

Litteratur- og registerstudie

Mitralprolaps hos voksne



**Stud.med. Vian Jasmin Hamam**

Veileder: Thomas Gero von Lueder, overlege PhD, hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål

<b>Innholdsfortegnelse</b>	<b>Side</b>
1. Forkortelser	3
2. Oppsummering (abstract)	4
3. Innledning	6
3.1. Metode	6
3.2. Historisk bakgrunn	7
3.3. Mitralklaffens normale anatomi	7
3.4. Mitralprolaps	9
3.5. Epidemiologi	10
3.6. Etiologi, patofysiologi og klassifikasjon	11
3.7. Symptomer, kliniske funn og diagnostikk	13
3.8. Behandling og prognose	16
4. Pasienter operert 2005 til 2008 med mitralplastikk ved OUS Ullevål	19
4.1. Metode	19
4.2. Resultater	19
5. Oppsummering	21
6. Diskusjon	22
7. Konklusjon	23
8. Referanser	23

## **1. Forkortelser**

OUS = Oslo Universitetssykehus

UUS = Ullevål Universitetssykehus

CRP = Cerum reactive protein

MVR = Mitral valve replacement

MVP = Mitral valvuloplasty

AVR = Aortic valve replacement

AVP = Aortic valvuloplasty

TVR = Tricuspid valve replacement

TVP = Tricuspid valvuloplasty

VV = Venstre ventrikkel

VA = Venstre atrium

## **2. a. Oppsummering (abstract, engl.)**

The mitral valve is a complex anatomical structure opening in the left main compartment during the filling phase (diastole) and is closed through the ejection phase (systole). Mitral regurgitation (leakage) is the most common cardiac valvular abnormality and caused by any disease of the flap apparatus (primary) or disease of the heart's left main chamber and / or pre-chamber (secondary). The most common reason for primary mitral regurgitation is mitral valve prolapse where the free edge of a mitral leaflet slips past the other which results in a closure defect during systole.

The purpose of this study was to review the current literature about the condition and the most common surgical method used for prolapse repair. Moreover, the author wanted to analyze a large current patient material from OUS Ullevål where the method has been introduced in Norway and used for over 30 years. Medical records of all patients treated with mitral valvuloplasty according to the thoracic surgery registry in the years 2005 to 2008 were reviewed.

Literature study confirms that mitral valve prolapse is a well-known and common cause of mitral regurgitation, and that surgical repair today is possible in many cases. The evaluation of mitral valve prolapse includes various diagnostic modalities where cardiac ultrasound (echocardiography) has a central role.

Review of patient records show that 70 patients were operated in this 3-year period. After 5 years 13 of them had died. Patients who died were older, had poorer kidney function and higher inflammation samples (eg. CRP).

The author concludes that mitral valve prolapse is a relevant valve disease which can be treated with a reparative surgery in most patients. Results from OUS Ullevål show that treatment is on par with international centers and patient-related factors is important for survival.

## **2. b. Oppsummering (abstrakt, norsk)**

Mitralklaffen er en kompleks anatomisk struktur som åpner seg i venstre hovedkammerets fyllingsfase (diastole) og er lukket igjennom ejeksjonsfasen (systole). Mitralsuffisiens (lekkasje) er den mest vanlige hjerteklaffefeil og forårsakes av enten sykdom i selve

klaffeapparat (primær) eller sykdom i hjertets venstre hovedkammer og/eller forkammer (sekundær). Vanligste grunn til primær mitralinsuffisiens er mitralprolaps der fri kant av et mitralseil glipper forbi det andre og således oppstår en lukningsdefekt i systolen.

Formålet med denne oppgaven var å gjennomgå aktuell litteratur om tilstanden og den mest vanlige kirurgiske metode for klaffereparasjon. Videre har forfatteren ønsket å analysere et stort aktuelt pasientmateriale fra OUS Ullevål der metoden har vært introdusert i Norge og benyttet i over 30 år. Til dette har man gjennomgått pasientjournaler av alle pasienter operert med mitralplastikk i årene 2005 til 2008 som er registrert i det interne driftsregisteret ved thorakskirurgisk klinikk.

Litteraturstudien bekrefter at mitralprolaps er en velkjent og vanlig årsak til mitralinsuffisiens, og at kirurgisk reparasjon i dag oftest er mulig. Utredningen av mitralprolaps innbefatter ulike diagnostiske modaliteter der hjerteultralyd (ekkokardiografi) innehar en sentral rolle.

Gjennomgang av pasientjournaler viser at 70 pasienter ble operert i denne 3 års perioden. Etter 5 år var 13 av disse døde. Pasienter som døde var eldre, hadde dårligere nyrefunksjon og høyere inflammasjonsprøver (f.eks. CRP).

Forfatteren konkluderer med at mitralprolaps er en relevant klaffesykdom som kan behandles med et reparativt kirurgisk inngrep hos de fleste pasienter. Resultatene fra OUS Ullevål viser at behandlingen er på nivå med internasjonale sentre og at pasientrelaterte faktorer har stor betydning for overlevelse.

