Therapieversagens (Herold, 2019; Brandt et al., 2012).

Die Wahrscheinlichkeit von Patient*innen mit hochgradiger MI an kardialen Ereignissen wie kardialer Dekompensation, Herzinsuffizienz oder lebensbedrohlichen Arrhythmien zu versterben liegt bei bis zu zehn Prozent (Nickenig et al., 2013). Und auch bei moderater MI beträgt die Mortalität noch ca. drei Prozent (Nickenig et al., 2013). Ebenso zeigen asymptomatische Patient*innen mit hochgradiger MI eine erhöhte Komplikationsrate und ein doppelt so hohes Risiko für den plötzlichen Herztod im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Asymptomatische Patient*innen mit erhaltener linksventrikulärer Kontraktilität ohne weitere kardiale Veränderungen oder Risikofaktoren zeigen die beste Prognose. Alle weiteren Symptome oder komplizierende Faktoren erhöhen die Mortalität deutlich (Kretschmer, 2019; Nickenig et al., 2013). Das Zehn-Jahres-Überleben liegt bei Patient*innen im NYHA-Stadium III und IV, auch bei intermittierenden Symptomen und unter optimaler medikamentöser Therapie, bei 50% (Brandt et al., 2012).

1.2 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Indikation zur Therapie einer MI sollte interdisziplinär gestellt und geplant werden, wobei grundsätzlich fünf Therapieoptionen zur Verfügung stehen (Vahanian et al., 2022). Neben einer Watch-and-Wait-Strategie sowie einer medikamentösen Behandlung, kommen auch herzchirurgische Klappenrekonstruktionen, der operative Klappenersatz und perkutane Verfahren zum Einsatz (Vahanian et al., 2022; Xiling et al., 2022). Die aktuellen, speziellen Therapieempfehlungen unterscheiden sich zum Teil für die primäre oder sekundäre Genese (Vahanian et al., 2022).

Es ist empfohlen, sowohl operative als auch interventionelle Eingriffe an spezialisierten Zentren durchzuführen, die über eine ausreichende und interdisziplinäre Expertise der Mitralklappentherapien verfügen, sodass Patient*innen auch langfristig im Rahmen eines adäquaten Nachsorgeprogrammes angebunden und beobachtet werden, um im Verlauf auftretende Komplikationen zu erkennen und leitliniengerecht zu therapieren (Nickenig et al., 2013).

1.2.1 Konservative Therapieoptionen

Das konservative Therapieregime entspricht den Leitlinienempfehlungen der pharmakologischen oder apparativen Herzinsuffizienztherapie, bei der Patient*innen medikamentös mit Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI) oder ACE-Hemmern, β -Blockern, SGLT-2-Inhibitoren und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten behandelt werden sollten (Baldus et al., 2022; McDonagh et al., 2021; Nickenig et al., 2013). Bei einer sekundären Genese sollte eine optimale medikamentöse Therapie den ersten Schritt in der Behandlung darstellen (Xiling et al., 2022). Tanaka et al. (2022) konnte zeigen, dass Patient*innen mit sekundärer MI unter leitliniengerechter Herzinsuffizienztherapie eine niedrigere Mortalität aufwiesen als ihre Vergleichsgruppe ohne entsprechende Medikation.

Sollte zusätzlich Vorhofflimmern auftreten, wird eine entsprechende Therapie inkl. Antikoagulation und Frequenz- bzw. Rhythmuskontrolle empfohlen.

Patient*innen mit akuter MI können zudem mit Nitraten, Diuretika und Natriumnitroprussid behandelt werden, um Füllungsdruck und Regurgitationsvolumen zu reduzieren (Vahanian et al., 2022).

Insbesondere bei sekundärer MI sollte vor Erwägung weiterer Therapieoptionen die medikamentöse Therapie entsprechend der Leitlinie ausgereizt sein, ohne jedoch die operative oder interventionelle Therapie zu verzögern, mit dem Hintergrund, eine Verschlechterung der kardialen Funktion und ein Remodeling des Herzens zu verhindern (Herold, 2019; Nickenig et al., 2013; Vahanian et al., 2022).

1.2.2 Operativer Mitralklappenersatz

Bei symptomatischen Patient*innen mit hochgradiger primärer MI gilt ein operatives, klappenerhaltendes Vorgehen als Methode der Wahl, wenn Operabilität gegeben und ein hohes Risiko ausgeschlossen sind (Nickenig et al., 2013; Vahanian et al., 2022). Auch bei asymptomatischen Patient*innen kann eine Operation bei Vorhandensein spezieller Kriterien empfohlen werden. Insbesondere aber bei akuter MI, z.B. durch Abriss eines Papillarmuskels, ist eine chirurgische Therapie zu bevorzugen (Russo et al., 2008; Vahanian et al., 2022).

Als operative Therapie wird eine Mitralklappenrekonstruktion präferiert, da sie mit einer geringeren Mortalität, besserer LV-Funktion und einer geringeren Langzeitmorbidity assoziiert ist (Lee et al., 1997). Zweitrangig ist der operative Mitralklappenersatz mit mechanischer oder biologischer Prothese, ggf. auch in minimalinvasivem Vorgehen (Brandt et al., 2013; Herold, 2019; Nickenig et al., 2013).

Dem Nutzen gegenüberstehend muss das perioperative Risiko abgewogen werden, das vor allem durch ein höheres Lebensalter, Vorhofflimmern, eine reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion, pulmonale Hypertonie und die Rekonstruierbarkeit der Herzklappe bestimmt wird (Nickenig et al., 2013). Zu beachten ist, dass Patient*innen mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion dahingehend zwar ein erhöhtes operatives Risiko haben, jedoch im Vergleich zur konservativ-medikamentösen Therapie auch am stärksten von einem operativen Eingriff profitieren können (Nickenig et al., 2013).

Bei sekundärer MI wird die Operationsindikation unter verschiedenen Aspekten diskutiert und aufgrund der Komorbiditäten und nicht direkten Schädigung des Klappenapparates oftmals sehr zurückhaltend gestellt. Bei begleitend geplanter aortokoronarer Bypassoperation oder als symptomatische Therapie bei noch nicht hochgradig reduzierter LV-Funktion kann sie nach derzeitigem Kenntnisstand empfohlen werden (Bonow et al., 2008; Herold, 2019; Vahanian et al., 2022).

1.2.3 Interventioneller Mitralklappenersatz mittels Mitra-Clip®

Zu Beginn der 1990er Jahre wurde ein neues chirurgisches Verfahren zur operativen Korrektur von Mitralklappeninsuffizienzen beschrieben, bei der die beiden Mitralklappensegel durch eine Naht im Zentrum fixiert und somit eine Mitralklappe mit zwei kleineren Öffnungen geschaffen wurde (Alfieri et al., 2001). Mit diesem Verfahren konnte die MI erheblich reduziert werden, ohne dass ein relevanter Funktionsverlust resultierte (Privitera et al., 2002). Die Einfachheit und der Erfolg dieses Verfahrens führten zur Entwicklung einer kathetergestützten Therapieoption, bei der anstelle einer chirurgischen Naht interventionell ein Clip implantiert wird. Im Jahr 2005 konnte von der ersten Anwendung dieses neuen Systems, beispielhaft an Abbildung (Abb.) 1 gezeigt, berichtet werden (Feldman et al., 2005).



Abb. 1: Ein beispielhaftes Clipsystem zur Mitralklappenintervention; übernommen nach freundlicher Genehmigung von Abbott: MitraClip® Abbott, Abbott 'A', and MitraClip™ are trademarks of Abbott or its related companies. Reproduced with permission of Abbott, © 2024. All rights reserved.

Die Entwicklung setzte sich fort, indem in den letzten Jahren zahlreiche katheterbasierte Interventionssysteme zur Behandlung der MI entwickelt wurden. Verschiedene Variationen und Generationen an Implantationssystemen ermöglichen eine Anpassung an die individuelle Anatomie der Patient*innen und Pathogenese der Erkrankung. Weitere Systeme werden aktuell in Studien untersucht (Ooms und van Mieghem, 2021; Qintar und Chhatriwalla, 2020; Xiling et al., 2022).

Abb. 2 zeigt die Implantation am Beispiel des MitraClips® nach dem „edge-to-edge“-Verfahren. Über einen femoralen transvenösen Zugang und eine anschließende transseptale Punktion wird das Interventionssystem in Mitralklappenposition geführt und unter Kontrolle transösophagealer Echokardiographie positioniert (Qintar und Chhatriwalla, 2020). Dabei kann eine Adaptation der Klappensegel durch Implantation eines oder mehrerer Clips erfolgen, die anteriores und posteriores Mitralklappensegel zentral zusammenführen und einen zweiseitigen Blutfluss ermöglichen (Brandt et. al., 2013; Chakravarty et al., 2020; Ooms und van Mieghem, 2021; Puls et al., 2020; Xiling et al., 2022). Ein weiterer Mechanismus ist der Einsatz eines Rings in den Koronarsinus mit Raffung des Klappenhalteapparats.

In den meisten Fällen wird die MI nicht vollständig beseitigt, sondern auf einen leichten bis mäßigen Wert reduziert, was für ein gutes klinisches Ergebnis ausreichend sein kann (Qintar und Chhatriwalla, 2020). Die Entstehung einer geringen Klappenstenose durch Verringerung der Mitralklappenöffnungsfläche, gemessen am mittleren transvalvulären Druckgradienten, wird dabei in Kauf genommen (Biaggi et al., 2013; Qintar und Chhatriwalla, 2020; Raghunathan et al., 2020; Schnitzler et al., 2021).

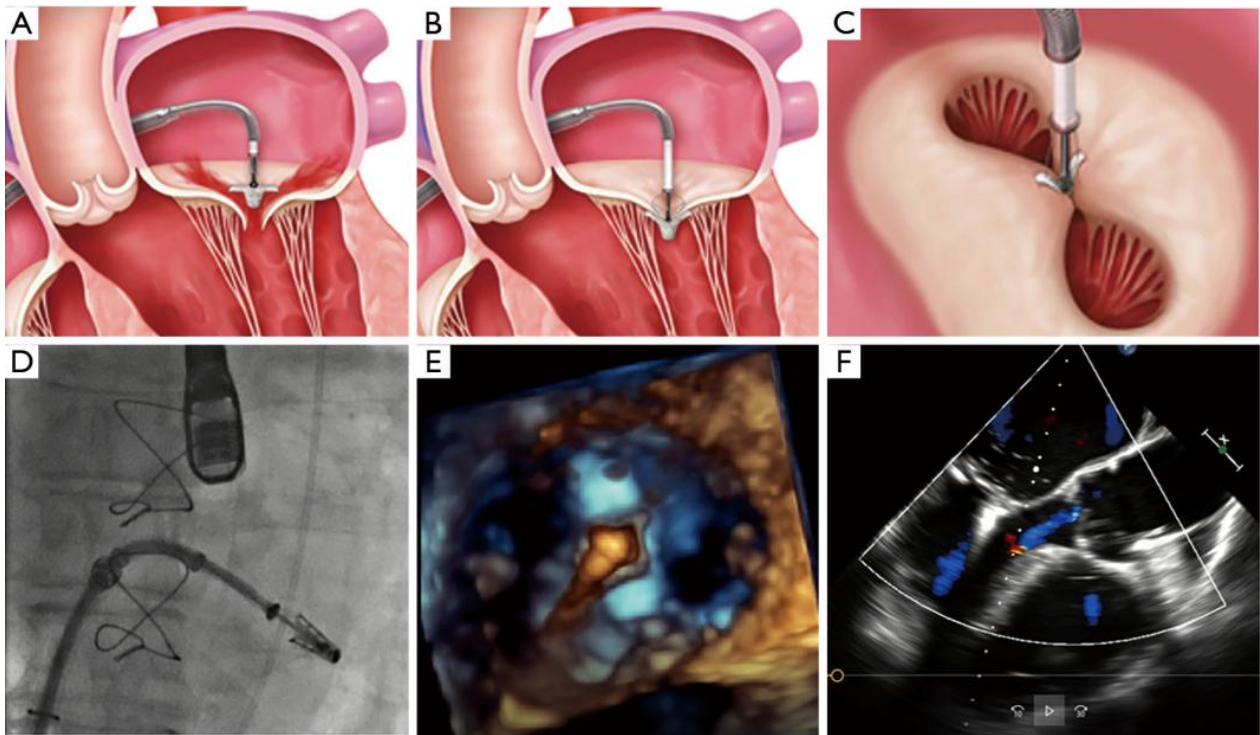


Abb. 2: Kathetergestützte Mitralklappenintervention am Beispiel des MitraClips® (A) Clipsystem im linken Vorhof nach Septumperforation (B) Positionierung des Clips (C) geteilte Öffnungsfläche nach Clip-Implantation (D) Radiologische Position des Clips (E) 3D-Echokardiographie zur Lagekontrolle (F) Echokardiographie nach erfolgreicher Implantation. Übernommen von Walther et al., Interventionelle Mitralklappen-Therapien, Der Klinikarzt 2017; 46(04): 146-152, DOI: 10.1055/s-0043-105910. Nach freundlicher Genehmigung von ©Thieme; alle Rechte bleiben ©Thieme vorbehalten.

Im letzten Jahrzehnt haben weitere Interventionssysteme Einzug gehalten, die insbesondere dann verwendet werden, wenn die Anatomie keine Clip-Implantation erlaubt (Xiling et al., 2022). Dies kann z.B. bei starker Klappenverkalkung, kombiniertem Vitium oder kleiner Klappenöffnungsfläche der Fall sein (Enta und Nakamura, 2021). Interventionelle Klappenprothesen (TMVR) können transseptal, transatrial oder transapikal implantiert werden (Beller et al., 2018; Enta und Nakamura, 2021). Die Erfolgsraten hinsichtlich Regurgitationsvolumen und Lebensqualität scheinen trotz erhöhtem Risiko an lebensbedrohlichen Blutungen und Thromboembolien vielversprechend (Aoun et al., 2021; Lisko et al., 2020; Muller et al., 2021). Es konnte sogar ein reverses Remodeling mit Verringerung des linksventrikulären Volumens nachgewiesen werden (Muller et al., 2021).

Weitere angewandte Verfahren sind eine indirekte Anuloplastie mit Verkürzung des Mitralanulus durch die Implantation eines Systems in den Koronarsinus, außerdem bei primärer MI die Implantation künstlicher Sehnenfäden (Xiling et al., 2022).

Die klinischen Erfahrungen aus den letzten Jahren führten dazu, dass sich die interventionelle Behandlung von Hochrisikopatient*innen mit sekundärer MI als Therapieansatz etablieren konnte (Nickenig et al., 2013). Insbesondere bei hochgradiger, sekundärer MI, die trotz medikamentöser, leitliniengerechter Therapie symptomatisch bleibt, wird eine Mitralkappenintervention empfohlen (Vahanian et al., 2022). Bei einem Großteil der Patient*innen gelingt so eine Reduktion des MI-Grades auf unter II. 70% der Patient*innen zeigen postinterventionell klinisch sogar ein NYHA-Stadium I oder II (Nickenig et al., 2013; Schnitzler et al., 2021). Nickenig und Mohr et al. (2013) zeigten auch, dass Patient*innen hämodynamisch von einer interventionellen Korrektur profitieren können und dass ein relevanter Überlebensvorteil gegenüber Patient*innen besteht, die keine Intervention erhalten haben.

Die EVEREST-II-Studie zeigte, dass das interventionelle Vorgehen mit dem MitraClip®-System die Klappeninsuffizienz zwar weniger reduziert als ein operatives Vorgehen, jedoch mit einer höheren Sicherheit und ähnlichen Ergebnissen im klinischen Outcome verbunden war. Insbesondere die Daten des Follow-Ups (FU) nach fünf Jahren zeigten hier keinen Unterschied in der Sterblichkeit und eine vergleichbare Reduktion des NYHA-Stadiums (Feldman et al., 2011, 2015). Im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie zeigt die kathetergestützte Mitralkappenreparatur bei selektiv ausgewähltem Patientenkollektiv eine geringere herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung und eine niedrigere Gesamtmortalität (Stone et al., 2018; Xiling et al., 2022).

Auch bei schwer symptomatischer, hochgradiger, primärer MI sollte dieses Verfahren im interdisziplinären Team in Betracht gezogen werden, wenn Patient*innen z.B. aufgrund einer deutlich eingeschränkten LV-Funktion, ausgeprägter Komorbiditäten oder hohem Lebensalter als inoperabel eingeschätzt werden (Nickenig et al., 2013; Vahanian et al., 2022). Bei günstiger Anatomie für dieses Verfahren können ebenso positive Effekte durch die Intervention erwartet werden, selbst wenn die operative Klappenrekonstruktion bei dieser Ätiologie im Vordergrund steht (Nickenig et al., 2013; Qintar und Chhatriwalla, 2020).

Da die Rate an unerwünschten Ereignissen insgesamt gering ist, hat sich die interventionelle Therapie als sicheres Verfahren mit im Vergleich zur operativen Reparatur niedrigeren Nebenwirkungsrate erwiesen. Nichtsdestotrotz bleiben Komplikationen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Schnitzler et al., 2021). Zu den häufigsten Komplikationen der interventionellen Mitralklappenreparatur zählen Blutungen, eine verfahrensbedingte Mitralklappenstenose, strukturelle Defekte oder eine Ablösung des Clip-Device, Verletzung der Segelklappen, ein postprozeduraler Schlaganfall, Myokardinfarkt, Thromboembolien und ein persistierender iatrogener Vorhofseptumdefekt mit bisher unbekannten klinischen Auswirkungen (Schnitzler et al., 2021). Obwohl bei diesen Verfahren im Vergleich zu anderen strukturellen Herzinterventionen kein Kontrastmittel benötigt wird, liegt die Wahrscheinlichkeit einer akuten Nierenschädigung bei bis zu 18% und gilt als Risikofaktor für die Ein-Jahres-Mortalität (Schnitzler et al., 2021). Ein Rezidiv der Mitralklappenintervention nach initial erfolgreicher Reduktion wurde bei bis zu 22% der Patient*innen im Ein-Jahres-FU beobachtet (Ooms und van Mieghem, 2021). Bei einer Ischämie als Grundlage der MI sollte zur Therapie zudem eine koronare Revaskularisierung in Betracht gezogen werden, sowie bei entsprechender Indikation eine Devicetherapie mit Defibrillatoren oder Resynchronisationssystemen erfolgen (McDonagh et al., 2021; Nickenig et al., 2013).

Zusammenfassend stellt die kathetergestützte Mitralklappenintervention, insbesondere bei älteren Patient*innen mit ausgeprägtem Risikoprofil, eine gute Alternative zur alleinigen medikamentösen oder operativen Therapie dar, sodass die Evidenz nach sorgfältiger Evaluation der Patientengruppe für den Einsatz der katheterinterventionellen Verfahren spricht (Nickenig et al., 2013; Qintar und Chhatriwalla, 2020). Die Entwicklung der interventionellen Therapie wird sich fortsetzen, sodass in den nächsten Jahrzehnten neue kathetergestützte Konzepte zur Mitralklappenreparatur sowie eine Kombination dieser zu erwarten sind, um das Outcome der Patient*innen und das klinische Gesamtergebnis weiter zu verbessern (Ooms und van Mieghem, 2021). Künftige Studien werden weitere Fragen zur Patientenauswahl, Langzeitergebnissen, Relevanz der residuellen MI und postprozeduralen Stenosekomponente beantworten (Xiling et al., 2022).

1.3 Renal Resistance Index

Die Weiterentwicklung der Ultraschalldiagnostik, die technischen Fortschritte in der Dopplerduplex-basierten Sonographie und die zunehmende Digitalisierung ermöglichen eine schnelle, einfache und nicht-invasive Beurteilung der renalen Morphologie und Hämodynamik (Mulè et al., 2015). Ein in den letzten Jahren zunehmend verwendeter und in den Fokus von Studien gerückter sonographischer Parameter ist der renale Widerstandsindex (Mulè et al., 2015).

Der Renal Resistance Index (RRI) kann nicht-invasiv mittels Doppler-Duplex-basierter Sonographie in den segmentalen oder interlobaren Arterien gemessen werden und errechnet sich aus der Differenz der systolischen und der enddiastolischen Spitzengeschwindigkeit des Blutes geteilt durch die systolische Spitzengeschwindigkeit (Boddi et al., 2015; Di Nicolò und Granata, 2017; Mulè et al., 2015). Damit stellt er die prozentuale Verringerung des enddiastolischen Blutflusses in den Nierengefäßen im Verhältnis zum maximalen systolischen Blutfluss dar (Adenauer, 2014; Di Nicolò und Granata, 2019; Stefan et al., 2014):

$$\text{RRI} = \frac{(\text{max. systolische Dopplergeschwindigkeit} - \text{enddiastolische Dopplergeschwindigkeit})}{\text{max. systolische Dopplergeschwindigkeit}}$$

Umso mehr sich der RRI also dem Wert eins nähert, desto geringer ist der diastolische im Vergleich zum systolischen Blutfluss (Adenauer, 2014; Radermacher et al., 2002). Dadurch, dass etwaige Messungenauigkeiten aufgrund von Abweichungen im Insonationswinkel gleichermaßen auf Zähler und Nenner der Formel fallen und sich gegenseitig ausgleichen, bleibt die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit erhalten (Di Nicolò und Granata, 2019).

Als der RRI, der initial zur Quantifizierung von Veränderungen des renalen Blutflusses bei Nierenerkrankungen entwickelt worden war, in den 1950er Jahren erstmals in Studien untersucht wurde, beruhte seine Namensgebung auf der pathophysiologischen Annahme,

dass er den Gefäßwiderstand der Nierenarterien widerspiegelt (Mulè et al., 2015; Tublin et al., 2003). Mit der Zeit und weiteren Studien wurde dieser Grundgedanke jedoch weitestgehend widerlegt. Der derzeitige Kenntnisstand deutet drauf hin, dass der RRI als Ergebnis aus einer komplexen Interaktion zwischen renalen und extrarenalen Faktoren resultiert und der Gefäßwiderstand nur einen dieser Faktoren darstellt (Cauwenberghs und Kuznetsova, 2016; O'Neill, 2014).

Zu den renalen Determinanten des RRI werden neben dem renalen Gefäßwiderstand auch die vaskuläre Compliance, sowie der interstitielle und venöse Druck gezählt. Extrarenal zeigt sich ein Einfluss durch die Herzfrequenz, bedingt durch Veränderungen der diastolischen Dauer und der enddiastolischen Geschwindigkeit, zudem ein Einfluss der Aortensteifigkeit und des Pulsdrucks (Bigé et al., 2012; Boddi et al., 2015; Cauwenberghs und Kuznetsova, 2016; Di Nicolò und Granata, 2017; O'Neill, 2014; Radermacher et al., 2002; Tublin et al., 2003). Eine Nierenarterienstenose scheint nach aktuellem Wissensstand keinen Einfluss auf den RRI zu haben (Sawchuk et al., 2022).

Extrarenal scheinen insbesondere kardial-hämodynamische Faktoren relevante Einflussgrößen des RRI zu sein. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem RRI, der systolischen linksventrikulären EF und dem renalen Blutfluss gezeigt werden, was auch erklären könnte, warum Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankungen höhere RRI-Werte vorweisen als die gesunde Vergleichsgruppe (Andrew et al., 2018; Di Nicolò und Granata, 2019; Ennezat et al., 2011; Iacoviello et al., 2016; Kuznetsova et al., 2015).

Allerdings dürfen renale und extrarenale Faktoren nicht nur streng unabhängig voneinander betrachtet werden. Bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz führt beispielsweise die neurohormonale Hyperaktivität aufgrund der verminderten Nierenperfusion zu einem erhöhten intrarenalen Gefäßwiderstand und so zu hohen RRI-Werten, die das Fortschreiten der Herzinsuffizienz voraussagen können (Ciccone et al., 2014; Ennezat et al., 2011; Iacoviello et al., 2016). Hinzu kommt zudem die systemisch venöse Stauung infolge der verminderten Herzleistung mit nachfolgender Erhöhung des renalen Venendrucks und Nierenfunktionsstörungen (Di Nicolò und Granata, 2017).

Des Weiteren scheint ein hoher RRI mit folgenden patientenspezifischen Charakteristika und allgemeinen Merkmalen assoziiert zu sein: hohes Patientenalter, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, erhöhter systolischer Blutdruck, Akutes Nierenversagen, erniedrigte Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Proteinurie und erhöhte Kreatinin-Serumspiegel (Krumme et al., 1997; Lerolle et al., 2006; Radermacher et al., 2002).

Doch nicht nur die Meinungen zu Aussage und Pathophysiologie des RRI differieren stark, auch die Angaben zu Grenzwerten und Normbereichen sind sehr unterschiedlich. Zahlreiche Autoren verwenden einen Grenzwert von $\geq 0,7$, um sonographische Werte als pathologisch zu kennzeichnen (Boddi et al., 2015; Tedesco et al., 2007; Tublin et al., 2003). Aber auch hier ist in Studien eine Spannbreite von 0,65 bis 0,8 zu finden (Bigé et al., 2012; Bossard et al., 2011; Iacoviello et al., 2016; Toledo et al., 2015; Vo und Boodhwani, 2018).

Trotz allen Unklarheiten wurde der RRI im Zusammenhang mit unterschiedlichsten Erkrankungen untersucht, nicht zuletzt, da er als Biomarker durch seine einfache Anwendung und Verfügbarkeit, kostengünstige und nicht-invasive Erhebung, sowie Reproduzierbarkeit außerordentlich geeignet erscheint (Tedesco et al., 2007; Tublin et al., 2003; Vo und Boodhwani, 2018). Dahinter steckte die Intention, einen neuen Biomarker zu finden, da etablierte Messgrößen, wie Nierendiameter, Breite der Kortikalis und Echogenität bei der Beurteilung von Nierenerkrankungen in Differentialdiagnostik und Therapiemanagement oft nur bedingt hilfreich sind (Tublin et al., 2003).

Tab. 3 zeigt zusammengefasst die große Bandbreite der verschiedenen durch den RRI vorherzusagenden renalen und klinischen Ereignisse, wobei eher systemische als renale Determinanten die prädiktive Rolle des RRI zu unterstützen scheinen (Adenauer, 2014; Boddi et al., 2015; Di Nicolò und Granata, 2019).

Tab. 3: Der Renal Resistance Index (RRI) als prädiktiver Wert. Gezeigt sind beispielhafte Studien, die den RRI als prädiktiven Parameter für bestimmte Ereignisse ermittelt haben. AKI = Acute Kidney Injury, CKD = Chronic Kidney Disease.

<i>RRI ist prädiktiv für:</i>	<i>Studie</i>
➤ Gesamtmortalität	Toledo et al., 2015
➤ kardiovaskuläre Ereignisse	Toledo et al., 2015
➤ Fortschreiten der Herzinsuffizienz	Ciccone et al., 2014
➤ Schweregrad intrarenaler Schädigungen	Radermacher et al., 2002
➤ Entwicklung eines AKI allgemein	Schnell und Darmon, 2012
➤ Entwicklung eines AKI im septischen Schock	Bossard et al., 2011
➤ Entwicklung eines AKI nach Herzchirurgie	Bossard et al., 2011
➤ Entwicklung einer CKD bei bestehendem AKI	Darmon et al., 2011
➤ Progression einer Nierenerkrankung	Parolini et al., 2009
➤ renale Verschlechterung nach Koronarangiographie	Barone et al., 2023
➤ Dialysepflichtigkeit	Radermacher et al., 2002
➤ Entwicklung einer diabetischen Nephropathie	Youssef et al., 2012
➤ Erfolg nach Nierentransplantation	Rifkin et al., 1987
➤ okkulte Blutungen nach Polytrauma	Corradi et al., 2011

Zum Teil wird gefordert, den RRI routinemäßig in den Point-of-Care-Ultraschallprotokollen einzusetzen, da er in vielen klinischen Situationen wertvolle Informationen über Nieren und andere Organe liefern kann (Di Nicolò und Granata, 2019). Leider ist die genaue klinische Bedeutung weiterhin nicht vollständig bekannt und beruht vermutlich auf dem unzureichenden Wissen um die zahlreichen Einflussfaktoren (Di Nicolò und Granata, 2017; Mulè et al., 2015; Tublin et al., 2003). Es bleibt unklar, wofür der RRI steht und warum genau ein hoher gemessener Wert allgemein mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Toledo et al., 2015).

Bei sehr variablen Studienergebnissen und einem unvollständigen Wissen über alle renalen und extra-renalen, pathophysiologischen Determinanten bleibt die Anwendung

umstritten und der gemeinsame Konsens nahezu aller Studien, dass die renale Hämodynamik weiter untersucht werden muss, um das Outcome von bestimmten Patientengruppen durch geeignete Diagnostik, Therapieverfahren und Präventionsmaßnahmen verbessern zu können (Bigé et al., 2012; Boddi et al., 2015; Chen et al., 2014; Dewitte et al., 2012; Tublin et al., 2003)

1.4 Nierenfunktion und Akutes Nierenversagen

Die Aufgaben der Nieren sind zahlreich und umfassen neben der Ausscheidung von Stoffwechselabbauprodukten und Toxinen auch die Regulation des Volumenstatus, der Serumosmolarität, des pH-Werts sowie die Produktion von Hormonen (Gounden et al., 2022).

Akute und chronische Schädigungen der Nieren sind häufig und bleiben oft lange Zeit unerkannt, da sie initial oft asymptomatisch verlaufen (Girndt et al., 2016). Nur wenige Betroffene wissen von der Erkrankung und befinden sich in ärztlicher Betreuung (Girndt et al., 2016). Das große Problem liegt darin, dass unterdiagnostizierte Nierenerkrankungen eine hohe Progressionsrate zeigen und bereits in frühen Stadien eine höhere kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität besteht (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (Dgfn) et al., 2021). Nicht zuletzt entstehen hohe Kosten und Einschränkungen der Lebensqualität in der Behandlung einer terminalen Niereninsuffizienz, sodass es gilt, diese frühzeitig zu verhindern.

Eine Einschätzung der Nierenfunktion ist sowohl zur Diagnose und Verlaufskontrolle für Patient*innen mit chronischen Nierenerkrankungen relevant, als auch für Patient*innen in Risikosituationen, im Hinblick auf die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung durch medizinische Interventionen (Gounden et al., 2022). Aufgrund der komplexen Pathophysiologie empfehlen die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie explizit die routinemäßige Bestimmung der Nierenfunktion bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz (Iacoviello et al., 2016; Dgfn et al., 2021).

Neben der Sonographie von Nieren und ableitenden Harnwegen inkl. Doppler-Duplex-Sonographie sind mehrere klinische Labordiagnostika verfügbar, die zur Untersuchung

und Beurteilung der Nierenfunktion verwendet werden können (Gounden et al., 2022; Meola et al., 2016). Am häufigsten verwendet werden dabei die Messung des Kreatinin-Serumspiegels, die Blut-Harnstoff-Konzentration, die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate, die quantitative Beurteilung der Urinausscheidung und die Untersuchung auf Proteinurie (Beshay et al., 2022; Gounden et al., 2022; Iacoviello et al., 2016).

Eine der besten Indikatoren zur Beurteilung der glomerulären Funktion ist dabei die GFR, die dem Volumen entspricht, das pro Zeiteinheit von den Nieren filtriert wird (Gounden et al., 2022). Der dafür verwendete endogene Marker ist meist das Kreatinin, das als Nebenprodukt des Stoffwechsels im Muskel anfällt und in der Regel über die Nieren ausgeschieden wird (Delanghe et al., 2011; Gounden et al., 2022; Wyss et al., 2000). Eine verringerte renale Ausscheidung bedingt so einen Anstieg des Kreatinin-Serumspiegels, allerdings erst als später Indikator ab einer Reduktion der Nierenfunktion um mindestens die Hälfte (Gounden et al., 2022). Ebenso besteht eine ausgeprägte Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Ethnizität, Muskelmasse und Ernährung (Delanghe et al., 2011; Gounden et al., 2022). Dementsprechend ist eine Schätzung der GFR dem reinen Serumkreatinin überlegen, da sie die oben genannten Einflussfaktoren berücksichtigt und in ihre Gleichung miteinbezieht (Gounden et al., 2022). Es sollte zudem berücksichtigt werden, dass es mit zunehmendem Alter zu einem GFR-Verlust kommt und diese mit der Altersnorm verglichen werden muss (Denic et al., 2017; Wahl et al., 2003).

Harnstoff stellt eine stickstoffhaltige Verbindung dar, die im Proteinstoffwechsel in der Leber anfällt und ebenso wie Kreatinin zum großen Teil renal ausgeschieden wird (Gounden et al., 2022). Erhöhte Harnstoff-Konzentration im Serum finden sich somit bei einer reduzierten Nieren-Clearance, aber auch bei einigen extrarenalen Erkrankungen. Zur Beurteilung der Nierenfunktion ist die Bestimmung der Harnstoff-Konzentration der des Serumkreatinins aus diesem Grund unterlegen, gilt jedoch als früherer Marker einer Nierenfunktionsstörung (Gounden et al., 2022).

Cystatin C ist ein Protein des Stoffwechsels, das von allen kernhaltigen Zellen produziert wird und sich ähnlich zu Kreatinin verhält mit dem relevanten Unterschied, dass es in konstanter Rate gebildet wird und nicht durch Alter, Muskelmasse oder Ernährung zu beeinflussen ist (Gounden et al., 2022; Stevens et al., 2008).

Die Nierenfunktion kann basierend auf einer kardialen Genese sowohl akut im Sinne eines initial prärenalen AKI als auch chronisch als kardiorenales Syndrom reduziert sein.

Als akutes Nierenversagen bezeichnet man das plötzliche Auftreten einer Nierenschädigung innerhalb von wenigen Tagen (Gounden et al., 2022). Es gilt als eine der häufigsten Komplikation des stationären Krankenhausaufenthalts (Waikar et al., 2006).

Die Einteilung und Klassifikation des AKI ist Tab. 4 zu entnehmen (Armijo et al., 2020; Gounden et al., 2022; Taramasso et al., 2013; Weiss et al., 2019).

Tab. 4: Stadieneinteilung des Acute Kidney Injury (AKI) nach Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO); modifiziert nach Weiss et al., 2019.

Schweregrad	Serumkreatinin-Konzentration	Urinausscheidung
1	1,5 - 1,9 facher Anstieg innerhalb von 7d oder $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48h	$< 0,5$ ml/kgKG/h über einen Zeitraum von > 6 h
2	2,0 - 2,9 facher Anstieg	$< 0,5$ ml/kgKG/h über einen Zeitraum von > 12 h
3	≥ 3 facher Anstieg oder $\geq 0,5$ mg/dl akut oder Gesamtkonzentration $\geq 4,0$ mg/dl	$< 0,5$ ml/kgKG/h über > 24 h oder Anurie > 12 h

Die aktuellen KDIGO Leitlinien empfehlen, Patient*innen entsprechend ihres Risikos für die Entwicklung eines AKI zu stratifizieren und zu therapieren, um dieses individuell zu reduzieren.

Wenn trotz Prävention ein AKI gemäß Tab. 4 nicht verhindert werden konnte, wird eine Therapie mit kristalloiden Infusionen, eine Einschränkung der Proteinzufuhr und ein hämodynamisches Monitoring angeraten, um eine Progredienz und die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie zu unterbinden.

Die Einschätzung des AKI hat sich in den letzten Jahren in dem Rahmen verändert, das man davon ausgeht, dass bereits akute, relativ leichte Schädigungen der Nieren, die sich laborchemisch in Beeinträchtigungen der Nierenfunktion zeigen, ausgeprägte klinische Folgen nach sich ziehen können (Liu et al., 2018). So scheint beispielsweise eine

Erhöhung des Kreatinins mit einem allgemeinen Anstieg der Mortalität assoziiert zu sein (Chertow et al., 2005; Levy et al. 1996). Ein akutes Nierenversagen ist ein nicht zu unterschätzender Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung (Singbartl und Kellum, 2012). Ebenso konnte gezeigt werden, dass ein dynamischer Anstieg des Serumkreatinins im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen mit einem schlechteren Überleben verbunden ist (Lassnigg et al., 2004). All diese Beispiele zeigen, wie groß dementsprechend die Rolle der Prävention eines AKI und die Erkennung von Risikopatient*innen im klinischen Alltag ist.

Besteht eine Einschränkung der Nierenfunktion über mindestens eine Woche spricht man gemäß der aktuellen Leitlinien von einer akuten Nierenerkrankung, bei mehr als drei Monaten, von einer chronischen Nierenerkrankung (Levey, 2022).

Eine chronische Nierenerkrankung wird dabei meist durch langfristige Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz im Sinne eines kardioresenalen Syndroms verursacht (Gounden et al., 2022). Sie kann sich allerdings auch ausgehend von einer akuten Nierenschädigung entwickeln (Palant et al., 2016). Ihre Einteilung ist in Tab. 5 aufgeführt.

Tab. 5: Stadieneinteilung der Chronic Kidney Disease (CKD) nach KDIGO; modifiziert nach Breuer und Meier, 2012.

CKD-Stadium	Kreatinin-Clearance [ml/min]	positive Proteinurie	negative Proteinurie
1	> 89	CKD mit normaler Nierenfunktion	Normalbefund
2	60 - 89	CKD mit milder Funktionseinschränkung	milde Funktionseinschränkung
3	30 - 59	CKD mit moderater Funktionseinschränkung	CKD mit moderater Funktionseinschränkung
4	15 - 29	CKD schwerer Funktionseinschränkung	CKD schwerer Funktionseinschränkung
5	< 15	Chronisches Nierenversagen	Chronisches Nierenversagen

1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Das zentrale Ziel dieser Studie ist die Fragestellung, ob die interventionelle Therapie der MI einen statistisch signifikanten Einfluss auf den RRI und die Nierenfunktion zeigt.

Basierend auf einige Studienergebnissen, die bereits einen Zusammenhang zwischen RRI, Nierenfunktion und Schweregrad der MI aufführen konnten, begründen wir die Hypothese, dass eine interventionelle Therapie der MI durch Reduktion des Regurgitationsvolumens den RRI im longitudinalen, postinterventionellen Verlauf senken kann und möchten dies in unserer Studie untersuchen (Beohar et al., 2022; Iacoviello et al., 2016; Kaneko et al., 2017).

Mit Blick auf das grundlegende Verständnis zur systemischen Hämodynamik und den renalen Dopplerfluss soll uns insbesondere die Fragestellung interessieren, ob im Anbetracht der Pathophysiologie eine Korrelation zwischen RRI und linksventrikulärer EF anzunehmen ist. Basiert eine statistisch signifikante Reduktion des RRI also in kausalem Zusammenhang auf einer Verbesserung der EF durch Reduktion des Regurgitationsvolumens?

Aufgrund der genannten hämodynamischen Veränderungen im Rahmen einer perkutanen Mitralklappenreparatur kann eine akute Nierenschädigung verursacht oder zumindest begünstigt werden (Tonchev et al., 2021). Ein postinterventionelles Absinken der GFR oder das Auftreten eines AKI können langfristig zu einer eingeschränkten Nierenfunktion und erhöhten Sterblichkeit führen (Armijo et al., 2020; Taramasso et al., 2013; Tonchev et al., 2021). Um das Outcome zu verbessern und das Auftreten eines akuten Nierenversagens zu reduzieren, ist es wichtig, Risikopatient*innen für die Entwicklung eines AKI präventiv zu screenen, dieses frühzeitig zu erkennen und entsprechend zu therapieren (Armijo et al., 2020; Doulamis et al., 2021). Daher möchten wir das AKI als die häufigste periinterventionelle Komplikation nach kathetergestütztem Mitralklappenersatz genauer betrachten und die Fragestellung untersuchen, ob Patient*innen bei hohen präinterventionellen RRI-Werten ein höheres Risiko für die postinterventionelle Entwicklung eines AKI zeigen und sich der RRI somit als potentieller Screeningmarker eignen könnte.

Außerdem möchten wir untersuchen, welchen Einfluss die Intervention auf das NYHA-Stadium der Patient*innen hat und ob ein Zusammenhang zwischen dem NYHA-Stadium als Maß der Herzinsuffizienz und Symptomlast und dem RRI zu erkennen ist. Einen weiteren Aspekt aus dem Bereich der Lebensqualität soll die Beurteilung der Dauer des postinterventionell intensivierten Monitorings sowie die Auswertung der Mortalität und Überlebensraten im Hinblick auf den RRI darstellen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Einschluss von Studienpatient*innen

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische, nicht-verblindete Registerstudie, in die Patient*innen am Universitätsklinikum Bonn im Zeitraum von Juni 2020 bis Dezember 2021 nach erfolgreicher, kathetergestützter Intervention der MI eingeschlossen wurden. In den meisten Fällen erfolgt zuvor eine klinische Evaluation und eine Vorstellung in der interdisziplinären Herzkonferenz mit Risikobewertung und Auswahl des individuell geeigneten therapeutischen Verfahrens.

Die erhobenen Daten wurden dann im Rahmen eines Registers am Universitätsklinikum Bonn dokumentiert und anschließend pseudonymisiert ausgewertet. Einschlusskriterien waren neben der Vollendung des 18. Lebensjahres, eine zu erwartende Lebenserwartung von über einem Jahr sowie das Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung der Patient*innen. Auf eigenen Wunsch konnten die Patient*innen zu jedem Zeitpunkt aus dem Register ausscheiden. Eine Gefahr durch zusätzliche Komplikationen oder gesundheitliche Risiken war nicht gegeben, da keine zusätzlichen Untersuchungen mit einem relevanten Nebenwirkungs- oder Komplikationsrisiko durchgeführt wurden.

Die Fragestellung und Studienplanung wurde durch die lokale Ethikkommission geprüft und keine grundsätzlichen berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken erhoben (Lfd.Nr. 412/20). Die Untersuchungen erfolgten auf Grundlage der revidierten Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen.

2.2 Verwendete Clipsysteme und Klappenverfahren

Für das untersuchte Patientenkollektiv wurden sieben verschiedene interventionelle Klappensysteme in unterschiedlichen Modifikationen verwendet.

Implantiert wurden, siehe Tab. 6, MitraClip® G4 Systeme (Abbott, USA), Pascal-Device® (Edwards, United Kingdom), Tendyne® Prothesen (Abbott, USA), HighLife® Mitralklappen-

Prothesen (HighLife, Frankreich), Carillon® Mitral Contour Systeme (Cardiac Dimensions, USA) und Edwards Sapien® Ultra 3 (Edwards, United Kingdom).

Tab. 6: Verwendete Interventionssysteme. Darstellung der zur Intervention verwendeten Systeme in ihrer absoluten Anzahl und ihrem prozentualen Anteil.