### 3. Innledning

Mitralinsuffisiens er den mest vanlige klaffefeil i den vestlige verden<sup>1, 2</sup>. Mitralprolaps er en vanlig forekommende klaffeabnormalitet som er den hyppigste årsaken til primær (ikke-iskemisk) mitralinsuffisiens. Tilstanden har vært kjent som en sykdom i flere tiår. Gjennom tidene har mitralprolaps hatt ulike definisjoner, etiologiske forklaringer, diagnostiske metoder og behandlingsmåter. Grunnet teknologisk fremgang og introduksjon av blant annet ekkokardiografi har det skjedd en betydelig endring og oppdatering innen anatomien av mitralklaffen til etiologi, diagnostikk og behandling av mitralprolaps. Derfor har denne litteraturstudien som mål å oppsummere gjeldene oppdatert kunnskap om mitralprolaps. Studien vil gå inn på mitralklaffens anatomi, klassifisering av mitralprolaps, etiologi, epidemiologi, patofysiologi, symptomatologi, diagnostikk, behandling samt prognosen ved tilstanden. Hovedforfatteren har i et eget arbeid nærmere undersøkt aktuelt pasientmateriale ved å gå gjennom data fra det hjertekirurgiske kvalitetsregister ved Oslo universitetssykehus (OUS) Ullevål. Hensikten er å beskrive en aktuell representativ pasientkohort som er behandlet med kirurgisk reparasjon av mitralklaff.

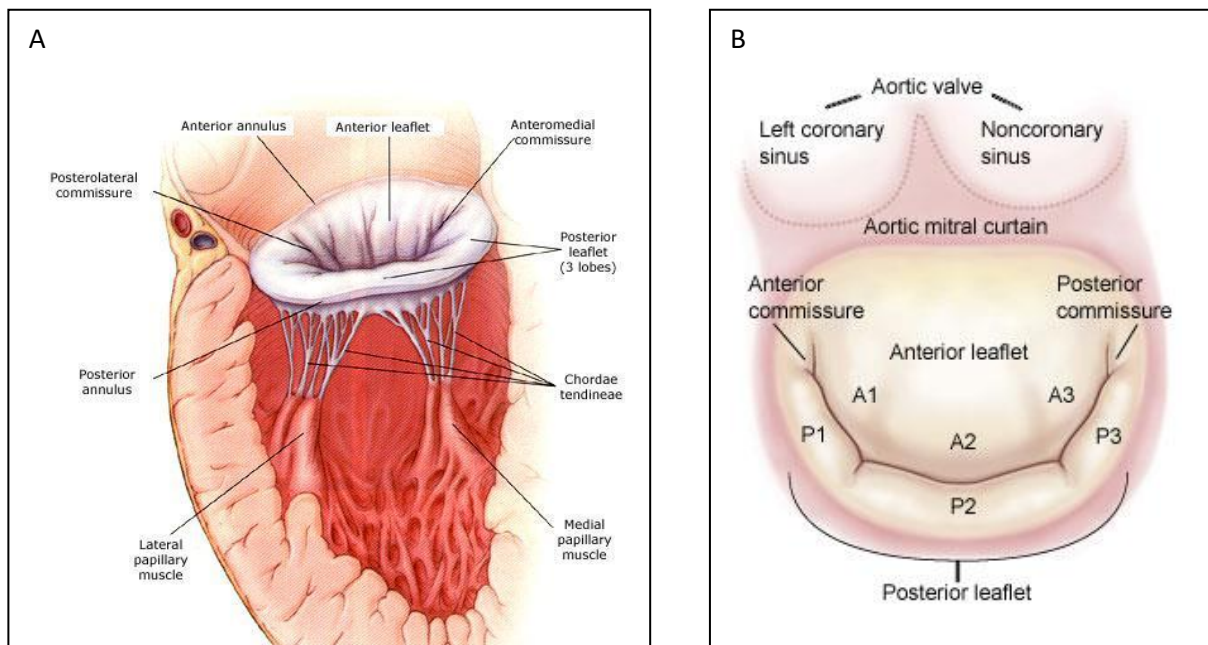
#### 3.1. Metode

Litteratursøk ble utført hovedsaklig via PubMed i tidsperioden november 2013 - desember 2015. Det ble brukt MeSh-termer, avanserte søk og artikler ble valgt på grunnlag av tittel, sammendrag, dato og antall referanser. Ulike sjekklister for evaluering av ulike primærstudier ble brukt. Det finnes få gode oppsummeringsartikler om temaet de siste årene, hvorav en publisert i The Lancet i 2005. Det ble også brukt noen norske artikler hentet fra den Norske Kardiologiske Selskaps tidsskriftet «Hjerteforum», hovedsakelig om de kirurgiske måtene brukt ved OUS. Generell kunnskap om emnet samt anatomien ble hentet fra oppdaterte fagbøker. Boken «Valvular heart disease» utgitt i 1999 av Cathrine M. Otto er et av de meste anerkjente referanseverk og bygget opp av flere vitenskapelige oppsummeringsartikler som utgjør de ulike kapitlene. Det er referert til ulike primærstudier i slutten av hvert kapittel. Data om epidemiologien i Norge og ved OUS er hentet fra de ulike avdelingene.