		Anzahl (n)	Prozentualer Anteil (%)
Koadaptationssysteme	MitraClip®	102	79,5
	- G4 NTR/NTW	88	69,3
	- G4 XTR/XTW	13	10,2
	PASCAL-Device®	12	9,4
Interventionelle Prothesen	Highlife®	2	1,6
	Tendyne®	7	5,5
	Edwards Sapien® 3	3	2,4
Anuloplastie-Systeme	Carillon®	2	1,6

2.3 Doppler-Duplex-basierter Resistance Index intrarenaler Arterien

Die Doppler-basierte Bestimmung des RRI wurde, wie auch in bisherigen Studien, nach standardisiertem Protokoll mit einem 3,5-MHz-Schallkopf durchgeführt, während sich die zu untersuchende Person in Rückenlage befand (Tublin et al., 2003; Tedesco et al., 2007). Die Patient*innen wurden dazu angehalten, weder zu sprechen noch sich zu bewegen, um keine unbewusste Verfälschung der Messwerte zu verursachen. Der Schallkopf wurde in der Lendenregion positioniert und die Niere im Längsschnitt tomographisch dargestellt. Bei einem M-Mode-Bild ausreichender Qualität wurde der Blutfluss mittels Farbdoppler-Sonographie dargestellt, dem tomographischen Bild überlagert und die intrarenalen Gefäße lokalisiert. Anschließend wurde das Doppler-Signal im Bereich der Aa. arcuatae am kortikomedullären Übergang und den Aa. interlobares renis gewonnen und anhand des systolischen und diastolischen Flussprofils der RRI bestimmt. Die Messungen wurden in verschiedenen Bereichen der Niere

wiederholt und der Mittelwert von insgesamt drei bis vier Messungen in jeweils drei Nierensegmentarterien errechnet. Aufgrund von möglichen Unterschieden beider Nieren, wurde dokumentiert, welche Niere untersucht wurde und diese im weiteren Verlauf beibehalten. Wie von einigen Autoren beschrieben, wurden die Messungen bevorzugt an der rechten Niere durchgeführt (Schnell et al., 2012).

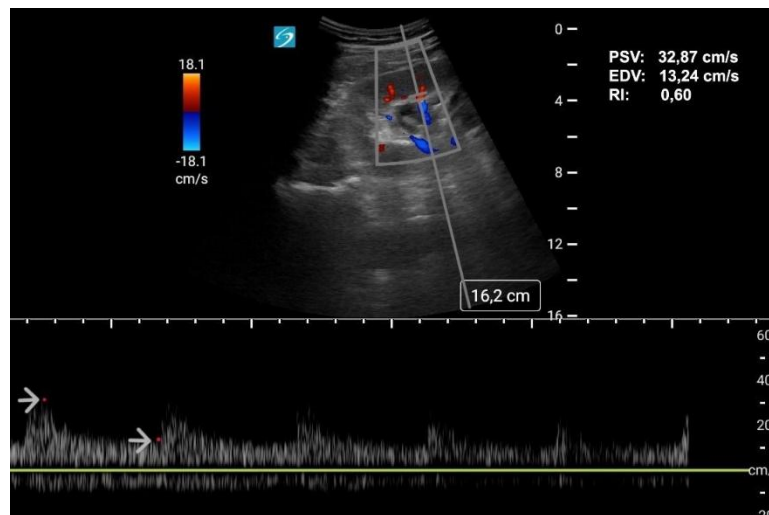


Abb. 3: Doppler-sonographische Bestimmung des RRI. Messung in den Aa. arcuatae oder interlobares renis. PSV = systolisches Flussmaximum, EDV = enddiastolisches Minimum, RI = Widerstandsindex.

Die klassische Morphologie der Doppler-Flusskurve zeigt sich in den intrarenalen Arterien entsprechend eines physiologisch niedrigen Widerstandsprofils bei einem Endorgan mit hoher Ruheperfusion. Dies ist erkennbar an einem steilen systolischen Anstieg mit dem so genannten frühsystolischen Peak, gefolgt von dem moderat abfallenden Wellenabschnitt, der die diastolische Komponente repräsentiert (Di Nicolò und Granata, 2019).

Die Messungen wurden vor der Intervention, nach drei Stunden sowie nach drei Tagen bestimmt. Das letzte FU erfolgte nach frühestens acht Wochen, in den meisten Fällen nach drei Monaten im Rahmen der ambulanten kardiologischen Nachsorge. Durch die nachgewiesene hohe Reproduzierbarkeit innerhalb und zwischen den Untersucher*innen, konnten die Messungen über den gesamten Studienzeitraum von sechs Personen erhoben werden (Iacoviello et al., 2016).

2.4 Bestimmung der Nierenfunktion anhand von Laborparametern

Die Beurteilung der Nierenfunktion erfolgte laborchemisch durch die Betrachtung der glomerulären Filtrationsrate sowie der Serumspiegel von Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C, bestimmt am Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn.

Wir kollektivierte die genannten Parameter präinterventionell, im Verlauf nach drei Stunden und nach drei Tagen sowie im FU nach frühestens acht Wochen.

Alle Daten wurden im Rahmen der medizinischen, periinterventionellen Betreuung erhoben und von uns retrospektiv mit Hilfe des Krankenhausadministrationssystems gesammelt und ausgewertet. Eine zusätzliche Bestimmung von laborchemischen Markern der Nierenfunktion über die klinische Betreuung der Patient*innen hinaus erfolgte nicht.

2.5 Erhebung des NYHA-Stadiums

Die Symptomatik der chronischen Herzinsuffizienz wird unabhängig der Genese entsprechend den Empfehlungen der New York Heart Association in vier Stadien eingeteilt (Bundesärztekammer et al., 2019). Diese gilt heute als etabliertes Klassifikationssystem und ermöglicht neben der Einschätzung der Prognose, eine Steuerung der Therapie und Beurteilung des Therapieerfolgs in Verlaufskontrollen (Bundesärztekammer et al., 2019).

In dieser Studie erfolgte die anamnestiche Erhebung des NYHA-Stadiums sowohl präinterventionell, als auch im Rahmen des FU, studienunabhängig durch die betreuenden Ärzt*innen des Universitätsklinikums Bonn. Die Daten wurden retrospektiv aus Arztbriefen oder anderen Dokumentationen übernommen.

Tab. 7: NYHA-Klassifikation; modifiziert nach Bundesärztekammer, Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz, 2019.

NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung. Keine Symptome wie Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Dyspnoe oder Angina pectoris
NYHA II	Herzerkrankung mit geringer Einschränkungen bei stärkerer körperlicher Belastung (z.B. Treppensteigen)
NYHA III	Herzerkrankung mit schwerer Einschränkungen bei stärkerer körperlicher Belastung (z.B. Gehen in der Ebene)
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit

2.6 Datenerhebung und Statistische Analyse

Die im Laufe des Studienzeitraums erhobenen Daten wurden im Programm Microsoft Excel dokumentiert und gespeichert.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurde mit Hilfe des SPSS Statistik Programms Version 25 eine explorative Datenanalyse zur Vorbereitung des Datensatzes durchgeführt. Nach Testung auf Normalverteilung erfolgte der Ausschluss von extremen Ausreißern mit mehr als dreifacher Entfernung des Interquartilsabstands vom oberen oder unteren Quartil.

Es wurde in allen statistischen Tests ein Signifikanzniveau $\leq 0,05$ bei einem Konfidenzintervall von 95% gewählt.

Zur Auswertung der Messungen des RRI führten wir nach Prüfung der statistischen Voraussetzungen jeweils für den Zeitraum von drei Stunden, drei Tagen und drei Monaten postinterventionell einen gepaarten t-Test mit klassischem Versuchsaufbau durch. Da dieselben Patient*innen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht und diese miteinander verglichen wurden, konnte die Alternativhypothese evaluiert werden, ob die interventionelle Therapie der MI zu einer Reduktion des RRI führt.

Als abhängige Variable wurde dabei der metrische Wert des RRI genommen. Die unabhängige Variable stellte den Messzeitpunkt, vor bzw. im genannten Zeitintervall nach

der Intervention, dar. Auf eine ANOVA-Analyse mit Messwiederholung wurde bewusst verzichtet, da in Summe nur achtzehn Patient*innen zu allen vier Messzeitpunkten untersucht wurden und das Kollektiv im Vergleich zur Analyse mittels mehrerer t-Tests deutlich verkleinert worden wäre und an statistischer Power verloren hätte.

Auch zur Auswertung der laborchemischen Parameter der Nierenfunktion führten wir jeweils für den Zeitraum von drei Stunden, drei Tagen und drei Monaten postinterventionell einen gepaarten t-Test mit klassischem Versuchsaufbau durch. Da auch hier dieselbe Versuchsperson zu zwei verschiedenen Zeitpunkten untersucht und diese miteinander verglichen wurden, konnte die Alternativhypothese evaluiert werden, ob die interventionelle Therapie der MI zu einer Verbesserung der Nierenfunktion mit Steigerung der glomerulären Filtrationsrate und Abfall der Retentionsparameter führt. Als abhängige Variable wurde dabei der metrische Wert der jeweiligen laborchemischen Parameter genommen. Die unabhängige Variable stellte den Messzeitpunkt, vor bzw. im genannten Zeitintervall nach der Intervention, dar.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven betrachteten wir den Zeitraum bis zum Eintreten der Endpunkte Tod oder FU unter Berücksichtigung verschiedener Charakteristika und Fragestellungen. Die statistischen Voraussetzungen der Analyse wurden im Studiendesign berücksichtigt. Zur Beurteilung des Effekts führten wir jeweils einen Log-Rank-Test durch.

Die Cut-Off-Werte zur Einteilung in zwei Patientengruppen und Vergleich des Outcomes bestimmten wir mittels ROC-Kurve und Youden-Index, da es im Studiendesign keine Randomisierung mit Vergleich einer Kontrollgruppe ohne Intervention gab.

Da es sich beim NYHA-Stadium um eine ordinalskalierte Variable handelt, führten wir zur Untersuchung der Auswirkungen der Intervention auf das NYHA-Stadium den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durch. Als unabhängige Variable diente auch hier der Messzeitpunkt, die abhängige Variable stellte das NYHA-Stadium dar.

Zur Beantwortung der Fragestellung rund um den Zusammenhang zwischen NYHA-Stadium und RRI führten wir die Beurteilung einer monotonen Beziehung anhand der Spearman-Korrelation sowie einen Chi-Quadrat-Test durch.

Den Zusammenhang zwischen Reduktion des RRI und Reduktion des NYHA Stadiums untersuchten wir mittels Spearman-Korrelation der Differenzen anhand des prä- und postinterventionellen Vergleichs.

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte aufgrund der geringen Stichprobengröße als intrapersonelle Auswertung und Interpretation.

3. Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs

In einem Zeitraum von Juni 2020 bis Dezember 2021 konnten insgesamt 142 Patient*innen mit MI in die Studie aufgenommen werden. Nach Ausschluss aufgrund einer frustranen oder aus anderen Gründen abgesagten Clipintervention verblieben noch 127 Patient*innen im Primärkollektiv. Im FU nach frühestens acht Wochen konnten ausgehend vom Primärkollektiv 84 Patient*innen erneut untersucht werden.

Das untersuchte Patientenkollektiv entspricht einer Hoch-Risiko-Gruppe mit ausgeprägter Multimorbidität. Bei fast ausgeglichenem Geschlechterverhältnis zeigt sich ein Durchschnittsalter von 79,2 Jahren und ein Score nach European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II) von 6,0%. Der Großteil der Patient*innen (79,4%) zeigte sich bei Aufnahme symptomatisch (NYHA > II).

Hinsichtlich der Ätiologie der MI zeigten 30,7% der Patient*innen eine primäre, 43,3% eine sekundäre und 26,0% eine gemischte Genese.

Eine Mehrzahl der Patient*innen litt zudem an einer oder mehreren schweren Vorerkrankungen. Beispielsweise waren bei 78,0% der Patient*innen eine arterielle Hypertonie, bei 63,0% eine koronare Herzerkrankung, bei 44,9% ein Vorhofflimmern und bei 16,5% ein Schlaganfall oder eine transitorisch ischämische Attacke in der Vorgeschichte bekannt.

Die detaillierte Auflistung der aus der elektronischen Patientenakte des Krankenhausadministrationssystems erhobenen präinterventionellen Daten kann Tab. 8 entnommen werden.

Tab. 8: Präinterventionelle Patientencharakteristika. Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. prozentuale Anteile und absolute Zahlen.

<i>Patientenkollektiv (n = 127)</i>	
Alter [Jahre]	79,2 ± 7,1
Weibliches Geschlecht [%] (n)	52,0 (66)
Body-Mass-Index [kg/m ²]	24,5 ± 4,3
EuroSCORE II [%]	6,0 ± 5,7
NYHA-Stadium [%] (n)	
- NYHA I	0 (0)
- NYHA II	20,6 (26)
- NYHA III	65,9 (83)
- NYHA IV	13,5 (17)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
- Arterielle Hypertension [%] (n)	78,0 (99)
- Nikotinkonsum [%] (n)	31,5 (40)
- Diabetes mellitus [%] (n)	17,3 (22)
- Dyslipidämie [%] (n)	39,4 (50)
Koronare Herzerkrankung [%] (n)	63,0 (80)
- Z.n. Koronarintervention [%] (n)	39,4 (50)
Z.n. Aortenklappenersatz [%] (n)	15,0 (19)
Z.n. Schrittmacher-/ICD-Implantation [%] (n)	26,8 (34)
Vorhofflimmern [%] (n)	44,9 (57)
Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) [%] (n)	22,1 (28)
Cerebrale Arterielle Verschlusskrankheit (cAVK) [%] (n)	20,5 (26)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [%] (n)	19,7 (25)
Z.n. Schlaganfall oder TIA [%] (n)	16,5 (21)
Chronische Niereninsuffizienz [%] (n)	75,4 (95)
- Dialysepflicht [%] (n)	0,8 (1)

Die präoperativen Echokardiographieparameter aus Tab. 9 zeigen, dass alle Patient*innen präinterventionell eine hochgradige MI vorwiesen. Definiert durch Vena Contracta (VC) und PISA resultiert ein hohes Regurgitationsvolumen von 58,8 ml. Viele Patient*innen zeigten einen deutlich erhöhten systolischen Pulmonalarteriendruck (sPAP) von 41,6 mmHg und eine Reduktion im Studienverlauf (siehe Abb. 4). Die EF war im Mittel mit 52,1% oft erhalten bis leichtgradig reduziert. Postinterventionell zeigt sich im t-Test zum FU eine statistisch signifikante Reduktion der MI ($p < 0,001$), eine deutliche Reduktion des sPAP ($< 0,001$) ohne statistisch signifikante Änderung der EF.

Die medikamentöse Therapie der Patient*innen zeigt Tab. 10, sowohl präinterventionell, als auch im FU nach drei Monaten. Die laborchemischen Parameter sind Tab. 11 zu entnehmen. Im t-Test zeigte sich für keinen der untersuchten Laborparameter eine statistisch signifikante Veränderung zwischen präinterventionellen Werten und dem FU nach drei Monaten. Die weitere Auswertung der Nierenretentionsparameter erfolgt in Abschnitt 4.2.4.

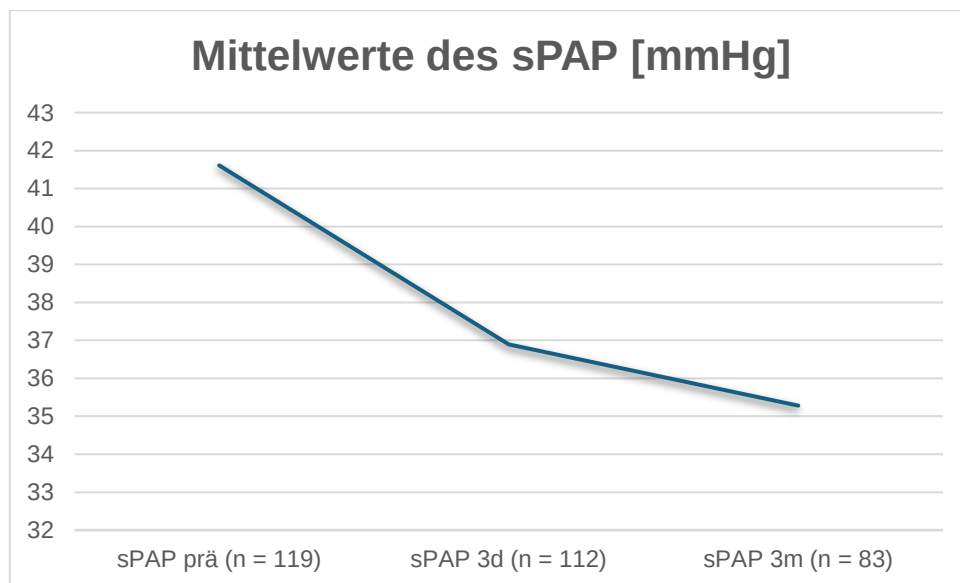


Abb. 4: Mittelwerte des systolischen Pulmonalarteriendrucks (sPAP) im zeitlichen Studienverlauf.

Tab. 9: Prä- und postinterventionelle Echokardiographie. Mittelwert und Standardabweichung der echokardiographischen Parameter mit p-Wert im t-Test. FU = Follow-Up, EROA = Effective Regurgitation Office Area, LA = linksatrial, LVEDV = Linksventrikulär Enddiastolisches Volumen, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESV = Linksventrikulär Endsystolisches Volumen, MI = Mitralklappeninsuffizienz, MK = Mitralklappen, PISA = Proximal Isovelocity Surface Area, Rvol = Regurgitationsvolumen, sPAP = systolischer Pulmonalarteriendruck, TAPSE = Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, VC = Vena Contracta.

	Baseline (n = 127)	3-Monats-FU (n = 90)	p-Wert
EROA [cm ²]	0,41 ± 0,21	-	-
LA-Volumen [ml]	93,3 ± 39,1	90,3 ± 41,6	0,853
LVEDV [ml]	118,5 ± 59,3	115,3 ± 56,6	0,277
LVEF [%]	52,1 ± 12,3	52,9 ± 11,7	0,280
LVESV [ml]	59,9 ± 42,5	57,8 ± 42,0	0,271
Mitralklappeninsuffizienz [Grad]	3,0 ± 0,4	1,4 ± 0,5	< 0,001
- MI 0° [%; n]	0 (0)	5,6 (5)	
- MI I° [%; n]	0 (0)	68,9 (62)	
- MI II° [%; n]	0 (0)	25,6 (23)	
- MI III° [%; n]	91,3 (116)	0 (0)	
- MI IV° [%; n]	8,7 (11)	0 (0)	
MK-Gradient [mmHg]	2,6 ± 1,7	3,7 ± 1,4	-
PISA [cm]	0,78 ± 0,18	-	-
Rvol [ml]	58,8 ± 24,6	-	-
sPAP [mmHg]	41,6 ± 14,6	35,3 ± 13,5	< 0,001
TAPSE [mm]	19,3 ± 5,0	19,7 ± 5,5	0,547
VC [cm]	0,66 ± 0,19	-	-

Tab. 10: Prä- und postinterventionelle Medikation. Prozentuale Anteile und Absolutwerte des Patientenkollektives mit medikamentöser Therapie. FU = Follow-Up.

	Baseline	3-Monats-FU
Orale Antikoagulation [%] (n)	81,9 (104)	82,6 (76)
Thrombozytenaggregationshemmung [%] (n)	25,2 (32)	21,7 (20)
β-Blocker [%] (n)	86,6 (110)	90,2 (83)
ACE-Hemmer/ARNI [%] (n)	74,0 (94)	78,3 (72)
Aldosteronrezeptor-Antagonisten [%] (n)	33,1 (42)	27,2 (25)
SGLT2-Inhibitoren [%] (n)	13,4 (17)	14,1 (13)
Schleifendiuretika [%] (n)	89,8 (114)	87,0 (80)
- Furosemid-Äquivalenzdosis [mg/d]	48,2 ± 55,8	52,7 ± 72,3
Thiaziddiuretikum [%] (n)	21,3 (27)	19,6 (18)
Statin [%] (n)	68,5 (87)	69,6 (64)

Tab. 11: Laborchemische Parameter. Mittelwerte und Standardabweichungen der laborchemischen Parameter mit p-Wert im t-Test. FU = Follow-Up, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, NT-proBNP = N-Terminal Pro Brain natriuretic peptides.

	Baseline	3-Monats-FU	p-Wert
GFR [ml/min] (n)	52,4 ± 15,2 (127)	51,8 ± 16,5 (81)	0,590
Harnstoff [mg/dl] (n)	54,2 ± 29,5 (91)	62,2 ± 39,9 (63)	0,079
Hämoglobin [g/dl] (n)	11,7 ± 1,8 (127)	11,7 ± 1,9 (86)	0,971
Kreatinin [mg/dl] (n)	1,20 ± 0,42 (127)	1,20 ± 0,39 (83)	0,850
NT-proBNP [pg/ml] (n)	2710 ± 2352 (93)	2876 ± 2962 (72)	0,667

3.2 Periinterventionelle Komplikationen

Die wichtigsten periprozeduralen Komplikationen im stationären Aufenthalt sind die Entwicklung eines akuten Nierenversagens (19,7%), in der Mehrzahl der Fälle im Stadium KDIGO I, sowie die relevante Blutung jeglicher Lokalisation (15,0%). Weitere periinterventionelle Parameter und Komplikationen sind Tab. 12 zu entnehmen. 1,6% der Patient*innen sind während des periinterventionellen, stationären Aufenthalts verstorben. Todesursache waren ein kombiniert septisch-kardiogener Schock sowie ein hämorrhagischer Schock bei periinterventioneller Ventrikelverletzung. 8,1% der Patient*innen verstarben innerhalb der ersten drei Monate, 19,2% innerhalb des ersten postinterventionellen Jahres.

Tab. 12: Überlebensraten und periinterventionelle Komplikationen. Gesamtzahl und prozentualer Anteil.

Hospitalisierungsdauer nach Intervention [d]	6,7 ± 6,9
Dauer des Intensiv Care Unit (ICU) / Intermediate Care Unit (IMC) - Aufenthalts [d]	3,7 ± 5,4
Innerklinische Gesamtmortalität [%] (n)	1,6 (2)
Drei-Monats-Gesamtmortalität [%] (n)	8,1 (10)
Ein-Jahres-Gesamtmortalität [%] (n)	19,2 (23)
Akutes Nierenversagen [%] (n)	19,7 (25)
- Stadium I [%] (n)	12,6 (16)
- Stadium II [%] (n)	3,9 (5)
- Stadium III [%] (n)	3,2 (4)
Nierenersatztherapie [%] (n)	3,2 (4)
Harnwegsinfekt [%] (n)	7,9 (10)
Pneumonie [%] (n)	7,9 (10)
Relevante Blutung nach Bleeding Academic Research Consortium (BARC) Definition mind. Typ II [%] (n)	15,0 (19)
Schlaganfall [%] (n)	2,4 (3)
Sepsis [%] (n)	1,6 (2)

3.3 Periinterventioneller Renal Resistance Index

Tab. 13: Explorative Datenanalyse des RRI. FU = Follow-Up nach 3 Stunden, Tagen und Monaten.

	<i>Präinterventionell</i> (n = 125)	<i>FU 3h</i> (n = 35)	<i>FU 3d</i> (n = 42)	<i>FU 3m</i> (n = 84)
Mittelwert	0,71	0,69	0,69	0,67
Standardabweichung	0,07	0,06	0,06	0,05
Spannbreite	0,14	0,22	0,21	0,17

Tab. 14: Statistische Auswertung des Renal Resistance Index (RRI) mittels t-Test. FU = Follow-Up nach 3 Stunden, Tagen und Monaten, df = Freiheitsgrade der t-Verteilung.

	<i>Mittelwert</i>	<i>T [t-Wert]</i>	<i>df</i>	<i>p-Wert</i>
Präinterventionell (n = 125)	0,71	-	-	-
FU 3h (n = 35)	0,69	0,19	34	0,85
FU 3d (n = 42)	0,70	- 0,42	41	0,68
FU 3m (n = 82)	0,67	- 4,69	81	< 0,001

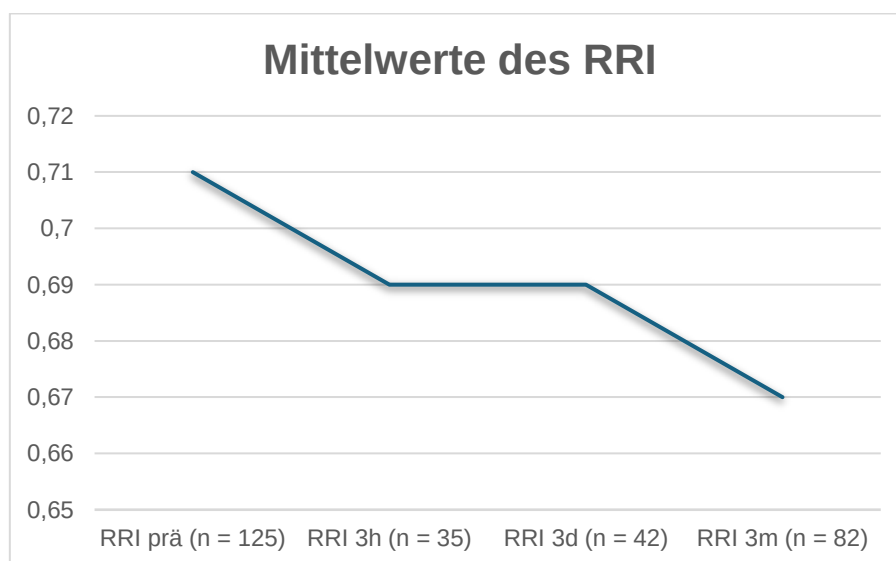


Abb. 5: Mittelwerte des Renal Resistance Index (RRI) im zeitlichen Studienverlauf.

Wie in Tab. 14 zu sehen, zeigte sich insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied der RRI-Werte vor und drei Stunden nach der Intervention. $T(34) = 0,19$, p -Wert = $0,85$, $d = 0,03$.

Auch nach drei Tagen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied der RRI-Werte im Vergleich zu den präinterventionell erhobenen Daten. $T(41) = -0,42$, p -Wert = $0,68$, $d = 0,07$.

Die RRI-Werte im FU drei Monate nach der Intervention waren jedoch statistisch signifikant niedriger als präinterventionell. $T(81) = -4,69$, p -Wert = $< 0,001$, $d = 0,52$

Dies traf sowohl auf Patient*innen mit primärer, als auch mit sekundärer MI zu.

3.3.1 Renal Resistance Index und linksventrikuläre Ejektionsfraktion

In der statistischen Auswertung mit Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen präinterventioneller EF und präinterventionell gemessenem RRI, Spearmans $\rho = 0,178$, $p = 0,051$.

Patient*innen mit präinterventionell höherer EF zeigten keinen statistisch signifikant niedrigeren RRI und umgekehrt.

Ebenso zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen postinterventionellen Veränderungen der EF und Veränderungen des RRI, Spearmans $\rho = 0,193$, $p = 0,081$. Patient*innen mit einer Verbesserung der EF nach der Intervention zeigten keinen niedrigeren RRI im Vergleich zu Patient*innen ohne Änderung der EF.

Interessant ist jedoch die Beobachtung der Subgruppenanalyse aus Tab. 15, wo eine Reduktion des RRI zum FU nach drei Monaten nur bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF) oder Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter EF (HFmrEF) nachzuweisen ist. Patient*innen mit Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (HFrEF) hingegen zeigten keinen Abfall des RRI.

Tab. 15: Reduktion des Renal Resistance Index (RRI) nach drei Monaten in Abhängigkeit von der präinterventionellen Ejektionsfraktion. HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HFmrEF = Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion, HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, df = Freiheitsgrade der t-Verteilung.

	<i>Anzahl [n]</i>	<i>T [t-Wert]</i>	<i>df</i>	<i>p-Wert</i>
HFpEF	50	- 3,34	49	0,001
HFmrEF	18	- 2,97	17	0,009
HFrEF	15	- 1,75	16	0,101

3.3.2 Renal Resistance Index und Dauer des intensivierten Monitorings

Anhand der Spearman-Korrelation konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den RRI-Werten und der Dauer des ICU-Aufenthalts nachgewiesen werden.

Tab. 16: Zusammenhang zwischen Renal Resistance Index (RRI) und ICU-Aufenthalts anhand der Spearman-Korrelation.

	<i>Anzahl [n]</i>	<i>Korrelationskoeffizient</i>	<i>p-Wert</i>
Präinterventioneller RRI	125	0,041	0,647
RRI nach 3 h	35	- 0,034	0,848
RRI nach 3 d	42	- 0,091	0,567

3.4 Überlebenszeitanalysen

Zur Überlebenszeitanalyse erfolgte eine Einteilung des Patientenkollektives in jeweils zwei Subgruppen. Die entsprechenden Cut-Off-Werte sind zusammen mit den resultierenden p-Werten der Überlebensanalysen in Tab. 17 aufgeführt.

Tab. 17: Charakteristika der Überlebensanalyse. Zusammenhang verschiedener Merkmale mit der Gesamtmortalität in der Kaplan-Meier-Kurve. GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, NTproBNP = N-Terminal Pro Brain natriuretic peptides, FU = Follow-Up, RRI = Renal Resistance Index, sPAP = systolischer Pulmonalarteriendruck.

	<i>p-Wert</i>	<i>Cut-Off-Wert</i>
<i>EURO-Score</i>	0,03	5,26
<i>Furosemid-Äquivalenzdosis</i>	0,23	55,0
<i>GFR präinterventionell</i>	0,14	51,7
<i>Harnstoff präinterventionell</i>	0,01	52,5
<i>Hospitalisierungsdauer</i>	0,14	45
<i>Kreatinin präinterventionell</i>	0,06	1,36
<i>NTproBNP im 3-Monats-FU</i>	0,03	2346,5
<i>Patientenalter</i>	0,09	77,5
<i>RRI präinterventionell</i>	0,04	0,71
<i>RRI im 3-Monats-FU</i>	0,02	0,68
<i>sPAP im 3-Monats-FU</i>	0,09	33,3

Zusammenfassend konnten folgende Ergebnisse gezeigt werden:

Patient*innen mit präinterventionell hohem RRI zeigen im Verlauf eine höhere Gesamtmortalität als Patient*innen mit präinterventionell niedrigem RRI ($p=0,04$, siehe Abb. 6a). Ebenso ist ein höherer RRI im FU nach drei Monaten mit einer höheren Gesamtmortalität vergesellschaftet als ein niedriger RRI ($p=0,02$; siehe Abb. 6b).

Patient*innen mit präinterventionell höherem NYHA-Stadium zeigen eine statistisch signifikant höhere Gesamtmortalität als die symptomärmere Vergleichsgruppe ($p=0,01$; siehe Abb. 6c).

Die patientencharakteristischen Grunderkrankungen wie Vorhofflimmern, pAVK, cAVK, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Schlaganfälle/TIA, KHK, COPD und Asthma bronchiale zeigen keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität. Lediglich Patient*innen mit chronischer Niereninsuffizienz wiesen im Verlauf eine statistisch signifikant höhere Gesamtmortalität auf ($p=0,01$, siehe Abb. 6d).

Außerdem konnte bei Patient*innen mit einem präinterventionell höheren EuroSCORE II eine höhere Gesamtmortalität nachgewiesen werden ($p = 0,03$).

Patient*innen die postinterventionell ein höheres NTproBNP aufwiesen, zeigten eine statistisch signifikant höhere Gesamtmortalität ($p= 0,03$), wobei eine Reduktion des NTproBNP im FU im Vergleich zum präinterventionellen Wert zu keiner Änderung im Überleben führte ($p = 0,24$).

Zu erwähnen ist außerdem, dass eine niedrige residuale MI im FU zu keinem Unterschied im Überleben führte ($p= 0,08$). Auch eine Reduktion des sPAP im FU durch die Intervention verbesserte das Überleben nicht ($p= 0,93$).

Im Unterschied zum RRI zeigte eine präinterventionell niedrigere GFR ($p = 0,14$) und ein höherer Kreatinin-Serumspiegel ($p = 0,06$) keine Auswirkungen auf die Gesamtmortalität und Überlebensraten. Lediglich die präinterventionell erhobenen Harnstoffwerte korrelierten mit der Gesamtmortalität ($p= 0,01$).

Sowohl eine postinterventionell längere Hospitalisierungszeit ($p = 0,14$), als auch ein höheres Lebensalter ($p = 0,09$) zeigten in unserer Studie bei kleiner Stichprobe keine statistisch signifikant höhere Gesamtmortalität.

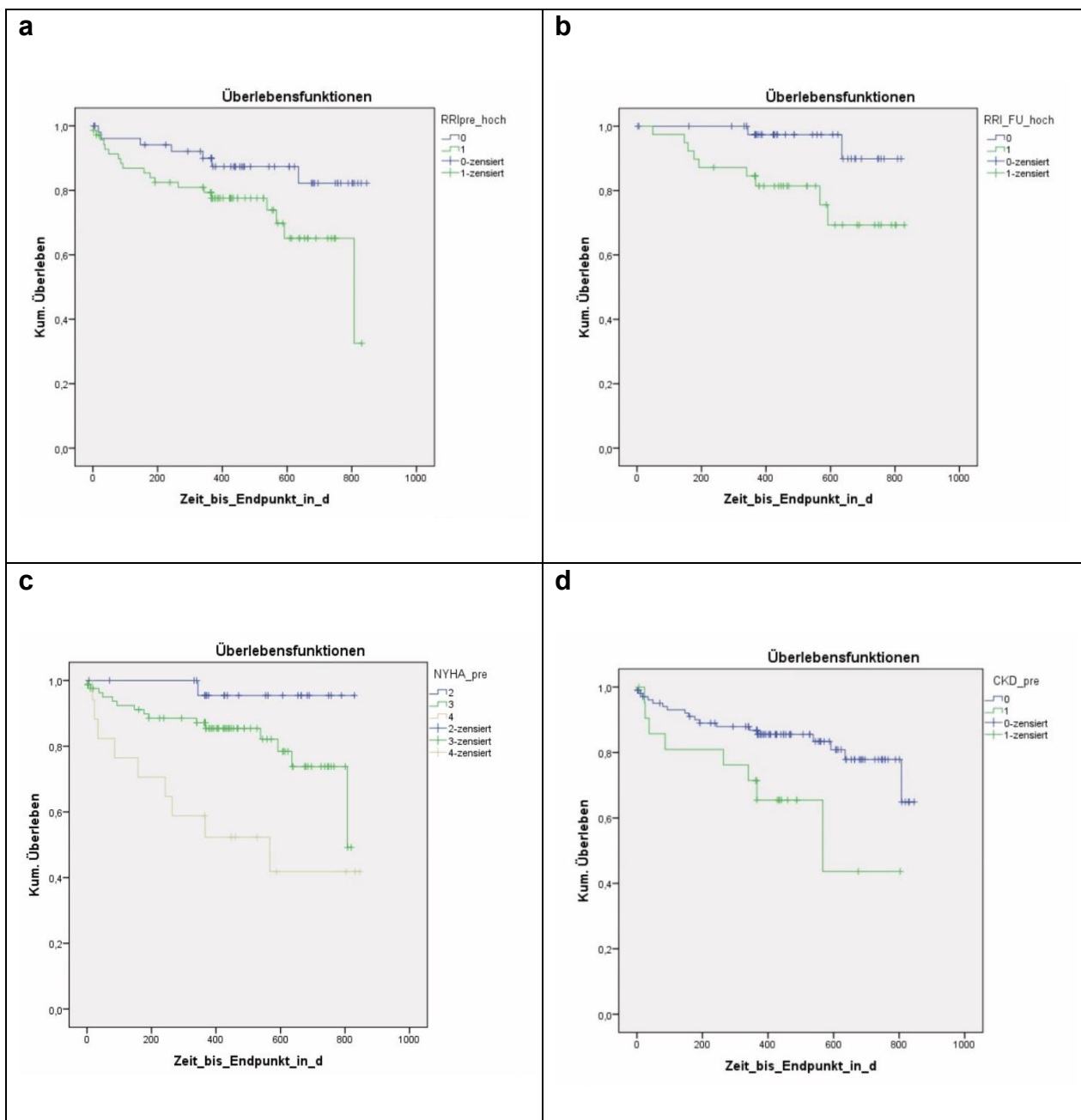


Abb. 6: Überlebensfunktionen verschiedener Untergruppen im Vergleich: a) hoher (1, n = 68) vs. niedriger (0, n = 57) präinterventioneller Renal Resistance Index (RRI) b) hoher (1, n = 39) vs. niedriger (0, n = 45) RRI im Follow-Up (FU) nach drei Monaten c) präinterventionelles NYHA-Stadium (II = 26, III = 83, IV = 17) d) präinterventionelle chronische Niereninsuffizienz (0 = keine CKD, n = 105, 1 = CKD, n = 22).

3.5 Periinterventionelle Nierenfunktion

Tab. 18: Explorative Datenanalyse des Kreatinin-Serumspiegels [mg/dl]. FU = Follow-Up nach 3 Stunden, Tagen und Monaten.

	<i>Präinterventionell</i> (n = 127)	<i>FU 3h</i> (n = 127)	<i>FU 3d</i> (n = 126)	<i>FU 3m</i> (n = 83)
Mittelwert	1,26	1,20	1,23	1,27
Standardabweichung	0,58	0,51	0,55	0,47

Tab. 19: Statistische Auswertung des Kreatinin-Serumspiegels mittels t-Test. FU = Follow-Up nach 3 Stunden, Tagen und Monaten, df = Freiheitsgrade der t-Verteilung.

	<i>Mittelwert [mg/dl]</i>	<i>T [t-Wert]</i>	<i>df</i>	<i>p-Wert</i>
Präinterventionell (n = 127)	1,26	-	-	-
FU 3h (n = 127)	1,20	- 2,95	126	0,004
FU 3d (n = 126)	1,23	- 1,06	125	0,230
FU 3m (n = 83)	1,27	1,16	82	0,250

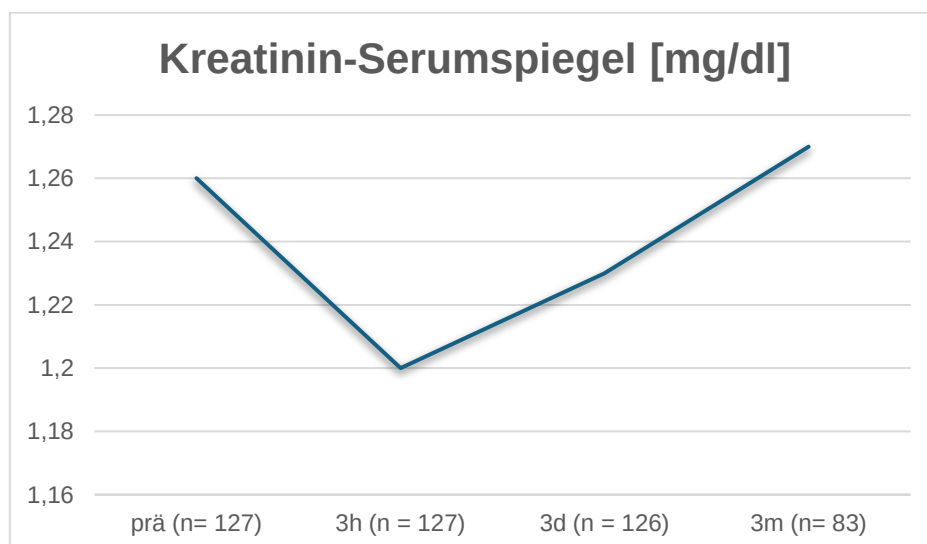


Abb. 7: Kreatinin-Serumspiegel im zeitlichen Studienverlauf.

Tab. 20: Explorative Datenanalyse der Glomerulären Filtrationsrate [ml/min]. FU = Follow-Up nach 3 Stunden, Tagen und Monaten.

	<i>Präinterventionell</i> (n = 127)	<i>FU 3h</i> (n = 126)	<i>FU 3d</i> (n = 125)	<i>FU 3m</i> (n = 81)
Mittelwert	52,7	56,0	55,6	51,8
Standardabweichung	16,3	15,8	16,1	16,5

Tab. 21: Statistische Auswertung der Glomerulären Filtrationsrate mittels t-Test. FU = Follow-Up nach 3 Stunden, Tagen und Monaten, df = Freiheitsgrade der t-Verteilung.

	<i>Mittelwert[ml/min]</i>	<i>T [t-Wert]</i>	<i>df</i>	<i>p-Wert</i>
Präinterventionell (n = 127)	52,7	-	-	-
FU 3h (n = 126)	56,0	3,95	125	< 0,001
FU 3d (n = 125)	55,6	2,92	124	0,004
FU 3m (n = 81)	51,8	- 0,54	80	0,590

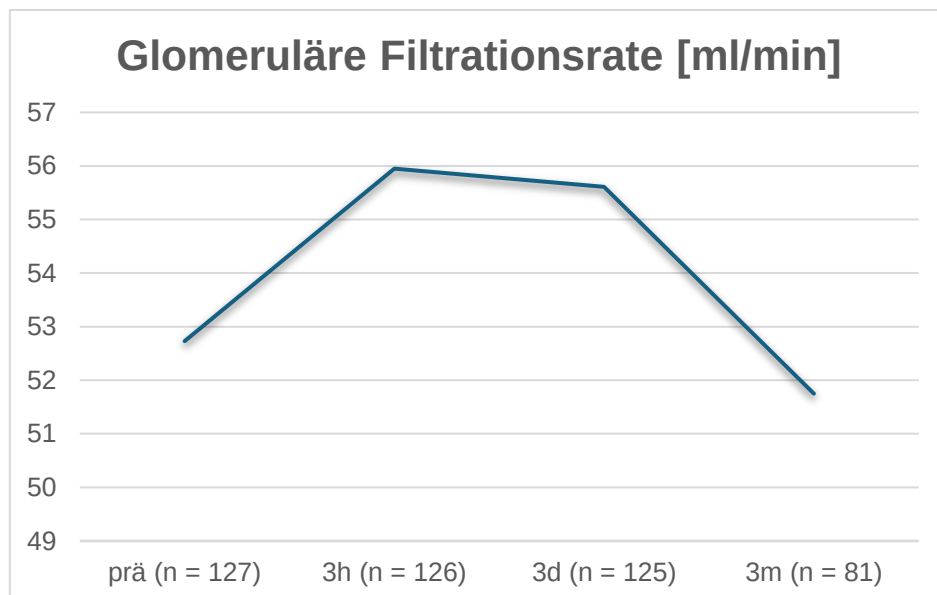


Abb. 8: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im zeitlichen Studienverlauf.

Die Kreatinin-Serumspiegel waren im FU drei Stunden nach der Intervention statistisch signifikant niedriger als präinterventionell. $T(126) = -2,95$, $p\text{-Wert} = 0,004$, $d = 0,26$.

Auch die Glomeruläre Filtrationsrate zeigte sich im FU nach drei Stunden statistisch signifikant höher als vor der Intervention. $T(125) = 3,95$, $p\text{-Wert} = < 0,001$, $d = 0,35$.

Die Kreatinin-Serumspiegel waren im FU drei Tage nach der Intervention nicht statistisch signifikant verändert als präinterventionell. $T(126) = -1,22$, $p\text{-Wert} = 0,230$.

Die Glomeruläre Filtrationsrate zeigte sich im FU nach drei Tagen statistisch signifikant höher als vor der Intervention. $T(124) = 2,92$, $p\text{-Wert} = 0,004$.