### 3.2. Historisk bakgrunn

Mitralprolaps har vært kjent som en sykdomsentitet i mange tiår. Før i tiden ble tilstandens milde form feildiagnostisert som perikardadhesjoner etter auskultasjon av den klassiske systoliske bilyden<sup>3, 4</sup>. Først i 1960 brukte den kjente kirurgen Barlow angiografi av venstre ventrikkel som viste at det systoliske klikket hadde sammenheng med mitralklaffen<sup>5</sup>. Etter dette kalte Criley tilstanden mitralprolaps<sup>6</sup>. I takt med den medisinsk-teknologiske utviklingen har sykdommen hatt ulike diagnostiske metoder. Med angiografis fremmarsj i den medisinske verden ble angiografi av venstre ventrikkel først brukt som diagnostisk metode<sup>5</sup>. Etter hvert ble ekkokardiografi introdusert. Dette gjorde det mulig å bruke en ikke-invasiv og mer presis diagnostikkmetode av en rekke klaffesykdommer inkludert mitralprolaps. I tillegg til diagnostikk av sykdommer gjorde ekkokardiografi det mulig å se hjertets indre anatomi på en annen måte enn tidligere. I starten av ekkokardiografis tid økte andelen av pasienter med mitralprolaps betydelig. Etter å ha forstått den riktige anatomien til annulus sank andelen igjen<sup>7</sup>. Dette viser viktigheten av korrekte anatomiske dimensjoner for å gi riktige diagnostiske definisjoner. Før vi fordyper oss i resten av sykdommen må vi derfor forstå mitralklaffens anatomi.

### 3.3. Mitralklaffens normale anatomi



**Figur 1. A.** Normal anatomi av mitralklaffen. **B.** Inndeling av mitralseilenes segmenter.<sup>8, 9</sup>

A. Mitralklaffen består av to seil, et fremre (anteriore) og et bakre (posteriore), klafferingen (annulus), og det subvalvulære klaffeapparat med chordae tendinae og to papillemuskler. Begge papillemusklene avgir chordae til begge seil.

B. Mitralklaffen sett ovenfra med anteriore (A) og posteriore (P) seil. Bakre seil deles etter Carpentier inn i tre posjoner, P1, P2 og P3. Fremre seil har ingen tydelige slike inndelinger men følger samme inndeling i A1, A2 og A3<sup>9</sup>.

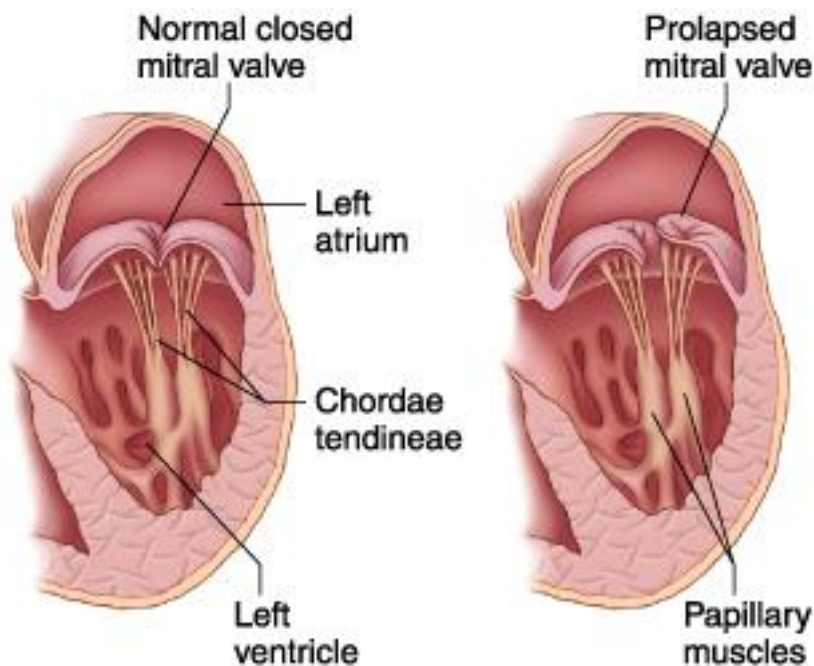
Mitralklaffen består av to hovedeler; en posterior og en anterior (Fig. 1 A). Den anteriore delen er en sammenhengende klaff. Den posteriore delen består av tre ulike seigl. Klaffen er avhengig av flere strukturer for å fungere, mer nøyaktig annulus, chordae tendinae, papillamusklene, venstre ventrikel og venstre atrium. Endring eller patologi i en av disse kan føre til patologi i selve klaffefunksjonen. Disse omkringliggende strukturerne spiller også en rolle i den anatomiske klassifiseringen av klaffen. Per i dag finnes to ulike klassifikasjoner; Carpentier og Duran<sup>3,9</sup>. Carpentier er den mest brukte og deler den posteriore klaffen i de 3 delene P1, P2 og P3 der P1 er den anterolaterale, P3 er den posteromediale og P2 er mellom disse (Fig. 1 B). De korresponderende områdene på den anteriore klaffen er oppkalt etter hvilken del av den posteriore delen de møter, henholdsvis A1, A2 og A3<sup>10</sup>. Duran derimot bruker en mer anatomisk klassifikasjon. Denne klassifikasjonen tar utgangspunkt i papillamusklaturenes festepunkt på klaffen. Det anteriore seilet deles inn i A1 og A2 der A1 er definer som delen av klaffen som den anterolaterale papillamusklaturen er festet til mens A2 er den delen som den posteromediale papillamusklaturen er festet til. Den posteriore klaffens sideseil er også kalt P1 og P2 etter samme papillamusklaturfeste som den anteriore klaffen. Det midterste seiglet derimot er delt in i 2 deler, PM1 og PM2 etter henholdsvis feste av den anterolaterale og den posteromediale papillamusklaturen. I tillegg til disse to inndelingene var det foreslått av Kumar og kollegaer en inndeling som baserte seg på Carpentier, men som i tillegg la til to nye klaffedeler i hjørnene mellom den anteriore og den posteriore delen<sup>10</sup>. Det ble argumentert at de ytterste delene av den posteriore klaffene ofte så ut som klaffer. Man kan derimot diskutere hvor viktig det er å klassifisere antall seigl på den bakre klaffen da i virkeligheten er det stor anatomisk variasjon på antall seil den posteriore har<sup>10</sup>. For definisjonen av sykdommen er det også en annen anatomisk del som spiller en stor rolle. Tidligere trodde man at annulus lå i ett flatt plan<sup>4</sup>. Definisjonen på