Die Kreatinin-Serumspiegel waren im FU drei Monate nach der Intervention nicht statistisch signifikant verändert als präinterventionell, ebenso die GFR. $T(82) = 1,16$, $p\text{-Wert} = 0,250$ bzw. $T(80) = -0,54$, $p\text{-Wert} = 0,59$. Diese Beobachtung fand sich unabhängig von der Ätiologie sowohl bei Patient*innen mit primärer als auch mit sekundärer MI.

In der Subgruppenanalyse fiel allerdings auf, dass Patient*innen mit HFrEF nach drei Monaten höhere Kreatinin-Serumspiegel zeigten. Bei HFmrEF konnte keine statistisch signifikante Veränderung beobachtet werden, wohingegen Patient*innen mit HFpEF einen niedrigeren Kreatinin-Serumspiegel im Vergleich zu präinterventionell aufwiesen.

Tab. 22: Veränderung des Kreatinin-Serumspiegels nach drei Monaten in Abhängigkeit von der präinterventionellen Ejektionsfraktion. HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HFmrEF = Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion, HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, df = Freiheitsgrade der t -Verteilung.

	Anzahl [n]	T [t -Wert]	df	p -Wert
HFpEF	48	- 2,20	47	0,032
HFmrEF	15	0,5	14	0,630
HFrEF	14	3,65	13	0,003

In der ANOVA-Analyse mit Messwiederholung des Kreatinin-Serumspiegels, bei der durch die ausschließliche Betrachtung von vollständigen Patientendaten zu allen vier Messzeitpunkten eine deutliche Reduktion der Kohortengröße ($n=83$) resultierte, zeigte

sich nach Greenhouse-Geisser-Korrekturverfahren ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten des Patientenkollektives, $F(2,64, 216,51) = 2,80, p = 0,048$.

Die Kreatinin-Serumspiegel lagen präinterventionell im Mittel bei 1,23 mg/dl und waren im FU nach drei Monaten am höchsten (1,27 mg/dl). In den Messungen nach drei Stunden (1,17 mg/dl) und nach drei Tagen (1,20 mg/dl) zeigte sich eine Reduktion im Vergleich zur präinterventionellen Messung.

In der nach Bonferroni korrigierten Post-hoc-Analyse konnte jedoch keine statistisch signifikante Zuordnung dieses nachgewiesenen Effekts zu einem bestimmten FU-Zeitpunkt erfolgen.

Zur ANOVA-Analyse mit Messwiederholung der Glomerulären Filtrationsrate konnten 80 Patient*innen berücksichtigt werden. Die Glomeruläre Filtrationsrate lag präinterventionell bei 52,7 ml/min. Im FU nach drei Stunden und drei Tagen stieg sie auf 56,3 und 56,4 ml/min. Nach drei Monaten zeigte sich eine Reduktion auf 51,9 ml/min.

Nach Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der GFR zu den verschiedenen Zeitpunkten, $F(2,68, 212,06) = 8,35, p = < 0,001$.

Ein Bonferroni-korrigierter post-hoc Test zeigte eine statistisch signifikant höhere GFR nach drei Stunden und nach drei Tagen im Vergleich zu präinterventionell ($M_{\text{Diff}} = 3,59, 95\text{-CI}[0,71, 6,49]$ bzw. $M_{\text{Diff}} = 3,69, 95\text{-CI}[0,16, 7,23]$). Jedoch konnte ein erneuter Abfall der GFR zum 3-Monats-FU gesehen werden ($M_{\text{Diff}} = 4,49, 95\text{-CI}[1,15, 7,84]$).

3.5.1 Postinterventionelles Akutes Nierenversagen

Zur Analyse eines möglichen kausalen Zusammenhangs zwischen präinterventionellem RRI und postinterventionellem AKI-Stadium führten wir nach Prüfung der Voraussetzungen eine Spearman-Korrelationsanalyse durch. Hier zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation, Spearmans $\rho = -0,162, p = 0,071$.

Wir konnten jedoch einen Zusammenhang zwischen dem RRI nach drei Tagen und der Entwicklung eines AKI aufzeigen, Spearmans $\rho = 0,352, p = 0,022$. Ein hoher

postinterventioneller RRI in den ersten Tagen nach der Intervention scheint dementsprechend mit einem höheren AKI-Stadium nach KDIGO assoziiert zu sein.

Tab. 23: Vierfelder-Tafel zur Analyse des Renal Resistance Index (RRI) und dem Auftreten eines Acute Kidney Injury (AKI) im Follow-Up nach 3 Stunden.

	3-h-RRI > 0,7	3-h-RRI ≤ 0,7
AKI	6	2
Kein AKI	10	24

Aus der Vierfelder-Tafel in Tab. 23 zur RRI-Messung nach drei Tagen und der Entwicklung eines AKI ergeben sich die folgend genannten Testgütekriterien:

Sensitivität = 0,75

Spezifität = 0,71

Anhand der Prätestwahrscheinlichkeit aus der untersuchten Patientengruppe von 0,20 für die Entwicklung eines AKI konnten folgende prädiktive Werte ermittelt werden:

Positiv prädiktiver Wert = 0,38 Negativ prädiktiver Wert = 0,92

3.6 Auswirkungen der Intervention auf das NYHA-Stadium

Bei einer Gesamtzahl von 91 Patient*innen zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des NYHA-Stadiums vor kathetergestützter Mitralklappenintervention (Median = 3) im Vergleich zum NYHA-Stadium nach der Intervention (Median = 2), $z = -6,67$, $p < 0,001$, $r = 0,70$.

Bei großem Effekt im Pearson-Korrelationskoeffizienten ($r = 0,70$) kann die Alternativhypothese angenommen werden.

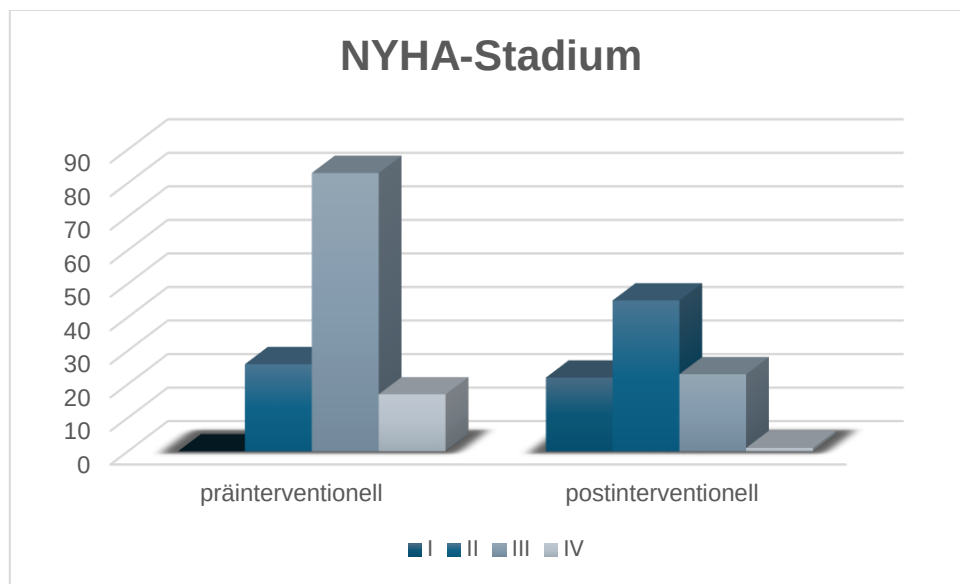


Abb. 9: NYHA-Stadium im prä- und postinterventionellen Vergleich. Darstellung des absoluten Patientenanteils im jeweiligen Stadium. Präinterventionelle vs. postinterventionelle Gesamtzahlen: Stadium I = 0/22, II = 26/45, III = 83/23, IV = 17/1.

3.6.1 Zusammenhang zwischen NYHA-Stadium und Renal Resistance Index

In der Analyse zeigte sich, dass das präinterventionelle NYHA-Stadium und der präinterventioneller RRI nicht miteinander korrelieren, Spearmans $\rho = 0,145$, $p = 0,109$. Auch im Chi-Quadrat-Test mit einer Gruppierung des RRI in hoch ($\geq 0,7$) und normwertig ($< 0,7$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen NYHA-Stadium und RRI $\chi^2(2) = 0,81$, $p = 0,670$.

Auch im FU nach drei Monaten zeigt sich keine statistische Signifikanz, Spearmans $\rho = -0,046$, $p = 0,677$, Chi-Quadrat-Test $\chi^2(2) = 0,34$, $p = 0,840$.

Auch eine Reduktion des RRI zeigte keinen Zusammenhang mit einer Reduktion des NYHA-Stadiums, Spearmans $\rho = -0,085$, $p = 0,447$.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir ein Patientenkollektiv, das bei hochgradiger MI mittels kathetergestützter Mitralklappenintervention behandelt wurde, hinsichtlich der Auswirkungen auf den RRI und die Nierenfunktion.

Im Folgenden sollen die zentralen Ergebnisse der Arbeit noch einmal zusammengefasst werden:

- Drei Monate nach kathetergestützter Mitralklappenintervention zeigte sich ein statistisch signifikant niedrigerer RRI als präinterventionell.
- Es konnte kein direkter Zusammenhang zwischen RRI und linksventrikulärer EF nachgewiesen werden, allerdings zeigen nur Patient*innen mit HFmrEF und HFpEF eine Reduktion des RRI, bei HFrEF ist dies nicht zu beobachten.
- Postinterventionell nach drei Stunden zeigte sich ein Anstieg der glomerulären Filtrationsrate und ein Abfall des Kreatinin-Serumspiegel.
- Ein erhöhter postinterventioneller RRI ist mit einem höheren Stadium des akuten Nierenversagens nach KDIGO assoziiert.
- Drei Monate nach der Intervention reduzierte sich der Kreatinin-Serumspiegel bei Patient*innen mit präinterventioneller HFpEF, bei HFmrEF zeigte sich keine Veränderung und bei HFrEF konnte ein Anstieg des Kreatinin-Serumspiegels nachgewiesen werden.
- Patient*innen mit höherem RRI, sowohl präinterventionell als auch postinterventionell, zeigten im Verlauf eine höhere Gesamtmortalität.
- In der Prognoseabschätzung der Überlebensdaten zeigt sich der RRI den Werten Kreatinin-Serumspiegel und GFR überlegen.

4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund und Diskussion

Die genaue Bedeutung und Aussage des RRI ist noch nicht vollständig bekannt. Man weiß, dass es zahlreiche, sowohl intra- als auch extrarenale Einflussfaktoren gibt und dass der RRI nicht mehr, wie es der Name suggeriert, nur den Gefäßwiderstand repräsentiert.

Die bisher noch unzureichenden Kenntnisse zeigen sich auch in verschiedenen Aussagen der vorhandenen Literatur. Einige Studien berichten von einer statistisch signifikanten Korrelation des RRI mit systolischem und diastolischem Blutdruck, andere Studienergebnisse widersprechen diesem (Akaishi et al., 2020; Bigé et al., 2012; Iacoviello et al., 2016; Radermacher et al., 2002). Ebenso sind die Ergebnisse zur Korrelation mit der Kreatininausscheidung und auch einigen weiteren Faktoren noch uneindeutig (Bigé et al., 2012; Chen et al., 2014; Calabia et al., 2014; Ikee et al., 2005; Radermacher et al., 2002; Tedesco et al., 2007; Tublin et al., 2003).

In Anbetracht der Studienlage scheint es jedoch außer Frage zu stehen, dass ein hoher RRI ($> 0,7$) mit einer höheren Gesamtmortalität und höherem Patientenalter, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, geringerer GFR, KHK, pAVK und Arteriosklerose mit vermehrten kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist (Chen et al., 2014; Di Nicolò und Granata, 2019; O'Neill, 2014; Toledo et al., 2015). Des Weiteren korreliert das Körpergewicht, die Körpergröße und auch das weibliche Geschlecht mit höheren RRI-Werten, was möglicherweise auch auf Hormonunterschiede oder auf einen genetischen Hintergrund zurückzuführen ist. (Boddi et al., 2015; Di Nicolò und Granata, 2017; Ponte et al., 2014).

4.2.1 Häodynamisch-systemische Einflussfaktoren auf den Renal Resistance Index

Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass der RRI auch ein guter Marker für kardiovaskuläre Ereignisse sein kann, da er systemische Parameter misst und systemische Gefäßerkrankungen potentiell berücksichtigt (Boddi et al., 2015; Chirinos und Townsend, 2014; Di Nicolò und Granata, 2017; Geraci et al., 2015; O'Neill, 2014; Pontremoli et al., 1999). Prognostisch weist der RRI auf das Risiko kardiovaskulärer

Ereignisse und eine höhere Mortalität hin, was sich möglicherweise durch den gemeinsamen Faktor einer schweren Arteriosklerose erklären lässt (Boddi et al., 2015; Ikee et al., 2005; Di Nicolò und Granata, 2019; Radermacher et al., 2002; Toledo et al., 2015). So zeigen Patient*innen mit schwerer Aortenklappenstenose oder Stenose der thorakalen oder suprarenal-abdominellen Aorta einen verminderten RRI, wohingegen dieser bei Patient*innen mit Aortenklappeninsuffizienz oder paravalvulärer Leckage nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) höher zu sein scheint als im Vergleichskollektiv (Boddi et al., 2015; Di Nicolò und Granata, 2017; Tublin et al., 1999; Tublin et al., 2003; Vo und Boodhwani, 2018).

Dieser Zusammenhang könnte auch erklären, warum mit zunehmendem Alter ein Anstieg des RRI beschrieben wird, wenn dieser durch arteriosklerotische, mikrovaskuläre Veränderungen mit einer reduzierten Nierenfunktion bedingt ist (Boddi et al., 1996; Ponte et al., 2014). In diesem Zusammenhang wurde bereits erwogen, den RRI, wie auch die Intima-Media-Dicke der Carotiden, den Ankle-Brachial-Index oder eine linksventrikuläre Hypertrophie bei Risikopatient*innen als frühen Marker einer Endorganschädigung zu nutzen (Calabia et al., 2014; Di Nicolò und Granata, 2017; Toledo et al., 2015; Tublin et al., 2003).

Es könnte also der richtige Weg sein, den RRI über die renale Mikrozirkulation als Index der systemischen Makrozirkulation zu betrachten (Di Nicolò und Granata, 2019; O'Neill, 2014).

Interessante Ergebnisse in einer ähnlichen pathophysiologischen Annahme zeigte eine Transplantationsstudie, in der Patient*innen nach Nierentransplantation untersucht wurden und der RRI besser mit dem Alter des Empfängers als mit dem Alter des Spenders korrelierte (Krumme et al., 1997). Zudem bestand ein Zusammenhang mit dem Pulsdruck des Empfängers und den hämodynamischen Parametern anderer Organe, wie z.B. der Milz. Dies deutet darauf hin, dass der RRI, der zwar in spenderspezifischen intrarenalen Arterien gemessen wird, weitgehend von der systemischen Hämodynamik des Empfängers abhängt und nicht von den Parametern des Alлотransplantats (Cauwenberghs und Kuznetsova, 2016; O'Neill, 2014). Darüber hinaus fand sich kein Zusammenhang des RRI mit der glomerulären, tubulären und interstitiellen Pathologie der transplantierten Nieren (Boddi et al., 2015; Naesens et al., 2013).

Diese Ergebnisse bei Transplantatempfängern führen zur Überlegung, dass extrarenale Einflussfaktoren den RRI entscheidend mitbestimmen und der RRI in erster Linie die Eigenschaften des systemischen Gefäßsystems widerspiegelt und nicht alleine die Auswirkungen einer intrinsischen Nierenschädigung (Boddi et al., 2015; Cauwenberghs und Kuznetsova, 2016; Di Nicolò und Granata, 2017; Toledo et al., 2015). Dies zeigte auch die Tatsache, dass der RRI als Akutparameter genutzt werden kann, um bei polytraumatisierten Patient*innen auf eine okkulte Blutung hinzuweisen (Corradi et al., 2011).

Andere bisherige Studien hatten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem RRI, dem systolisch-linksventrikulären Ausfluss und der Menge des renalen Blutflusses zeigen können. Es wurde darauf geschlossen, dass kardiale hämodynamische Faktoren einen großen Einfluss auf den RRI haben müssen, weswegen Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankungen höhere RRI-Werte aufwiesen als die gesunde Vergleichsgruppe (Andrew et al., 2018; Di Nicolò und Granata, 2019; Ennezat et al., 2011; Iacoviello et al., 2016; Kuznetsova et al., 2015). Einige Studien zeigten hinsichtlich dieser Fragestellung allerdings auch divergierende Ergebnisse ohne Einfluss der EF auf den RRI (Gioia et al., 2022).

Auf diesen zahlreichen Beobachtungen und Erkenntnissen bauten wir die Fragestellung unserer Studie auf und vermuteten, durch eine Reduktion der MI und Steigerung der EF eine hämodynamisch bedingte Reduktion des RRI im FU nachweisen zu können. Ausgehend von der Pathophysiologie rechneten wir damit, dass eine Veränderung des RRI, wenn sie durch hämodynamische Faktoren bedingt wäre, insbesondere im kurzfristigen Follow-Up zu beobachten sei und gleichzeitig eine Korrelation mit einer Veränderung der EF zu erkennen wäre.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten jedoch ein anderes Ergebnis. Der RRI veränderte sich wider Erwarten in den ersten Stunden bis Tage nach der Intervention nicht, in dessen Zeitraum wir eine hämodynamische Veränderung durch Reduktion der Regurgitation am ehesten vermutet hätten. Jedoch veränderte sich bei unserem Patientenkollektiv auch die EF nicht statistisch signifikant. Ebenso konnten wir keinen Zusammenhang zwischen RRI und EF nachweisen. Wir hatten pathophysiologisch erwartet, dass vor allem diejenigen Patient*innen eine Reduktion des RRI vorweisen, bei

denen es auch zu einer Steigerung der EF gekommen ist, doch auch diesen Schluss konnten wir nicht statistisch begründen.

Stattdessen zeigte sich eine Reduktion des RRI erst im mittelfristigen FU nach durchschnittlich drei Monaten. Die Bedeutung dieses Ergebnis lässt sich nun diskutieren: War unsere initiale Argumentation zu einfach ohne die komplexe Pathophysiologie zu berücksichtigen und Veränderungen nur monokausal zu erwarten? Denn zahlreiche Studien haben bereits gezeigt, dass der RRI ein komplexes Ergebnis darstellt und nicht durch einzelne Determinanten begründet werden darf, was alleine schon die lange Einführung in dieses Kapitel untermauert.

Interessant ist insbesondere die Beobachtung, dass in der Subgruppenanalyse nur Patient*innen mit einer präinterventionellen HFpEF oder HFmrEF eine Reduktion des RRI vorweisen. Im Falle einer HFrEF zeigte sich auch nach drei Monaten keine Veränderung des RRI. Obwohl die Aussage durch eine geringe Größe des Patientenkollektives begrenzt ist, deutet dieses Ergebnis darauf hin, dass im mittelfristigen Intervall eine hämodynamische Verbesserung, Regeneration und Kompensation nach Reduktion der MI nur bei gering eingeschränkter EF möglich ist. Es lässt sich die Hypothese aufstellen, dass ein stark dekompensierter linker Ventrikel auch nach Intervention keine ausreichenden Kapazitäten besitzt, um die Endorganperfusion, beurteilt am Beispiel des RRI, zu verbessern. Im Hintergrund dieser Beobachtung wäre zu evaluieren, inwieweit der Benefit und das individuelle Outcome einer solchen Intervention bei Patient*innen mit HFpEF oder HFmrEF den von Patient*innen mit HFrEF überlegen sind.

In der Diskussion zur Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs zwischen RRI und EF ist des Weiteren zu beachten, dass eine Verschlechterung der Nierenfunktion auch durch Erhöhung des renalen Venendrucks infolge systemisch venöser Stauung bei verminderter Herzleistung möglich ist (Di Nicolò und Granata, 2017). So führt eine Reduktion der MI nicht nur zu einer Verbesserung der systolischen linksventrikulären Funktion, sondern reduziert auch die kardiovaskuläre Rückstauung ins pulmonale Gefäßsystem und über die Vena cava inferior ins hepatische und renale Endstromgebiet.

Diesen Pathomechanismus zeigte auch unsere Studie anhand der deutlichen Reduktion des echokardiographisch bestimmten sPAP prä- und postinterventionell. Diese konnte

sowohl in der postinterventionellen Echokardiographie als auch im FU nach drei Monaten nachgewiesen werden. Daher könnte man darauf schließen, dass der Pathomechanismus des kardiovaskulären Rückstaus einen größeren Anteil an der Pathophysiologie des RRI in Anspruch nimmt als die bisher angenommene hämodynamische Veränderung der systolischen EF.

In Anbetracht unseres Ergebnisses, dass der RRI erst im FU nach drei Monaten statistisch signifikant abfällt, und auch der sPAP durch die Intervention reduziert wird, aber kein direkter Zusammenhang zur EF nachgewiesen werden konnte, kann vermutet werden, dass die Reduktion des RRI nicht isoliert durch eine Verbesserungen in der systolischen Hämodynamik erklärbar ist, sondern eine Komponente der venösen Rückstauung im mittelfristigen Verlauf darstellt und daher als intrarenaler Einflussfaktor eine große Bedeutung einnimmt und zusätzlich berücksichtigt werden sollte.

Unsere Studienergebnisse divergieren so teilweise von der aktuellen wissenschaftlichen Tendenz, Veränderungen des RRI zunehmend extrarenal-systolischen Faktoren zuzuschreiben. Sie sollen auf keinen Fall den in anderen Studien nachgewiesenen extrarenalen Einfluss in Frage stellen, sondern können eher zeigen, dass die Komplexität rund um den RRI und die Pathophysiologie noch größer zu sein scheint, als bisher angenommen.

Interessant wäre hier in Zukunft sicherlich auch eine Untersuchung der Leberparameter im Zusammenhang mit dem RRI und eine Veränderung dieser im postinterventionellen Verlauf nach Reduktion der MI, um unsere Hypothese weiter zu beurteilen.

4.2.2 Renal Resistance Index und Gesamtmortalität

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass hohe RRI-Werte neben dem renalen Outcome auch klinische Ergebnis vorhersagen und im Zusammenhang mit der Gesamtmortalität stehen können (Boddi et al., 2015; Di Nicolò und Granata, 2019; Radermacher et al., 2002; Toledo et al., 2015).

Dementsprechend wollten auch wir in unserer Studie einen Blick auf die Mortalitätsraten werfen, insb. unter Berücksichtigung des RRI.

Die periinterventionelle Gesamtmortalität einer kathetergestützten Mitralklappenrekonstruktion zeigte sich im durch Studienberichte erwarteten Bereich, zwischen ein und drei Prozent (Schnitzler et al., 2021).

Auch die Ein-Jahres-Gesamtmortalität entsprach mit 19,2% den Ergebnissen anderer Studien. Zur Beurteilung der Mortalität sollte jedoch beachtet werden, dass Patient*innen mit symptomatischer Herzinsuffizienz gemäß NYHA III oder IV auch mit konservativer Therapie eine sehr hohe Ein-Jahres-Mortalität vorweisen (Kalbacher et al., 2019; Störk et al., 2017).

Zur Untersuchung, inwieweit der RRI im Zusammenhang mit der Mortalität steht, teilten wir das Patientenkollektiv anhand des RRI und des bestimmten Cut-Off-Werts in zwei Gruppen auf. Wie bereits in einigen anderen Studien erwähnt, korrelierte sowohl der prä- als auch der postinterventionelle RRI mit der Gesamtmortalität. Patient*innen mit einem höheren RRI zeigten auch eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit.

Besonders spannend ist dabei die Beobachtung, dass der RRI in dieser Fragestellung und Prognoseabschätzung nach unseren Ergebnissen dem Kreatinin-Serumspiegel und der GFR überlegen ist und eine bessere Aussage hinsichtlich des Überlebens zu treffen scheint.

Lediglich die präinterventionellen Harnstoffwerte konnten die Gesamtmortalität, im Vergleich zu anderen Parametern der Nierenfunktion, in unseren Messungen statistisch am besten vorhersagen.

Diese Tatsache unterstützt zudem wiederum die bereits mehrfach diskutierte Hypothese, dass der RRI eben nicht nur einen renalen Parameter darstellt, sondern im Zusammenhang mit systemischen Einflüssen zu sehen ist und dies als Vorteil nutzen kann.

Unter dem Hintergrund dieser Ergebnisse kann auch diskutiert werden, ob vor Mitralklappeninterventionen, wo regelhaft der EuroSCORE zur Beurteilung der Operabilität in interdisziplinären Herzkonferenzen zur Entscheidungsfindung hinzugezogen wird, eine Berücksichtigung des präinterventionellen RRI zur Prognoseabschätzung erwogen werden sollte. Ggf. könnten so Patient*innen mit einem

hohen Letalitätsrisiko eher konservativ therapiert und ihnen eine Intervention erspart werden, wenn die entsprechende Lebenserwartung gering ist und die Lebensqualität durch eine Hospitalisierung reduziert wird. Es ist kritisch zu hinterfragen, ob in solchen Fällen, eine Intervention trotz relativ geringem periinterventionellen Risiko für einen Patient*innen individuell die beste Option darstellt, insb. wenn z.B. im Falle einer HFrEF nur eine begrenzte postinterventionelle Readaptation des linken Ventrikels zu erwarten ist. Entsprechende Cut-Off-Werte des RRI und ein Vergleich zwischen Intervention und konservativem Therapiedesign könnten in weiteren Studien bei Patient*innen mit präinterventionell hohem RRI untersucht werden.

In Anbetracht der Beobachtung, dass ein präinterventionell höherer EuroSCORE II nicht nur als Marker eines perioperativ erhöhten Risikos in der Herzchirurgie dient, sondern auch in unserer Studie mit einer höheren Gesamtmortalität assoziiert war, könnte er ggf. zusammen mit dem RRI und dem NYHA-Stadium zur präinterventionellen Einschätzung der Gesamtprognose erwogen werden.

Es bleibt ein schmaler Grat, keiner/m Patientin/en eine Intervention vorzuenthalten und dennoch auch niemanden zu therapieren, für den die Prognose voraussichtlich wenige Lebensmonate beträgt. Es ist eine Fragestellung, die aus der Onkologie und Palliativmedizin seit langem bekannt ist und nun durch die neueren Therapieoptionen auch zunehmend in anderen Fachbereichen, wie der interventionellen Kardiologie, Einzug hält.

4.2.3 Renal Resistance Index als Screeningparameter des Akuten Nierenversagens

Einige Berichte legen nahe, dass der RRI möglicherweise als Parameter zur Beurteilung der interstitiellen Nierenschädigung genutzt werden kann, um Vorhersagen über die spätere Funktion der erkrankten Niere treffen zu können (Bigé et al., 2012; Ninet et al., 2015; Radermacher et al., 2002; Toledo et al., 2015). Denn unabhängig von der Genese zeigten sich eine Hydronephrose, abdominelle Hypertonie, Harnwegsobstruktion, hämolytisch-urämisches Syndrom, kontrastmittelinduzierte Nephropathie, Nierenvenenthrombose und ein akutes Nierenversagen alle mit einem akuten Anstieg des interstitiellen und venösen Drucks verbunden, der die RRI-Werte beeinflussen kann. Bei

all diesen Erkrankungen kann der RRI durch die anhaltende Hypoperfusion mit ischämischen Folgen als Marker zur Schweregradeinschätzung der Nierenschädigung genutzt werden (Boddi et al., 2015; Calabia et al., 2014; Di Nicolò und Granata, 2019; Tublin et al., 2003; Wybraniec et al., 2017).

Einige Studien zeigten sogar, dass der RRI im septischen Schock, bei beatmungspflichtigen Patient*innen und auch postoperativ als Prädiktor zur Entwicklung eines Akuten Nierenversagens verwendet werden kann (Boddi et al., 2015; Bossard et al., 2011; Di Nicolò und Granata, 2019; Le Dorze et al., 2012; Toledo et al., 2015).

Ebenso wurde der RRI bereits im kardiologischen Setting als Biomarker in einigen Studien getestet. Es konnte gezeigt werden, dass Patient*innen nach herzchirurgischen Eingriffen mit einem postoperativ höheren RRI ($\geq 0,7$) ein bis zu dreifach höheres Risiko für die Entwicklung eines AKI vorweisen (Bossard et al., 2011; Cherry et al., 2020; Vo und Boodhwani, 2018). Dabei übertraf der RRI in Sensitivität und Spezifität sogar die bisherigen AKI-Biomarker Urinausscheidung und Kreatinin-Serumspiegel und ermöglichte durch die sofortige Beurteilung der renalen Hämodynamik eine frühzeitige, nicht verzögerte Diagnosestellung, um Maßnahmen zum Erhalt der Nierenfunktion zu maximieren und so möglicherweise das Outcome zu verbessern (Boddi et al., 2015; Bossard et al., 2011).

Im Falle eines Transkatheter-Aortenklappenersatzes und auch nach Aortenreparaturen konnte bereits nachgewiesen werden, dass der RRI für die nicht-invasive Beurteilung der AKI-Entwicklung hilfreich sein kann, um ein nierenprotektives Management zu etablieren (Adenauer, 2014; Peillex et al., 2020; Valeri et al., 2022).

Dieser wissenschaftliche Hintergrund und die Tatsache, dass interventionelle, kathetergestützte Eingriffe in der Kardiologie nicht selten als Komplikation ein Akutes Nierenversagen verursachen, führten uns zur Fragestellung, ob der RRI auch nach einer interventionellen Mitralklappenrekonstruktion als Prädiktor eines AKI verwendet werden könnte.

Wir kamen zu dem Ergebnis, dass auch nach Mitralklappeninterventionen ein drei Stunden postinterventionell erhöht gemessener RRI mit einem größeren Risiko

einhergeht, in den nächsten Tagen ein Akutes Nierenversagen zu entwickeln. Gleichzeitig zeigt sich eine Assoziation eines höheren RRI mit einem höheren Stadium nach KDIGO.

Ob der RRI als einfacher, schnell und kostengünstig bestimmbarer Parameter dazu geeignet ist, ein AKI vorherzusagen und als diagnostisches Verfahren nach Mitralklappenintervention in den klinischen Alltag integriert werden sollte, kann anhand der diagnostischen Testgütekriterien diskutiert werden. Zu beachten ist jedoch unbedingt unsere kleine Patientenkohorte, sodass weitere Untersuchungen diesbezüglich vor einer endgültigen Beurteilung durchgeführt werden sollten.

In unserer Studie konnte der RRI mit einem Cut-Off-Wert von $> 0,7$ als Screeningparameter eines AKI eine Sensitivität von 0,75 und eine Spezifität von 0,71 erreichen. Der positiv prädiktive Wert betrug 0,38, der negativ prädiktive Wert 0,92.

Aufgrund der erhobenen Testgütekriterien scheint der RRI als präinterventioneller, alleiniger Screeningparameter zur Beurteilung des individuellen Risikos nicht ausreichend geeignet zu sein, da die Gefahr eines falsch negativen Ergebnisses und damit dem Übersehen eines möglichen Risikos zu groß scheint. Auf der anderen Seite ist die Gefahr eines falsch positiven Ergebnisses in diesem Setting im Vergleich zu anderen medizinischen Bereichen nicht so problematisch, da eine postinterventionelle Optimierung der Therapiemaßnahmen auch bei falsch negativem Ergebnis vermutlich nicht zu einer relevanten Schädigung der Patient*innen führen würde.

Bei der Auswertung und Interpretation ist jedoch auch hier die geringe Größe der untersuchten Patientengruppe im Intervall nach drei Tagen zu beachten.

Eine Erhöhung des Grenzwerts auf Kosten der Spezifität wäre zu überlegen. Wir haben uns diesbezüglich für den in Studien am häufigsten verwendeten Grenzwert von 0,7 entschieden.

Ebenfalls zu evaluieren wäre die Idee, eine Art Score-System zu entwickeln, um durch die Kombination aus verschiedenen messbaren Parametern wie z.B. Kreatinin-Serumspiegel, GFR, CKD-Stadium, Patientenalter und RRI ein einfaches und gutes Diagnostikum zu entwickeln, um nach Interventionen, aber auch postoperativ und in allgemeinen Risikosituationen Patient*innen mit einer besonders hohen Wahrscheinlichkeit zu

selektieren und diese entsprechend präventiv zu therapieren, z.B. durch das zeitige Absetzen nephrotoxischer Substanzen oder eine vermehrte Volumengabe, bevor es bereits zu einer ausgeprägten Nierenschädigung gekommen ist. Dies erscheint umso wichtiger, da derzeit nur wenige Therapieoptionen im Falle eines höhergradigen Akuten Nierenversagens zur Verfügung stehen und zur Weiterentwicklung der begrenzten Therapieempfehlungen eine sehr gute und gezielte Diagnostik unabdingbar ist.

Trotz der nicht idealen Testgüte scheint der RRI zur postinterventionellen Diagnosestellung in unklaren Fällen unterstützen zu können ohne ein Therapievorhaben relevant zu verzögern.

Des Weiteren wäre es interessant, in zukünftigen Studien zu untersuchen, inwieweit der RRI im Vergleich zum Kreatinin und der Urinausscheidung in der Diagnosestellung eines AKI einen zeitlichen Vorteil bringen könnte. Hierzu wäre zum Beispiel die in den ersten postinterventionellen Tagen mehrmals täglich durchgeführte RRI-Messung dem Kreatinin-Serumspiegel und der Urinausscheidung gegenüber zu stellen.

Zusammenfassend gibt es weitere interessante Fragestellungen, die den Zusammenhang zwischen RRI und Akutem Nierenversagen untersuchen, nicht nur im Rahmen von kardiologischen Interventionen oder aus wissenschaftlichem Interesse, sondern vor allem im Hinblick auf eine Verbesserung der unmittelbaren klinischen Patientenversorgung, unabhängig von Fachbereich und Intervention.

4.2.4 Auswirkungen der Intervention auf die Nierenfunktion

Eine zentrale Aufgabe der Nieren ist die Filtration des Blutes und die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen. Durch die Filtration des Blutplasmas entsteht der Primärharn, der im Tubulussystem weiter modifiziert wird (AMBOSS GmbH).

Wie bereits erläutert, wird die Nierenfunktion insbesondere durch die glomeruläre Filtrationsrate quantifiziert und kategorisiert (Musso et al., 2016). Die Filtration von Blut durch die Glomeruli erfolgt passiv anhand des renalen Druckgradienten zwischen dem Blutdruck im glomerulären Gefäßbett und dem Druck im Bowman'schen Kapselraum, unter Einfluss der myogenen Autoregulation. Der Blutdruck bestimmt somit den effektiven

Filtrationsdruck und die GFR. Die Filtrationsleistung der Nieren verhält sich proportional zum renalen Blutfluss. Durch diesen pathophysiologischen Mechanismus erklärt sich der unmittelbare Zusammenhang von Nierenperfusion und Nierenfunktion.

Eine häufige Komplikation der Herzinsuffizienz ist die Endorganschädigung der Nieren im Sinne eines kardiorenenalen Syndroms (Kumar et al., 2019). Darunter versteht man eine komplexe pathophysiologische Verbindung beider Organe, bei der es durch Einschränkung eines oder beider Organe zur akuten oder chronischen Schädigung des jeweils anderen Organs kommt (Iacoviello et al., 2016). Durch sie zeigt sich die Interaktion zwischen systemischer Hämodynamik, Perfusion und Nierenfunktion (Cauwenberghs und Kuznetsova, 2016).

Ein ähnliches Bild zeigt sich beim akuten Nierenversagen prärenal Genese. In diesem Fall bedingt eine renale Hypoperfusion unterschiedlicher Ätiologie z.B. bei reduziertem zirkulierenden Blutvolumen die Entwicklung einer akuten Schädigung der Nieren (Gounden et al., 2022).

Wie bereits im Rahmen der Pathophysiologie erläutert, bedingt eine MI ein Regurgitationsvolumen, das für die EF und das Schlagvolumen nicht mehr zur Verfügung steht (Nickenig et al., 2013). Da die Niere mit ihrem hohen Anteil am Herzzeitvolumen zu den am stärksten durchbluteten Endorganen zählt, zeigt sich an ihr eine Einschränkung der linksventrikulären EF besonders ausgeprägt (Cauwenberghs und Kuznetsova, 2016). Die Nieren werden aus diesem Grund auch als Sensor systemisch-kardiovaskulärer Schädigungen bezeichnet (Mulè et al., 2015).

Patient*innen mit höhergradiger MI weisen häufig kombinierte Störungen der Nieren und des Herzens auf (Asdonk et al., 2014). Dies erklärt auch, warum viele der Patient*innen, die sich einer MitraClip®-Intervention unterziehen, eine präprozedurale Nierenerkrankung vorweisen (Raheja et al., 2021).

Gleichzeitig deuten einige Studienergebnisse auf einen engen Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und interventioneller Mitralklappenrekonstruktion hin (Kaneko et al., 2017). So reduzierte eine Mitralklappenintervention in der COAPT-Studie das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz und die Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie (Beohar et al., 2022).

Die Verschlechterung einer Organfunktion kann so zu einer Funktionseinschränkung des anderen Organs führen, wobei die bidirektionale Wechselwirkung als kardiorenales Syndrom bezeichnet wird (Asdonk et al., 2014). Bei reduzierter kardialer Funktion führt neben der verminderten Nierendurchblutung durch ein reduziertes Herzzeitvolumen die Volumenüberlastung durch einen erhöhten zentralvenösen Druck zu einer venösen Stauung mit reduziertem renalem Blutfluss und daraus resultierend eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (Gembillo et al., 2021).

Neben hämodynamischen Mechanismen sind aber auch metabolische, neurohormonelle, atherosklerotische, sowie entzündliche Mechanismen an der Pathogenese des kardiorenalen Syndroms beteiligt (Gembillo et al., 2021).

Auf dieser Grundlage und bisheriger Fallstudien stellten wir die Hypothese auf, dass die kathetergestützte Reduktion der MI zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führen könnte, da über den Mechanismus des kardiorenalen Syndroms durch Reduktion des Regurgitationsvolumens eine Verbesserung der renalen Perfusion und damit auch eine Steigerung der GFR möglich ist. Vergleichbare Ergebnisse, wenn auch mit anderem Design bei ähnlicher Pathophysiologie, zeigte eine Studie von Butler et al. (2006), bei der Patient*innen nach LVAD-Implantation eine erhebliche und schnelle Verbesserung der Nierenfunktion vorwiesen.

In unserer Studie zeigte sich im FU nach drei Stunden und drei Tagen im Vergleich zu präinterventionell eine statistisch signifikante Reduktion des Kreatinin-Serumspiegels und ein Anstieg der GFR, nicht jedoch im FU nach drei Monaten.

Dementsprechend ist zu überlegen, ob diese Veränderung nur durch die periinterventionelle Volumengabe zu einer Verbesserung des Volumenstatus bei einem hochaltrigen Patientenkollektiv führt und auf diesem Weg durch vermehrte Nierenperfusion und erhöhtem Perfusionsdruck die laborchemischen Nierenfunktionsparameter verbessert werden. Zu bemerken ist außerdem, dass sich zwar ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigte, jedoch mit einer Veränderung des Kreatinin-Serumspiegels von unter 0,2 mg/dl keine klinische Relevanz erkennen ließ.

Auf der anderen Seite können die Ergebnisse zur Überlegung führen, eine periinterventionelle Volumengabe bei allen Patient*innen zu evaluieren und zu forcieren,

solange es die kardiale Leistung erlaubt, auch wenn die Intervention selbst kein Kontrastmittel voraussetzt. Ähnliche Bemerkungen wurden bereits von Dangas und Adams (2020) angebracht und können von uns fortgeführt werden. In diesem Rahmen wäre es interessant, weitere randomisierte Studien anzuschließen, die den Effekt und die Auswirkung einer periinterventionellen Volumengabe bei kathetergestützter Mitralklappenintervention untersuchen, inwieweit diese zu einem klinisch besseren Outcome, einer Verkürzung der Dauer des intensivierten Monitorings und einer Reduktion der Rate an Patient*innen mit Akutem Nierenversagen führen kann.

Wider Erwarten zeigte das Gesamtpatientenkollektiv im FU nach drei Monaten keine Verbesserung der Nierenfunktionsparametern. Die Subgruppenanalyse zeigte jedoch, dass diese Beobachtung nicht für alle Patientengruppen zutrifft. So konnte interessanterweise bei Patient*innen mit HFpEF eine Reduktion des Kreatinin-Serumspiegels nachgewiesen werden. Bei Patient*innen mit HFmrEF zeigte sich keine Veränderung, während sich die Nierenfunktion im Falle einer HFrEF nach drei Monaten statistisch signifikant verschlechterte. Eine mögliche Altersreduktion der GFR scheint in diesem relativ kurzen Zeitraum von drei Monaten keinen relevanten Einfluss zu spielen.

Zu diskutieren bleibt also, warum nur in einem bestimmten Patientenkollektiv mit präinterventionell erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion die aufgestellte Hypothese einer Verbesserung der Nierenfunktion durch die Intervention bewiesen werden konnte, wenn es doch pathophysiologisch im Sinne eines kardiorenenalen Syndroms in allen Fällen zu erwarten gewesen wäre?

Eine Erklärung für diese Beobachtung wäre die mögliche Dauer eines bereits bestehenden kardiorenenalen Syndroms vor der Intervention. Bestünde dieses bereits über einen zu langen Zeitraum, könnten irreparable Schädigungen des linken Ventrikels mit reduzierter EF eingetreten sein, sodass Anpassungen an die neue Hämodynamik und ein umgekehrtes kardiales Remodeling nicht mehr möglich wären. Bei HFpEF Patienten hingegen ist anzunehmen, dass noch bessere Kompensationsmechanismen bestünden, durch die eine Verbesserung der Nierenfunktion und des RRI nach Therapie der MI möglich wären.

Ähnliche Beobachtungen zeigen die Ergebnisse in den Untersuchungen zum Zusammenhang der EF mit dem RRI. Auch hier wiesen Patient*innen mit HFrEF keine Verbesserung des RRI im FU nach drei Monaten auf, sodass ein pathophysiologischer Zusammenhang durchaus möglich erscheint.

Dieser Überlegung folgend könnte es bedeuten, dass die Intervention für Patienten mit HFrEF aus pathophysiologischer Sicht zu spät durchgeführt wurde, um Adaptationsprozesse nach Reduktion der MI zu ermöglichen.

Einer unserer Gedanken war auch, dass möglicherweise die Genese der MI eine Aussage darüber machen könnte, in welchen Fällen es postinterventionell zu einer Verbesserung der Nierenfunktion und des RRI kommen könnte. Hier zeigten sich jedoch keine Unterschiede zwischen primärer, sekundärer und gemischter Genese.

Oder war lediglich der Zeitraum von drei Monaten zu kurzfristig für ein umgekehrtes linksventrikuläres Remodeling bei Patient*innen mit HFrEF und für mögliche Veränderungen im neurohormonellen Sektor über das Renin-Angiotensin-System, sodass die hämodynamische Stauung mit vaskulärer Adaptation einem längeren Zeitraum bedarf? So zeigte z.B. Wang et al. (2015) eine Verbesserung der Nierenfunktion ein Jahr nach Mitralklappenintervention.