mitralprolaps var at en eller begge hoveddelene av klaffen gikk innover i venstre atrium. I 1980-tallet brukte Pivotal tredimensjonal ekkokardiografi og redefinerte mitralklaffens anatomi<sup>11</sup>. Pivotal viste at mitralens annulus var sadel-formet med den superiore delene anterior og posterior. Dette skulle endre prevalensen til sykdommen drastisk.

### 3.4. Mitralprolaps

Chordae som går til kanten av seilene heter marginale chordae. Disse er viktige for å sikre at begge seil møtes over en tilstrekkelig flate eller avstand (koaptasjonsflate eller avstand) i ventrikkelsystole (Fig. 2A). Hvis et eller begge seil faller bakover (dvs. bak ringplan) ringplan i atriets under ventrikkelsystolen kalles det for prolaps (Fig. 2B). Årsaken er ofte at en eller flere marginale chordae ryker hvilket fører til at den tilhørende delen av fri kant faller bakover. Andre årsaker er elongerte chordae. Det finnes tilstander der det ene seil er dratt opp i ventrikkelen som følge av voksende ventrikkel og/eller forkammer. Det andre seil som står «riktig» ihht. ringplanet møter allikevel ikke sitt motpart, hvilket kan føre til lekkasje. Dette kalles imidlertid ikke for prolaps.



**Figur 2.** A. Normal lukking av mitralklaffen. B. Prolaps av mitralklaff. (Bildet hentet fra: <http://www.mdguidelines.com/mitral-valve-prolapse>; The Reed Group. Medical Disability Advisor, MDGuidelines, USA.)

### 3.5. Epidemiologi

Med den økende bruken av todimensjonal ekkokardiografi sammen med troen om at annulus var i et plan ble prevalensen registrert opptil 17 % og 38 % hos yngre kvinner<sup>3, 4</sup>. Mer inngående forståelse av annulus' anatomi førte til betydelig lavere prevalensen. I dag anslås prevalensen til 2-3% og er like hyppig hos begge kjønn<sup>3, 11</sup>. Norsk hjertekirurgiregisterets årsrapport for 2014 inneholder ingen spesifikk data om mitralprolaps eller dens behandlingsmetoder<sup>12</sup>. Registeret har hovedfokus på aortasykdommer, aortaoperasjoner, koronarsykdom og behandling av denne. Ifølge registerets årsrapport for 2014 ble det gjort 331 operasjoner på mitralklaffer i Norge i 2014. Antall operasjoner på mitralklaffen har steget gradvis siden 2003 da tallet var 202. Også antall klaffereperasjoner på alle klaffetyper har steget fra 112 i 2003 til 254 i 2014. Dette inkluderer derimot reoperasjoner på alle klaffer og ikke bare på mitralprolaps. Det foreligger imidlertid mer spesifikke tall for OUS Ullevål<sup>13</sup>. Ifølge siste årsrapport for 2015 ble det utført om lag 30 mitralplastikk operasjoner de senere årene, og en moderat nedgang for 2015 ble registrert. Om det siste skyldes naturlige variasjoner eller innføring av MitraClip, en ny perkutan metode, vites foreløpig ikke.

## Resultater 2015

### Antall klaffeprosedyrer

	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009
AVR	199	140	158	139	126	153	111
AVP	2	1	0	1	4	3	1
MVR	17	24	6	17	18	12	15
MVP	18	26	34	31	25	40	31
TVR	1	2	1	1	2	3	3
TVP	8	7	4	8	15	20	16
2 valve	10	10	8	17	19	24	15
3 valve	2	0	0	2	0	4	1
Ablasjon	9	10	18	13	17	16	16

Tabell 1. Antall klaffeprosedyrer i tidsrom 2009 til 2015 ved OUS Ullevål, torakskirurgisk avdeling 3. (fra Årsrapport 2015, side 8; gjengitt med tillatelse seksjonsleder Stein Koldslund,

<sup>13</sup>). MVP, mitralplastikk, fremhevet med grønt. Øvrige forkortelser, vennligst se innholdsfortegnelse.

### 3.6. Etiologi, patofysiologi og klassifikasjon

Mitralprolaps er en multifaktoriell klaffeabnormalitet. Det er 3 ulike hovedårsaker til tilstanden; myxomatøs degenerasjon av klaffevevet, ulikheter i geometriske dimensjoner mellom venstre ventrikkel og venstre atrium samt ulike bindevevssykdommer.

Arvelige bindevevssykdommer som Ehler-Danlos syndrom, Marfan syndrom, osteogenesis imperfecta har alle en høy prevalens av mitralprolaps enn ellers i befolkningen<sup>14-16</sup>.

Som tidligere nevnt er mitralklaffens normale funksjon avhengig av at de rette proporsjonale forholdene i atrium, ventrikkelen, annulus samt chordae er i samsvar med hverandre. I tilfeller der mer klaffevev, lengre chordae eller minskning av ventrikkelvolum oppstår vil forholdene bli disproporsjonale og kunne medføre en mitralprolaps som er hørbar ved auskultasjon og ses ved ekkokardiografi<sup>4</sup>. Det har tidligere blitt hevdet at diuretika gitt til friske kvinner førte til mitralprolaps på ekkokardiografi grunnet et redusert venstre ventrikkelvolum<sup>17</sup>.

Hovedårsaken er myxomatøs degenerasjon<sup>4</sup>. Her foreligger det patologiske endringer i klaffevevet og chordae. I klaffevevets spongiosalag finner man økt antall intersticieceller som har lignende egenskaper som myofibroblaster. Disse cellene produserer økte mengder proteolytiske enzymer som bryter ned kollagen og elastin<sup>18</sup>. Dette er noe av årsaken til at mange myxomatøse klaffer er fortykkede. Prosessen i chordae er annerledes enn i selve klaffen. Her finner man ikke hypercellularitet men økt andel glycosaminoglykaner. Derfor antar man at det er en dysregulering av proteinenes syntese og degenerasjon heller enn dysregulering i antall celler som er årsaken bak den patologiske økte mengden proteiner i myxomatøse chordae<sup>19</sup>. Den patologiske endringen i de interstitielle proteinene elastin og kollagen i begge strukturer medfører hovedfunnene ved tilstanden; nemlig en unormalt fleksibel klaff samt svakere chordae<sup>20</sup>.

Den viktigste konsekvens av mitralprolaps er mitralinsuffisiens og hjertesvikten denne kan medføre. Mitralinsuffisiens ved mitralprolaps kan oppstå gradvis ved myxomatøs degenerasjon og akutt på grunn av chordaeruptur<sup>4</sup>. Ved mitralinsuffisiens har man en

lekkasje i klaffen. Gjennom denne lekkasjen vil det gå en blodstrøm fra venstre ventrikkel (VV) retrograd inn i venstre atrium (VA) under systolen. VA mottar i tillegg blod fra pulmonalvenene under systolen. VA er sammen med lungekretsløpet et lavtrykkssystem. Ved en insuffisiens vil det systoliske trykket fra høytrykkssystemet i VV forplante seg til det lille kretsløpet. Dette økte trykket og volumet i VA vil føre til både økt endediastolisk trykk og endediastolisk volum i VV. Med andre ord får VV en økt preload og etter Frank-Starling mekanismen får den også en følgende økt kontraksjonskraft. Dette øker VV sitt slagvolum i starten. Selv om slagvolumet er økt er blodvolumet som blir pumpet i aorta redusert. Årsaken til dette er lekkasjen i mitralklaffen som gjør at det blir pumpet blod retrograd inni VA. Det reduserte blodvolumet som blir pumpet til aorta under systolen kan være årsaken til at lavt blodtrykk er ett av symptomene i «mitral valve prolapse syndrome». Kronisk økt systolisk trykk i VA medfører både dilatasjon av kammeret og økt trykk i atriet. Begge disse faktorene predisponerer for supraventriulære arrytmier, særlig atrieflimmer. Det økte trykket i VA vil etter hvert forplante seg bakover i det lille kretsløpet og medføre pulmonal hypertensjon. Det økte trykket i VA vil også medføre at noe av volumet som kommer inn til VA blir pumpet tilbake til VV under systolen. Med andre ord får man et pendelvolum som blir pumpet frem og tilbake fra VV til VA og tilbake til VV igjen. Dette pendelvolumet medfører et økt volum og trykk i VV også. Etter hvert får man derfor en remodelering i form av dilatasjon i VV i tillegg til VA. Når remodeleringen oppstår i VV vil dens kontraksjonskraft bli svekket og man får en kontraktil dysfunksjon og venstresidig hjertesvikt. Ejeksjonsfraksjonen minker, blodet hoper seg opp bakover i det lille kretsløpet og resultatet blir lungestuvning. Høyre ventrikkel må pumpe mot stadig høyere trykk i lungekretsløpet. Ubehandlet kan denne videreutvikle seg til en høyresidig hjertesvikt. Siden den myxomatøse degenerasjonen foregår over lengre tid utvikler man kronisk hjertesvikt. Dersom chordaeruptur oppstår plutselig sekundært til den myxematøse degenerasjon vil dette medføre en akutt mitralinsuffisiens som igjen fører til en akutt venstresidig hjertesvikt.