Eine andere mögliche Option wäre, dass pathophysiologische Veränderungen durch eine leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie, die Patient*innen mit HFrEF erhalten, verschleiert werden könnte. Die Herzinsuffizienz bedingt über eine sympathische Hyperaktivität und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) kardio- und nephrotoxische Auswirkungen, was mit hohen RRI-Werte und mit einem erhöhten intrarenalen Gefäßwiderstand aufgrund einer neurohormonellen Aktivierung verbunden ist (Ciccone et al., 2014; Ennezat et al., 2011; Iacoviello et al., 2016). Dieser kann medikamentös durch β -Blocker, ACE-Hemmer und ARNI entgegengewirkt werden (Gembillo et al., 2021). So zeigt sich z.B. unter der Einnahme von Sacubitril und Valsartan eine Reduktion des RRI, die nicht mit einer Verbesserung der EF korreliert (Gioia et al., 2022). Durch eine Verbesserung der kardialen Funktion nach Intervention wäre auch über neurohormonelle Mechanismen eine Verbesserung der Nierenfunktion zu erwarten, die

jedoch bei bereits präinterventionell guter medikamentöser Einstellung geringer ausfallen würde, als ohne Medikation und durch diese ggf. verschleiert werden könnte.

Bei der Diskussion unserer Ergebnisse ist außerdem wichtig, dass eine Trikuspidalklappenregurgitation ebenfalls mit einer schlechteren Nierenfunktion assoziiert ist (Maeder et al., 2008) und ein Großteil unserer Studienpatient*innen eine komorbide Trikuspidalklappeninsuffizienz aufwies, die erst im weiteren Verlauf, frühestens acht Wochen nach Mitralklappenintervention, katheterinterventionell behandelt wurde. Dies könnte erklären, weshalb sich die Nierenfunktion im FU nicht adäquat verbessern und warum die Furosemid-Äquivalenzdosis nicht statistisch signifikant reduziert werden konnte, da ein relevanter Teil der Patient*innen weiterhin über eine therapiebedürftige Trikuspidalklappeninsuffizienz verfügte.

Zusammenfassend ist eine Veränderung der Nierenfunktion von zahlreichen Einflussfaktoren abhängig und kann nicht alleine durch eine Variation in der Hämodynamik bedingt und erklärt werden. Sicherlich spielt diese über die Pathophysiologie des kardiorenenalen Syndroms eine wichtige Rolle, was sich auch daran erkennen lässt, dass eben nur ein Teil der Patient*innen, je nach präinterventioneller EF, nach einer Mitralklappenintervention eine Verbesserung der Nierenfunktion vorweist. Warum nicht regelhaft alle Patient*innen eine Verbesserung der Nierenfunktion zeigen, mag zahlreiche individuelle und komplex pathophysiologische Ursachen haben, die so in ihrem gesamten Ausmaß noch nicht vollständig verstanden sind. Weitere Grundlagenforschung in diesem Bereich könnte die noch nicht zufriedenstellende Kenntnislage erweitern. Nach unseren Ergebnissen scheint eine Intervention aus rein renaler Indikation unter Betrachtung der Risiken eines Eingriffs und der resultierenden Ergebnisse nicht gerechtfertigt zu sein (Asdonk et al., 2014). Eine solche Entscheidung sollte jedoch immer individualisiert getroffen werden.

4.2.5 Auswirkungen der Intervention auf das NYHA Stadium

Eine der wichtigsten Ergebnisse unserer Studie aus klinischer Sicht ist sicherlich die deutliche Reduktion des NYHA- Stadiums drei Monate postinterventionell. Die Ergebnisse

sind dahingehend mit anderen wissenschaftlichen Darstellungen im Konsens (Franzen et al., 2011).

So wünschenswert eine laborchemische Verbesserung bzw. ein Erhalt der Nierenfunktion oder eine Reduktion des RRI auch ist, sollte in der Medizin und ihrer Forschung immer hinterfragt werden, welchen direkten Nutzen Patient*innen von einer Behandlung tragen und welche Relevanz diese für sie mit sich bringt. So ist für Patient*innen in hohem Alter eine gute Lebensqualität nicht selten wichtiger als eine Verlängerung der verbleibenden Lebenszeit. Es ist ein Thema, das in der Medizinethik schon längere Zeit diskutiert wird. Umso erfreulicher also die Ergebnisse dieser Studie, dass die Intervention zu einer deutlichen Reduktion des NYHA-Stadiums führen konnte.

Es lässt sich also diskutieren, ob die interventionelle Therapie der MI im Kern eine symptomatische Therapie darstellt, da sich trotz deutlicher Reduktion der Insuffizienz keine Verbesserung der EF zeigte, was von einer kausalen Therapie zu erwarten wäre. Interessant ist jedoch auch der Gegenaspekt, dass für eine Verbesserung der Symptomatik eine Steigerung der EF nicht zwingend notwendig zu sein scheint, wie die Ergebnisse unserer Studie zeigen. Unberücksichtigung bleibt dabei die Fragestellung, ob eine Verbesserung der EF, bei meistens seit Jahren bestehender Herzinsuffizienz durch myokardiale Schädigung und Dilatation, überhaupt möglich ist?

Wenn durch die deutliche Verbesserung des NYHA-Stadiums die Mitralklappenintervention als symptomatische Therapie angesehen werden würde, wäre es dann gerechtfertigt, nur noch Patient*innen einer Intervention zuzuführen, die eine ausgeprägte Symptomatik zeigen?

Schwerpunkt dieser Arbeit sollte bewusst die Untersuchung der Auswirkungen einer Mitralklappenintervention auf die Nierenfunktion sein, dennoch möchten wir aufgrund der genannten Argumente die Verbesserung der klinischen Herzinsuffizienz-Symptomatik nicht außer Acht lassen, auf unsere Empfehlungen zukünftiger Studien hinweisen und ihre klinische Relevanz zum Abschluss betonen.

4.3 Limitationen und Ausblick

Eine Betrachtung und Interpretation von Ergebnissen sollte stets unter kritischer Beurteilung des Studiendesigns und des untersuchten Patientenkollektivs erfolgen.

In unserem Fall ist neben dem hohen Alter und der ausgeprägten Komorbidität auch auf die relativ geringe Kohortengröße hinzuweisen, sowie auf die fehlende Gegenüberstellung einer randomisierten Vergleichsgruppe ohne Intervention. Diese war in unserem Studiendesign in der Planung und Durchführung nicht möglich, da im Universitätsklinikum Bonn als Maximalversorgungszentrum Patient*innen mit hochgradiger MI i.d.R. einer Intervention zugeführt wurden.

Für weitere, zukünftige Forschungsprojekte ähnlicher Fragestellung wäre sicherlich zum einen ein multizentrisches Vorgehen zur Erhöhung der eingeschlossenen Patientenzahl zu evaluieren, gleichzeitig aber ggf. auch eine Zusammenarbeit mit kleineren Krankenhäusern, um eine Vergleichsgruppe ohne Intervention zu kohortieren und zu schauen, wie sich in diesem Patientenkollektiv der RRI, die Nierenfunktion und die Gesamtprognose im Vergleich zur Interventionsgruppe verhalten.

Des Weiteren sollte, wie bereits mehrfach betont, die Diskussion und Interpretation unserer Studienergebnisse in vielen Fällen mit Vorbehalt gesehen werden, da ausgeprägte Limitationen durch unzureichende Kenntnisse in der Pathophysiologie bestehen. Über welche Mechanismen, abgesehen von der Hämodynamik, wird ein kardiorenales Syndrom bedingt und welchen Einfluss haben diese Faktoren explizit auf den RRI? Welche Rolle spielt z.B. der Hämoglobinspiegel im Rahmen einer renalen Anämie, wo aus der Geburtshilfe und pränatalen Medizin die Bestimmung des fetalen Hämoglobins durch doppler-duplex basierte Messung von intraarteriellen Flussprofilen gut bekannt ist (Prefumo et al., 2019)?

Auf Grundlage unserer Studienergebnisse eröffnen sich zahlreiche weitere Fragestellungen, die mit Fokus auf den RRI beliebig weitergeführt werden können und den Einfluss auf die Therapieoptionen weiter untersuchen sollten. Es wäre sicherlich zielführend, die Ergebnisse in regelmäßigen zeitlichen Abständen zu sammeln und darzustellen. Hier kann die erfolgreiche Entwicklung der SGLT2-Inhibitoren in der Herzinsuffizienztherapie als gutes Beispiel genommen werden, wie die Bedeutung und

Untersuchung des kardiorenenalen Syndroms den Patient*innen letztendlich unmittelbar zu Gute gekommen sind.

Nicht zuletzt bleibt die Fragestellung, welche klinische Konsequenz sich aus den Ergebnissen unserer Studie ziehen lässt, sollte dies doch immer das zentrale Ziel einer ambitionierten Studie mit klinischer Fragestellung sein? Ohne Zweifel ist der RRI ein Parameter, der in der präinterventionellen Risikoevaluation zur Beurteilung eines geeigneten Patientenkollektives zur Mitralklappenintervention, der Gesamtmortalität und insbesondere der Entwicklung eines AKI im intensivmedizinischen Verlauf eine wichtige Rolle spielen könnte. Dies sollte durch weitere Forschungsarbeiten, sowohl in der Grundlagenforschung, Pharmakologie und Klinik, ergänzt werden, um die derzeit noch begrenzten Therapieoptionen des AKI zu verbessern und die große und in den nächsten Jahren weiter zunehmende Gruppe von Patient*innen optimal versorgen zu können. Selbst wenn der therapeutische Nutzen einer Prädiktion des AKI derzeit noch begrenzt ist, so bildet diese zusammen mit der Diagnostik die Grundlage zu Studien rund um neue Therapieoptionen. Dessen ungeachtet ist der RRI ein einfach zu bestimmender Parameter mit einem großen und breiten Potential, das bisher sicherlich noch nicht vollständig erfasst werden konnte.

So haben wir uns erhofft, durch diese Studie einen kleinen Beitrag zum grundlegenden Verständnis des RRI und des kardiorenenalen Syndroms zu leisten.

Es bleiben interessante Fragestellungen von klinischer Relevanz, die zusammen mit unseren Ergebnissen und denen nachfolgender Studien, z.B. im Rahmen weiterführender Metaanalysen, in einen gesamtwissenschaftlichen Kontext einzuordnen sind, um so Schritt für Schritt die Kenntnisse über die komplexe Pathophysiologie und ihre klinische Bedeutung erweitern zu können.

5. Zusammenfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz zählt mit einer Prävalenz von ein bis zwei Prozent zu den häufigsten erworbenen Klappenvitien. Pathophysiologisch resultiert ein Regurgitationsvolumen in den linken Vorhof mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzbelastung sowie ein reduziertes Schlagvolumen mit Symptomen einer Linksherzinsuffizienz. Die Prognose einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz ist deutlich limitiert. Therapeutisch wurden in den letzten Jahren insbesondere bei hohem perioperativem Risikoprofil zunehmend auch interventionelle Verfahren eingesetzt. Eine häufige Komplikation der höhergradigen Mitralklappeninsuffizienz durch verminderte Perfusion bleibt die Endorganschädigung der Nieren im Sinne eines kardiorenenalen Syndroms. Aus der verminderten Endorganperfusion und dem erhöhten zentralvenösen Druck resultiert ein reduzierter renaler Blutfluss mit verminderter glomerulärer Filtration. Ein Diagnostikum, was in diesem Zusammenhang in den letzten Jahren zunehmend Berücksichtigung fand, ist der doppler-basierte Renal Resistance Index, der eine schnelle, nicht-invasive Beurteilung der renalen Hämodynamik ermöglicht. Dies führte uns zur zentralen Fragestellung dieser Studie, inwieweit die interventionelle Therapie der MI einen statistisch signifikanten Einfluss auf den RRI und die Nierenfunktion zeigt und ob dabei eine Korrelation zur Ejektionsfraktion nachzuweisen ist.

Im Zeitraum von Juni 2020 bis Dezember 2021 konnten insgesamt 127 Patienten in unserer Studie berücksichtigt werden, die an der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn eine Mitralklappenintervention erhielten. Vor der Intervention, sowie drei Stunden, drei Tage und ca. drei Monate danach erfolgte die sonographische Bestimmung des RRI und die laborchemische Beurteilung der Nierenfunktion.

Drei Monate nach kathetergestützter Mitralklappenintervention zeigte sich ein statistisch signifikant niedrigerer Renal Resistance Index als präinterventionell (0,71 vs. 0,67, $p < 0,001$), was im Zusammenhang mit der Reduktion des systolischen Pulmonalarteriendrucks (41,6 vs. 35,3 mmHg, $p < 0,001$) auf einen relevanten Einfluss der systemisch-venösen Stauung schließen lässt. In der Subgruppenanalyse fiel auf, dass nur Patient*innen mit präinterventionell erhaltener Ejektionsfraktion eine Verbesserung von Renal Resistance Index und Nierenfunktion vorwiesen, was auf einen

Zusammenhang mit der Ejektionsfraktion und auf die mögliche Relevanz eines umgekehrten kardialen Remodeling in der Pathophysiologie hinweisen kann (Veränderung des RRI bei HFpEF: $T = -3,34$ ($p < 0,001$) vs. RRI bei HFrEF: $T = -1,75$ ($p = 0,101$). Veränderung des Kreatinin-Serumspiegels bei HFpEF: $T = -2,20$ ($p = 0,032$) vs. Kreatinin-Serumspiegel bei HFrEF $T = 3,65$ ($p = 0,003$)).

In den Überlebensdaten zeigte sich der Renal Resistance Index zur Prognoseabschätzung gegenüber den Parametern Kreatinin-Serumspiegel und Glomeruläre Filtrationsrate statistisch überlegen (Prädiktion der Gesamtmortalität von postinterventionellem RRI ($p = 0,02$), präinterventionellem RRI ($p = 0,04$), präinterventioneller GFR ($p = 0,14$) und präinterventioneller Kreatinin-Serumspiegel ($p = 0,06$)). Zudem bestand eine Assoziation zwischen einem unmittelbar postinterventionell erhöhten Renal Resistance Index und einem höheren Stadium des Akuten Nierenversagens ($p = 0,022$).

Insgesamt bestätigten unsere Untersuchungen also den allgemeinen Konsens vorausgegangener Studien, den Renal Resistance Index zur Beurteilung der renalen Hämodynamik im Hinblick auf verschiedene Fragestellungen weiterhin im Fokus zu behalten, da er schnell und einfach erhoben werden kann und in unserer Studie insbesondere zur Beurteilung des Risikos eines Akuten Nierenversagens und der Mortalität weitere Informationen liefern konnte.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ein beispielhaftes Clipsystem zur Mitralklappenintervention	16
Abb. 2: Kathetergestützte Mitralklappenintervention am Beispiel des MitraClips®	18
Abb. 3: Doppler-sonographische Bestimmung des RRI	33
Abb. 4: Mittelwerte des sPAP im zeitlichen Studienverlauf	40
Abb. 5: Mittelwerte des RRI im zeitlichen Studienverlauf	44
Abb. 6: Überlebensfunktionen verschiedener Untergruppen im Vergleich	49
Abb. 7: Kreatinin-Serumspiegel im zeitlichen Studienverlauf	50
Abb. 8: GFR im zeitlichen Studienverlauf	51
Abb. 9: NYHA-Stadium im prä- und postinterventionellen Vergleich	55

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ursachen und Mechanismen der Mitralklappeninsuffizienz	10
Tab. 2: Quantitative Parameter zur echokardiographischen Schweregradeinteilung	12
Tab. 3: Der renale Resistance Index als prädiktiver Wert	24
Tab. 4: Stadieneinteilung des AKI nach KDIGO	27
Tab. 5: Stadieneinteilung der CKD nach KDIGO	28
Tab. 6: Verwendete Interventionssysteme	32
Tab. 7: NYHA-Klassifikation	35
Tab. 8: Präinterventionelle Patientencharakteristika	39
Tab. 9: Prä- und postinterventionelle Echokardiographie	41
Tab. 10: Prä- und postinterventionelle Medikation	42
Tab. 11: Laborchemische Parameter	42
Tab. 12: Überlebensraten und periinterventionelle Komplikationen	43
Tab. 13: Explorative Datenanalyse des RRI	44
Tab. 14: Statistische Auswertung des RRI mittels t-Test	44
Tab. 15: Reduktion des RRI nach drei Monaten in Abhängigkeit von der präinterventionellen Ejektionsfraktion	46
Tab. 16: Zusammenhang zwischen RRI und ICU-Aufenthalts anhand der Spearman-Korrelation	46
Tab. 17: Charakteristika der Überlebensanalyse	47
Tab. 18: Explorative Datenanalyse des Kreatinin-Serumspiegels	50
Tab. 19: Statistische Auswertung des Kreatinin-Serumspiegels mittels t-Test	50
Tab. 20: Explorative Datenanalyse der Glomerulären Filtrationsrate	51
Tab. 21: Statistische Auswertung der Glomerulären Filtrationsrate mittels t-Test	51
Tab. 22: Veränderung des Kreatinin-Serumspiegels nach drei Monaten in Abhängigkeit von der präinterventionellen Ejektionsfraktion	52
Tab. 23: Vierfelder-Tafel zur Analyse des RRI und dem Auftreten eines AKI	54

8. Literaturverzeichnis

Acar J. Insuffisance mitrale aiguë [Acute mitral valve insufficiency]. *Ann Cardiol Angeiol* 1995; 10: 561-566

Adenauer VSM, Herausgeber Universität Bonn, 2014: Der renale Resistance Index zur Detektion einer akuten Nierenschädigung und einer höhergradigen periprothetischen Aortenklappeninsuffizienz nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation. <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:5n-35837> (Zugriffsdatum 16.11.2023)

Akaishi T, Abe M, Miki T, Miki M, Funamizu Y, Ito S. Ratio of diastolic to systolic blood pressure represents renal resistive index. *J Hum Hypertens* 2020; 7: 512–519

Alfieri O, Maisano F, Bonis M de, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 674–681

AMBOSS GmbH; Kapitel: Nierendurchblutung und glomeruläre Filtration; Kapitel zuletzt aktualisiert am 26.09.2023; Kapitel zitiert am 08.10.2023 um 10:25 Uhr

Andrew BY, Cherry AD, Hauck JN, Nicoara A, Maxwell CD, Konoske RM, Thompson A, Kartha LD, Swaminathan M, Stafford-Smith M. The Association of Aortic Valve Pathology With Renal Resistive Index as a Kidney Injury Biomarker. *Ann Thorac Surg* 2018; 1: 107–114

Aoun J, Reardon MJ, Goel SS. Transcatheter mitral valve replacement: an update. *Curr Opin Cardiol* 2021; 4: 384-389

Armijo G, Estevez-Loureiro R, Carrasco-Chinchilla F, Arzamendi D, Fernández-Vázquez F, Jimenez-Quevedo P, Freixa X, Pascual I, Serrador AM, Mesa D, Alonso-Briales JH, Goicolea J, Hernández-Antolin R, Fernández-Peregrina E, Cid Alvarez AB, Andraka L, Cruz-Gonzalez I, Berenguer A, Sanchis J, Diez Gil JL, Hernández-García JM, Li CH, Benito-González Tomas, Agustin JA. De, Avanzas P, Regueiro A, Amat-Santos I, Pan M, Nombela-Franco L. Acute Kidney Injury After Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Repair. *J Am Coll Cardiol* 2020; 21: 2463–2473

Asdonk T, Nickenig G, Hammerstingl C. Reduction of severe mitral regurgitation with the MitraClip® system improves renal function in two patients presenting with acute kidney injury and progressive renal failure due to cardio renal syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 4: 610–614

Baldus S, Bauersachs J, Beckmann A, Bleiziffer S, Böning A, Conradi L, Ensminger S, Falk V, Frerker C, Liebetrau C, Möllmann H, Rudolph V, Schächinger V, Schulze PC, Thiele H, Walther T, Beyersdorf F. Gemeinsamer Kommentar der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zu den Leitlinien (2021) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen. *Kardiologie* 2022; 16: 270–278

Barone R, Goffredo G, Di Terlizzi V, Alcidi G, Tabella E, Centola A, Campanale G, Ruggiero A, Cuculo A, Di Biase M, Brunetti ND, Iacoviello M. Renal resistance index independently predicts worsening of renal function after coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2023; 1: 43–50

Baumgartner H, Cremer J, Eggebrecht H, Diegeler A, Hamm C, Welz A, Haude M, Beyersdorf F, Ince H, Walther T, Kuck KH, Falk V. Kommentar zu den Leitlinien (2017) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen. *Der Kardiologe* 2018; 3: 184-193

Beohar N, Ailawadi G, Kotinkaduwa LN, Redfors B, Simonato M, Zhang Z, Morgan LG, Escolar E, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant BK, Abraham WT, Lindenfeld J, Mack MJ, Stone GW. Impact of baseline renal dysfunction on cardiac outcomes and end-stage renal disease in heart failure patients with mitral regurgitation: the COAPT trial. *Eur Heart J* 2022; 17: 1639-1648

Beller JP, Rogers JH, Thourani VH, Ailawadi G. Early clinical results with the Tendyne® transcatheter mitral valve replacement system. *Ann Cardiothorac Surg* 2018; 6: 776-779

Beshay M, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Novel monitoring of renal function and medication levels in saliva and capillary blood of patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2022; 1: 100–108

Biaggi P, Felix C, Gruner C, Herzog BA, Hohlfeld S, Gaemperli O, Stähli BE, Paul M, Held L, Tanner FC, Grünenfelder J, Corti R, Bettex D. Assessment of mitral valve area during percutaneous mitral valve repair using the MitraClip® system: comparison of different echocardiographic methods. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 1032–1040

Bigé N, Lévy PP, Callard P, Faintuch JM, Chigot V, Jousselin V, Ronco P, Boff, JJ. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2012; 139