Det normale møtepunktet mellom den frie randen av det posteriore og anteriore segmentet er under annulusplanet. Definisjonen på mitralprolaps er at den frie klafferanden av enhver av delene til det anteriore eller posteriore segmentet forskyves over annularplanet og inn i atriet.

Det er også viktig å definere et beslektet begrep, nemlig «billowing». Også klaffeseilenes midtre del er normalt i eller under annulusplan. Når denne forskyves over dette planet og inn til atrium kalles det en «billowing» av klaffen. En forskyvelse på minst 2 mm i en lengdeaksesnitt eller 5 mm på firekammersnitt brukes vanligvis som definisjon<sup>3</sup>. Dette fenomenet kan forekomme med eller uten at den frie randen på samme segment også forskyves over annulusplanet. Med andre ord kan man ha en billowing med eller uten prolaps. På grunn av dette får man to subklassifikasjoner av mitralprolaps; «Flail valve prolaps» og «Non-Flail prolaps». Sistnevnte er det samme som «Billowing valve» men med prolaps<sup>3</sup>. En «Flail valve» forekommer når et segments frie rand kommer over annulusplan på grunn av en løsning fra apparatet som holder den fast på plass. Dette skjer blant annet ved chordae ruptur, papillamuskelruptur og ekstremt forlengede chordae tendinae. Billowing er assosiert med overflødig klaffevev, chordaeforlengelse og prolaps av den frie randen<sup>3</sup>.

Mitralprolaps inngår i den kirurgiske klassifiseringen av mitralklafflekkasje. Denne klassifikasjonen var laget av den franske hjertekirurgen Alain Carpentier<sup>9</sup>. Carpentiers klassifikasjonen har 4 stadier og er basert på sammenhengen mellom etiologi, lesjon og dysfunksjon av klaffen. Type 1 har en normal klaffeseilbevegelse og lekkasjen skyldes enten annulær dilatasjon eller perforasjon av ett eller begge seil. Type 2 har en unormal klaffebevegelse der den frie kanten av den ene eller begge seil når over klaffeplanet når klaffen lukkes under systolen. Således oppfattes mitralprolaps som en type 2 lekkasje. Den siste typen er delt i 2 subtyper, a og b. Type 3a har nedsatt klaffeseilsbevegelse både ved åpningen (diastolen) og lukkingen (systolen) og fører til ulik grad a stenose og lekkasje. Type 3b har nedsatt klaffeseilsbevegelse kun ved lukkingen (systolen) og oppstår ved ventrikkeldilatasjon eller remodellering av venstre ventrikkel ved kardiomyopati eller etter stort hjerteinfarkt. Carpentiers klassifikasjon er sentral for kommunikasjon mellom kardiologen som utfører ekkokardiografien og kirurgen som skal operere, og som utgangspunkt for valg av kirurgisk metode. Dette omtales senere.

### 3.7. Symptomer, kliniske funn og diagnostikk

Mitralprolaps er oftest en asymptomatisk tilstand<sup>11</sup>. Dette gjelder særlig når prolapsens omfang er liten og tilstanden ikke har progrediert. De fleste tilfeller blir diagnostisert på

grunn av utredning etter tilfeldige auskultatoriske funn, ekkokardiografi på grunn av annen årsak eller etter at komplikasjoner av tilstanden har begynt å tilkomme<sup>4</sup>.

Det finnes en rekke symptomer og kliniske funn som har vært assosiert med mitralprolaps. Disse har fått navnet «Mitral valve prolapse syndrome». Inkludert i denne er symptomer som atypiske brystmerter, anstrengelsesutløst dyspne, hjertebank, synkope, angst samt kliniske tegn som lavt blodtrykk, slankere kroppsbygning og repolarisasjonsavvik på EKG<sup>4</sup>. Begrepet er omdiskutert da det er gjort få kvalitativt gode studier som undersøker sammenhengen mellom disse symptomene. I en anerkjent kohortstudie fra 1991 kalt The Framingham Heart study ble det ikke funnet en økt sammenheng mellom noen av de ovennevnte symptomene og mitralprolaps sammenlignet med andre pasienter<sup>11</sup>. I en annen studie fra 1986 fant man at hjertebank, slankere kroppsbygning samt lavt blodtrykk var hyppigere hos de med mitralprolaps<sup>21</sup>. Av disse tre viste The Framingham heart study kun en sammenheng mellom mitralprolaps og slankere kroppsbygning. «Mitral prolapse syndrome» synes å medføre uspesifikke symptomer. Derfor diskuteres om disse er en konsekvens av tilstanden eller om tilstanden er et tilfeldig funn fordi uspesifikke symptomer fører til at en grundig hjerteauskultasjon blir gjort.

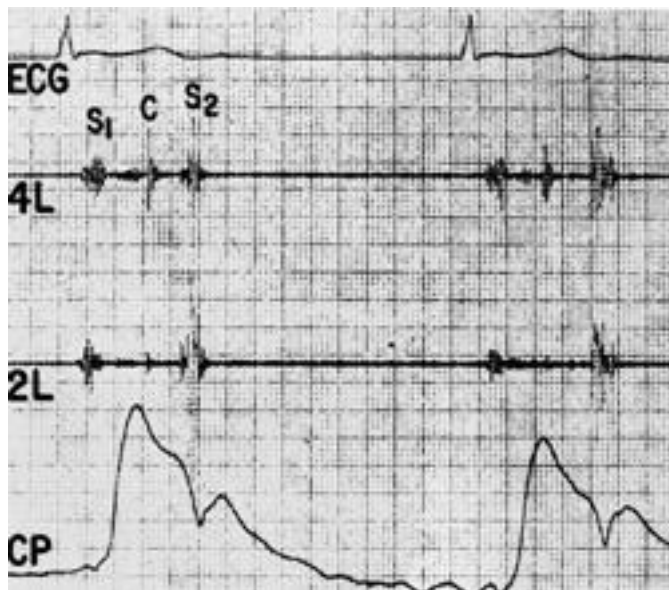
Når mitralinsuffisiens oppstår vil man med tiden kunne utvikle venstresidig hjertesvikt og symptomer på denne. Typiske symptomer på hjertesvikt er tretthet, palpitasjoner, brystmerter, anstrengelsesutløst, hvile- eller nattlig tungpusthet. Det mest fremtredende symptomet er tungpusthet som også er hovedsymptomet i New York Heart Association sin funksjonsklassifisering for hjertesvikt, ofte forkortet til NYHA-klassifikasjonen. Det er fire funksjonsklasser innen NYHA: Grad 1 Asymptomatisk hjertesvikt i hvile; Grad 2 Lett hjertesvikt, dyspne og tretthet ved moderat til høy grad av fysisk aktivitet for eksempel gange i oppoverbakke eller trappegange tre etasjer; Grad 3 Moderat hjertesvikt med dyspne og tretthet ved lett fysisk aktivitet som gange på flat vei; Grad 4 Alvorlig hjertesvikt. Symptomer i hvile. Økende symptomer ved små anstrengelser, som for eksempel av- og påkledning.

Kliniske funn ved mitralprolaps avhenger av prolapsens utviklingsgrad. Et klassisk auskultatorisk funn er det midt-til-endesystoliske klikket (Fig. 3 A)<sup>22</sup>. Ofte kan denne ha en høyfrekvent endesystolisk bilyd i tillegg. Det klassiske klikket forflytter seg innen systolen ved

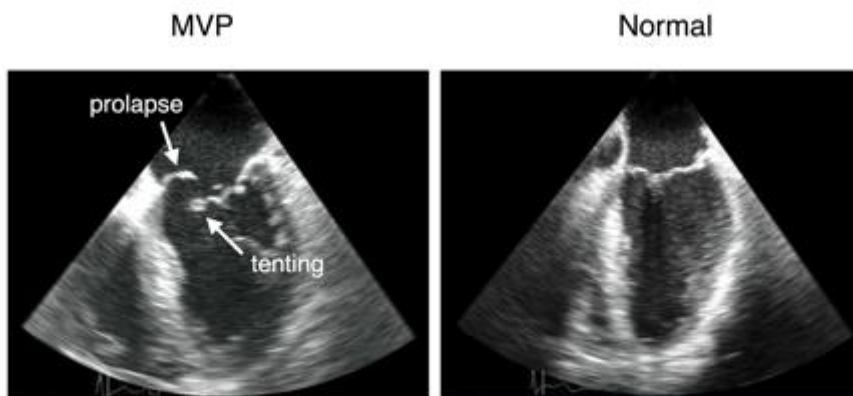
endring av venstre ventrikkels volum og fyllingsforhold. Reduksjon i det endesystoliske volumet ved for eksempel Valsalvamanøver og stående stilling medfører en tidligere klikk mens nedsatt kontraktilitet og økt afterload vil føre til et senere klikk i systolen<sup>22, 23</sup>. Samme studie som viste dette kom også fram til at en grundig klinisk undersøkelse har høy sensitivitet men lav spesifisitet for mitralprolaps<sup>4, 23</sup>. I tillegg fant man mitralprolaps på ekkokardiografi som ikke gav det klassiske klikket ved auskultasjon.

Andre kliniske tegn på mitralprolaps er hovedsakelig forårsaket av eventuelle komplikasjoner. Tilstedeværelse av mitralinsuffisiens kan gi en myk S1 lyd med en holosystolisk bilyd som er mest hørbar over apex og med utstråling til aksillen. Bortfall av S2 oppstår ved langkommen tilstand. Kronisk mitralinsuffisiens som har utviklet seg til venstresidig hjertesvikt kan føre til lungestuvning som igjen fører til respiratoriske knatrelyder ved auskultasjon av lungene, dempning ved perkusjon og reduserte oksygenmetning. Forplantning av det systoliske trykket til atrium med følgelig dilatasjon av denne kan medføre atrieflimmer som viser seg på elektrokardiografi og uregelmessig puls ved palpasjon. Blodtrykket kan både være normalt eller lavt<sup>23</sup>. Avvikende blodprøver er ofte tilstedet ved betydningsfull lekkasje, for eksempel stiger natriuretiske peptider ved hjertesvikt og hemoglobinnivået kan ofte synke hos pasienter med mitralinsuffisiens pga. hemolyse av erythrocytter i lekkasjeområdet.