Boddi M, Sacchi S, Lammel RM, Mohseni R, Sernerl GG. Age-related and vasomotor stimuli-induced changes in renal vascular resistance detected by Doppler ultrasound. *Am J Hypertens* 1996; 5: 461–466

Boddi M, Natucci F, Ciani E. The internist and the renal resistive index: truths and doubts. *Intern Emerg Med* 2015; 8: 893–905

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, Leon AC de, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines 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 (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1-142

Bossard G, Bourgoin P, Corbeau JJ, Huntzinger J, Beydon L. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2011; 6: 891–898

Brandt R, Hamm CW, Dill T. *Duale Reihe Innere Medizin*. Stuttgart: Thieme, 2012

Breuer TG, Meier JJ. Inpatient treatment of type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 26: 466-474

Buck T, Plicht B, Erbel R. Aktuelle Empfehlungen zur echokardiographischen Schweregradbeurteilung der Mitralklappeninsuffizienz: Standardisierung und praktische Anwendung mittels eines Scoringsystems. *Herz* 2006; 1: 30–37

Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 1999; 2: 411–417

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. 2019

Butler J, Geisberg C, Howser R, Portner PM, Rogers JG, Deng MC, Pierson RN. Relationship between renal function and left ventricular assist device use. *Ann Thorac Surg* 2006; 5: 1745–1751

Calabia J, Torguet P, Garcia I, Martin N, Mate G, Marin A, Molina C, Valles M. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the link between macrocirculation and microcirculation. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 3: 186–191

Carlo C de, Settimio UF, Maisano F. Mitral valve repair versus MitraClip®. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018; 1: 80-83

Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index. *Pulse (Basel)* 2016; 3-4: 172–178

Chakravarty T, Makar M, Patel D, Oakley L, Yoon SH, Stegic J, Singh S, Skaf S, Nakamura M, Makkar RR. Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With the MitraClip® G4 System. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 20: 2402–2414

Chen Q, He F, Feng X, Luo Z, Zhang J, Zhang L, Wang Y, Tong J. Correlation of Doppler parameters with renal pathology: A study of 992 patients. *Exp Ther Med* 2014; 2: 439–442

Cherry AD, Hauck JN, Andrew BY, Li YJ, Privratsky JR, Kartha LD, Nicoara A, Thompson A, Mathew JP, Stafford-Smith M. Intraoperative renal resistive index threshold as an acute kidney injury biomarker. *J Clin Anesth* 2020; 109626

Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 11: 3365–3370

Chirinos JA, Townsend RR. Systemic arterial hemodynamics and the "renal resistive index": what is in a name? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 3: 170–171

Ciccone MM, Iacoviello M, Gesualdo L, Puzzovivo A, Antoncicchi V, Doronzo A, Monitillo F, Citarelli G, Paradies V, Favale S. The renal arterial resistance index: a marker of renal function with an independent and incremental role in predicting heart failure progression. *Eur J Heart Fail* 2014; 2: 210–216

Corradi F, Brusasco C, Vezzani A, Palermo S, Altomonte F, Moscatelli P, Pelosi P. Hemorrhagic shock in polytrauma patients: early detection with renal Doppler resistive index measurements. *Radiology* 2011; 1: 112–118

Dangas GD, Adams DH. Noncontrast Nephropathy After Percutaneous Mitral Valve Edge-to-Edge Repair. *J Am Coll Cardiol* 2020; 21: 2474-2476

Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA. Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 2006; 11: 620-641

Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, Brochart L. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critical ill patients. *Intensive Care Med* 2011; 37: 68-76

David TE, Armstrong S, Sun Z, Daniel L. Late results of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 7-12

Delanghe JR, Cobbaert C, Harmoinen A, Jansen R, Laitinen P, Panteghini M. Focusing on the clinical impact of standardization of creatinine measurements: a report by the EFCC Working Group on Creatinine Standardization. *Clin Chem Lab Med* 2011; 6: 977–982.

Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, Poggio E, Glassock RJ, Rule AD. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *The New England journal of medicine* 2017; 24: 2349–2357

DePace NL, Nestico PF, Morganroth J. Acute severe mitral regurgitation. Pathophysiology, clinical recognition, and management. *Am J Med* 1985; 78: 293–306

Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, Joannès-Boyau O, Fleureau C, Roze H, Ripoche J, Janvier G, Combe C, Ouattara A. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Crit Care* 2012; 5: 165

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN); Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL). Interdisziplinäre S2k-Leitlinie - Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen – Langfassung. 1. Auflage. 2021

Di Nicolò P, Granata A. Renal Resistive Index: not only kidney. *Clin Exp Nephrol* 2017; 3: 359–366

Di Nicolò P, Granata A. Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions. *J Nephrol* 2019; 4: 527–538

Doulamis IP, Tzani A, Kampaktsis PN, Kaneko T, Tang GHL. Acute kidney injury following transcatheter edge-to-edge mitral valve repair: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2021; 38: 29-35

Ennezat PV, Maréchaux S, Six-Carpentier M, Pinçon C, Sediri I, Delsart P, Gras M, Mounier-Véhier C, Gautier C, Montaigne D, Jude B, Asseman P, Le Jemtel TH. Renal resistance index and its prognostic significance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 12: 3908–3913

Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009; 9672: 1382–1394

Enta Y, Nakamura M. Transcatheter mitral valve replacement. *J Cardiol* 2021; 6: 555-564

Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2134–2140

Feldman T, Foster E, Glower DD, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *The New England journal of medicine* 2011; 15: 1395–1406

Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi, MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015; 25: 2844–2854

Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, Schlüter M, Schillinger W, Butter C, Hoffmann R, Corti R, Pedrazzini G, Swaans MJ, Neuss M, Rudolph V, Sürder D, Grünenfelder J, Eulenburg C, Reichenspurner H, Meinertz T, Auricchio A. MitraClip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 5: 569–576

Gembillo G, Visconti L, Giusti MA, Siligato R, Gallo A, Santoro D, Mattina A. Cardiorenal Syndrome: New Pathways and Novel Biomarkers. In: *Biomolecules* 2021; 11: 1581

Geraci G, Mulè G, Mogavero M, Geraci C, D'Ignoti D, Guglielmo C, Cottone S. Renal haemodynamics and severity of carotid atherosclerosis in hypertensive patients with and without impaired renal function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 2: 160–166

Gioia MI, Parisi G, Grande D, Albanese M, Alcidi G, Correale M, Brunetti ND, Ciccone MM, Iacoviello M. Effects of Sacubitril/Valsartan on the Renal Resistance Index. *J Clin Med* 2022; 13: 3683

Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int* 2016; 6: 85–91

Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal Function Tests. In: *StatPearls* [Internet; Zugriffsdatum: 05.07.2023]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022

Grande D, Gioia MI, Terlizzese P, Iacoviello M. Heart Failure and Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol* 2018; 219–238

Grande D, Terlizzese P, Iacoviello M. Role of imaging in the evaluation of renal dysfunction in heart failure patients. *World J Nephrol* 2017; 3: 123–131

Grayburn PA. How to measure severity of mitral regurgitation. *Postgrad Med J* 2008; 994: 395–402

Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Circulation* 1997; 3: 636–642

Hayashi A, Mantha Y, Harada R. Acute Mitral Regurgitation and Transcatheter Mitral Valve Repair in an Emergency Case: Focus on the Mechanical Disorder of Mitral Valve Complex. *Heart Fail Clin* 2020; 2: 211-219

Herold G. Innere Medizin – Eine vorlesungsorientierte Darstellung 2019. Berlin: De Gruyter, 2019

Iacoviello M, Monitillo F, Leone M, Citarelli G, Doronzo A, Antoncecchi V, Puzzovivo A, Rizzo C, Lattarulo MS, Massari F, Caldarola P, Ciccone MM. The Renal Arterial Resistance Index Predicts Worsening Renal Function in Chronic Heart Failure Patients. *Cardiorenal Med* 2016; 1: 42–49

Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H, Suzuki S, Miura S. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis* 2005; 4: 603–609

Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 13: 1231–1243

Kalbacher D, Schäfer U, V Bardeleben RS, Eggebrecht H, Sievert H, Nickenig G, Butter C, May AE, Bekerredjian R, Ouarrak T, Kuck KH, Plicht B, Zahn R, Baldus S, Ince H, Schillinger W, Boekstegers P, Senges J, Lubos E. Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip® therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Int J Cardiol* 2019; 277: 35-41

Kaneko H, Neuss M, Schau T, Weissenborn J, Butter C. Interaction between renal function and percutaneous edge-to-edge mitral valve repair using MitraClip®. *J Cardiol* 2017; 2: 476–482

Kretschmer C, 2019: Mitralklappeninsuffizienz. <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/mitralklappeninsuffizienz> (Zugriffsdatum 05.07.2023)

Krumme B, Grotz W, Kirste G, Schollmeyer P, Rump LC. Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1997; 5: 813–816

Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin* 2019; 3: 251-265

Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, Liu YP, Gu YM, Staessen JA. Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic flow and central pulse pressure in relation to renal resistive index. *Am J Hypertens* 2015; 4: 535–545

Lang CP, Herausgeber Universität Bonn, 2016: 2-dimensionales Speckle Tracking bei Patienten mit symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz und MitraClip Prozedur. <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:5n-43639> (Zugriffsdatum 16.11.2023)

Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 6: 1597–1605

Le Dorze M, Bouglé A, Deruddre S, Duranteau J. Renal Doppler ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness. *Shock* 2012; 4: 360–365

Lee EM, Shapiro LM, Wells FC. Superiority of mitral valve repair in surgery for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 1997; 18: 655–663

Lerolle N, Guérot E, Faisy C, Bornstain C, Diehl JL, Fagon JY. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med* 2006; 10: 1553-1559

Levey AS. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. *Nephron* 2022; 3: 302–305

Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-1494

Lisko JC, Greenbaum AB, Guyton RA, Kamioka N, Grubb KJ, Gleason PT, Byku I, Condado JF, Jadue A, Paone G, Block PC, Alvarez L, Xie J, Khan JM, Rogers T, Lederman RJ, Babaliaros VC. Electrosurgical Detachment of MitraClips® From the Anterior Mitral Leaflet Prior to Transcatheter Mitral Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 20: 2361–2370

Liu BC, Tang TT, Lv LL, Lan HY. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018; 3: 568-579

Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid regurgitation contributes to renal dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail* 2008; 10: 824–830

Meola M, Nalesso F, Petrucci I, Samoni S, Ronco C. Ultrasound in Acute Kidney Disease. *Contrib Nephrol* 2016; 11–20

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 36: 3599–3726

Mulè G, Geraci G, Geraci C, Morreale M, Cottone S. The renal resistive index: is it a misnomer? *Intern Emerg Med* 2015; 8: 889–891

Muller DWM, Sorajja P, Duncan A, Bethea B, Dahle G, Grayburn P, Babaliaros V, Guerrero M, Thourani VH, Bedogni F, Denti P, Dumonteil N, Modine T, Jansz P, Chuang ML, Blanke P, Leipsic J, Badhwar V. 2-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Replacement in Patients With Severe Symptomatic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2021; 19: 1847-1859

Musso CG, Álvarez-Gregori J, Jauregui J, Macías-Núñez JF. Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. *Int Urol Nephrol* 2016; 7: 1105-1110

Naesens M, Heylen L, Lerut E, Claes K, De Wever L, Claus F, Oyen R, Kuypers D, Evenepoel P, Bammens B, Sprangers B, Meijers B, Pirenne J, Monbaliu D, de Jonge H, Metalidis C, De Vusser K, Vanrenterghem Y. Intrarenal resistive index after renal transplantation. *N Engl J Med* 2013; 19: 1797-806

Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe* 2013; 2: 76–90

Ninet S, Schnell D, Dewitte A, Zeni F, Meziani F, Darmon M. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2015; 3: 629–635

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 22: 2438–2488

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005–1011

O'Neill WC. Renal resistive index: a case of mistaken identity. *Hypertension* 2014; 5: 915–917

Ooms JF, van Mieghem NM. Transcatheter Repair and Replacement Technologies for Mitral Regurgitation: a European Perspective. *Curr Cardiol Rep* 2021; 9: 125

O'Rourke RA, Crawford MH. Mitral valve regurgitation. *Curr Probl Cardiol* 1984; 9: 1–52

Parolini C, Annalisa N, Emiliano S, Giarrizzo GF, Costanzi S, Splendiani G. Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology* 2009; 252: 888-896

Peters AS, Duggan JP, Trachiotis GD, Antevil JL. Epidemiology of Valvular Heart Disease. *Surg Clin North Am* 2022; 3: 517-528

Palant CE, Amdur RL, Chawla LS. The Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Transition: A Potential Opportunity to Improve Care in Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol* 2016; 55–72

Peillex M, Marchandot B, Bayer S, Prinz E, Matsushita K, Carmona A, Heger J, Trimaille A, Petit-Eisenmann H, Jesel L, Ohlmann P, Morel O. Bedside Renal Doppler Ultrasonography and Acute Kidney Injury after TAVR. *J Clin Med* 2020; 4: 905

Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Vuistiner P, Eisenberger U, Guessous I. Reference values and factors associated with renal resistive index in a family-based population study. *Hypertension* 2014; 1: 136–142

Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicoletta C, Berruti V. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 2: 360–365

Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 58: 2-14

Privitera S, Butany J, Cusimano RJ, Silversides C, Ross H, Leask R. Images in cardiovascular medicine. Alfieri mitral valve repair: clinical outcome and pathology. *Circulation* 2002; 106: 173

Puls M, Huenlich M, Boekstegers P, Lubos E, von Bardeleben RS, May AE, Nickenig G, Baldus S, Sievert H, Ouarrak T, Senges J, Schillinger W. Implantation of one versus two MitraClips® in the German TRAMI registry: Is more always better? *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 3: 360-368

Qintar M, Chhatrwalla AK. Update on the Current Status and Indications for Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair. *Curr Cardiol Rep* 2020; 11: 135

Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002; 2: 699–703

Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A, Eisenberger U, Burg Michael, Luft FC, Gwinner W, Halle, H. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 2003; 2: 115–124

Raghunathan D, Garcia-Sayan E, Dhoble A, Smalling R. First-in-human report of MitraClip® G4 implantation for severe degenerative mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 3: 395-397

Raheja H, Ahuja KR, Nazir S, Saad AM, Gad MM, Chatterjee S, Abdelfattah OM, Hassanein M, Harb S, Kapadia SR. Association of baseline kidney disease with outcomes of transcatheter mitral valve repair by MitraClip®. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021; 6: 857-867

Rahimi K, Mohseni H, Otto CM, Conrad N, Tran J, Nazarzadeh M. Elevated blood pressure and risk of mitral regurgitation: A longitudinal cohort study of 5.5 million United Kingdom adults. *PLoS Med* 2017; 10: e1002404

Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, Kurtz AB, Foy PM, McGlynn E, Canino C, Baltarowich OH, Pennell RG, Goldberg BB. Evaluation of renal transplant rejection by Duplex Doppler examination. *Am J Roentgenol* 1987; 4: 759-762

Russo A, Suri RM, Grigioni F, Roger VL, Oh JK, Mahoney DW, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Clinical outcome after surgical correction of mitral regurgitation due to papillary muscle rupture. *Circulation* 2008; 15: 1528–1534

Sawchuk AP, Hong W, Talamantes J, Islam MM, Luo X, Yu H. The Predictive Ability of the Renal Resistive Index and Its Relationship to Duplex Ultrasound Waveform Propagation in the Aorta and Renal Arteries. *Ann Vasc Surg* 2022; 86: 349–357

Schnell D, Darmon M. Renal Doppler to assess renal perfusion in the critically ill: a reappraisal. *In: Intensive care med* 2012; 11: 1751–1760

Schnell D, Deruddre S, Harrois A, Pottecher J, Cosson C, Adoui N, Benhamou D, Vicaut E, Azoulay E, Duranteau J. Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C. *Shock* 2012; 6: 592–597

Schnitzler K, Hell M, Geyer M, Kreidel F, Münzel T, von Bardeleben RS. Complications Following MitraClip® Implantation. *Curr Cardiol Rep* 2021; 9: 131

Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int* 2012; 9: 819–825

Stefan G, Capusa C, Stancu S, Petrescu L, Nedelcu ED, Andreiana I, Mircescu G. Abdominal aortic calcification and renal resistive index in patients with chronic kidney disease: is there a connection? *J Nephrol* 2014; 2: 173–179

Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, van Lente F, Bruce RD, Zhang YL, Greene T, Levey AS. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 3: 395–406

Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol* 2017; 11: 913-922

Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 24: 2307–2318

Tanaka T, Kavsar R, Spieker M, Iliadis C, Metze C, Brachtendorf BM, Horn P, Zachoval C, Sugiura A, Kelm M, Baldus S, Nickenig G, Westenfeld R, Pfister R, Becher MU. Guideline-directed medical therapy after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *Heart* 2022; 21:1722-1728

Taramasso M, Latib A, Denti P, Candreva A, Buzzatti N, Giannini F, La Canna G, Colombo A, Alfieri O, Maisano F. Acute kidney injury following MitraClip® implantation in high risk patients: incidence, predictive factors and prognostic value. *Int J Cardiol* 2013; 2: 24-25

Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 4: 291–296

Toledo C, Thomas G, Schold JD, Arrigain S, Gornik HL, Nally JV, Navaneethan SD. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension* 2015; 2: 382–388

Tonchev I, Heberman D, Peretz A, Medvedovsky AT, Gotsman I, Rashi Y, Poles L, Goland S, Perlman GY, Danenberg HD, Beerli R, Shuvy M. Acute kidney injury after MitraClip® implantation in patients with severe mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021; 6: 868-874

Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 1999; 1: 258–264

Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol* 2003; 4: 885–892

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis M de, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers H, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Oppell UO von, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Segesser L von, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos , Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GY, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitter J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451–2496

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, de Bonis M, de Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 7: 561-632

- Valeri I, Persona P, Pivetta E, de Rosa S, Cescon R, Petranzan E, Antonello M, Grego F, Navalesi P. Renal-Resistive Index and Acute Kidney Injury in Aortic Surgery: An Observational Pilot Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; 8: 2968–2974
- Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE, Pontremoli R. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens* 2014; 1: 149-153
- Vo TX, Boodhwani M. Renal resistive index as a biomarker for acute kidney injury in aortic valve surgery. *J Thorac Dis* 2018; 33: 4010-4012
- Wahl EF, Lahdes-Vasama TT, Churchill BM. Estimation of glomerular filtration rate and bladder capacity: the effect of maturation, ageing, gender and size. *BJU Int* 2003; 3: 255–262
- Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1143-1150
- Walther C, Fischer-Rasokat U, Nef H. Interventionelle Mitralklappen-Therapien. *Der Klinikarzt* 2017; 46: 146–152
- Wang A, Sangli C, Lim S, Ailawadi G, Kar S, Herrmann HC, Grayburn P, Foster E, Weissman N J, Glowe D, Feldman T. Evaluation of renal function before and after percutaneous mitral valve repair. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 1
- Watanabe N. Acute mitral regurgitation. *Heart* 2019; 9: 671-677
- Weiss R, Meersch M, Pavenstädt HJ, Zarbock A. Acute Kidney Injury: A Frequently Underestimated Problem in Perioperative Medicine. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 49: 833-842
- Wybraniec MT, Bożentowicz-Wikarek M, Chudek J, Mizia-Stec K. Pre-procedural renal resistive index accurately predicts contrast-induced acute kidney injury in patients with preserved renal function submitted to coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 5: 595–604
- Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000; 3: 1107–1213

Xiling Z, Puehler T, Sondergaard L, Frank D, Seoudy H, Mohammad B, Müller OJ, Sellers S, Meier D, Sathananthan J, Lutter G. Transcatheter Mitral Valve Repair or Replacement: Competitive or Complementary? *J Clin Med* 2022; 12: 3377

Youssef DM, Fawzy FM. Value of renal resistive index as an early marker of diabetic nephropathy in children with type-1 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 5: 985–992

9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Marc Ulrich Becher für die Überlassung des Promotionsthemas, die Unterstützung bei der Etablierung der AG LIBERO im klinischen Setting sowie der Fertigstellung dieser Arbeit bedanken.

Ebenso bei Herrn Prof. Georg Nickenig für die Kooperation und die Möglichkeit der Arbeit an der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch Frau Dr. Hannah Billig für ihre große Einsatzbereitschaft und hervorragende Betreuung während meiner praktischen Tätigkeiten und der Erstellung dieser Arbeit. Ebenso Herrn Dr. Marc Adrian Rogmann für die Unterstützung und Anleitung des Projekts, Herrn Dr. Christian Zachoval für die intermittierende Fortführung und Herrn PD Dr. Can Öztürk für die umfangreiche und erfahrene Unterstützung bei der Auswertung und Niederschrift der endgültigen Ergebnisse.

Des Weiteren möchte ich den Ärzten und Pflegekräften der Ambulanzen und Stationen im Herzzentrum Bonn und der Medizinischen Klinik I für ihre Unterstützung danken, insb. Herrn Dr. Christian Jansen, Herrn Dr. Michael Praktiknjo, sowie Frau Claudia Trompeter und Frau Karen Märtens für die Koordination rund um die Untersuchungen.

Auch ganz herzlich bedanke ich mich bei Marei Lorenz und Johanna Mölleken für die gute Zusammenarbeit während der Datenerhebung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, sowie meinen Freunden, welche mich jederzeit auf meinem Weg begleitet und stets unterstützt haben.

Nicht zuletzt bedanke ich mich abschließend im Namen der gesamten AG LIBERO bei allen Patient*innen für ihre Mitarbeit, Geduld und Kooperation rund um die durchgeführten Untersuchungen, ohne die eine solche Studie nicht möglich gewesen wäre.