I dag stilles diagnosen i all hovedsak vha. ekkokardiografi (Fig. 3B)<sup>24-26</sup>. Videre brukes nyere ekkomodalityer inkl. 3D modeling for å kunne predikere kirurgisk utkommet for eksempel med RT 3D TEE<sup>27, 28</sup>. Andre diagnostiske tester i tilfelle indikasjon for kirurgi er koronarangiografi, venstreventrikkel kateterisering, CT aorta, lungefunksjonstest og flere.



**Figur 3. A.** Auskultasjonsfunn illustrert ved fonokardiografi. Fonokardiografi hos 23-årig mann med mitralprolaps syndrom. Det midsystoliske klink oppstår på karakteristisk vis etter start av karotispulsbølgen. ECG = elektrokardiogram; 4L = fjerde interkostalrom; 2L = andre interkostalrom; CP = karotispulskurve; S1 and S2 = første og andre hjertetone; C = klink. Gjengitt fra O'Rourke et al, 1976, the systolic click-murmur syndrome: clinical recognition and management<sup>22</sup>.



**B.** Transtorakal ekkokardiografi av klassisk (bakre) mitralprolaps (MVP; venstre) versus normalfunn (høyre).

### 3.8. Behandling og prognose

Dersom kriteriene for behandling er induisert er det per i dag internasjonal enighet om at kirurgi er dagens foretrukne behandlingsmåte. Dagens kirurgiske metoder består av klaffeutskifting (MVR) eller mitralplastikk (MVP) . Mitralklaffen kan skiftes ut enten med



mekanisk eller biologisk klaff som begge har sine fordeler og ulemper. Hos ungdom og yngre pasienter brukes mekanisk klaff som krever livslang antikoagulasjon hvilket medfører en blødningsrisiko. En mekanisk klaff sammenlignet med biologisk har ellers lang levetid. Biologisk klaff brukes hos eldre mennesker, fra ca. 60 år og oppover.

Mitralplastikk derimot er en operasjonsmetode der klaffens defekt repareres<sup>29</sup>. Det finnes ulike teknikker for ulike defekter avhengig av lokasjon og etiologi, derfor brukes Carpentiers inndeling ved bestemmelse av operasjonsteknikken<sup>9</sup>. Som tidligere nevnt er fordelene med Carpentiers inndeling at den tar utgangspunkt i både etiologi og dysfunksjon av klaffen. Klaffeplastikk krever betydelig kirurgisk ekspertise<sup>30</sup>. Mitralinsuffisiens forårsaket av en unormal klaffebevegelse, som ved mitralprolaps, inngår som en Carpentier type 2 lekkasje. Defekt i ulike deler av klaffeapparatet kan gi denne type lekkasje og følgelig finnes det ulike teknikker for hver av disse defektene<sup>31</sup>.

I en normal mitralklaff møtes fremre og bakre seil i samme plan i systolen i en høyde på 7-8 mm, den såkalte koaptasjonslengden, noen mm under annulusplan. Det er mengden av vev i fremre mitralseil som er tetningsmaterialet i en mitralklaff og som forhindrer lekkasje. Derfor er det anbefalt å ikke fjerne mer enn 10% av seilet ved fremreseilsprolaps. Dersom prolapsen i fremre seil er forårsaket av røket chordae kan dette repareres ved tre ulike måter. Transportering av sekundærchordae til den frie kanten av samme seilet, en «flip-over» teknikk der man transporterer chordae fra bakre til fremre seil eller ved anvendelse av kunstige chordae av Gore-Tex. Utfordringen ved sistnevnte er å bedømme riktig lengde på den kunstige chorda tendineae. For å løse dette velger man et referansepunkt i annulusplan hvor seilhøyden er normal, oftest er dette P1 segmentet. Ved strukket chordae kreves reparasjon på papillemuskelnivå. Dette foregår under annulusplan og er en krevende metode.

Prolaps av bakre seil er hyppigere enn fremre og oppstår oftest i P2 segmentet grunnet de store belastningskreftene på dette område. De samme teknikkene brukt på fremreseilprolaps kan også brukes her. Her kan man derimot fjerne mer av seilet og utføre triangulære eller kvadrangulær reseksjoner. Hvilken type reseksjon og hvor mye som skal fjernes avhenger av høyden på prolapsen samt om det er med eller uten overflødig vev.

I tillegg til denne mitralplastikken kan en type ring-modelleringsteknikk, såkalt annuloplastikk, være indisert. Man syr da en ring eller bånd rundt annulus for å forsterke

den og forhindre sekundær annulusdilatasjon eller forsnevre annulus med ringplastikk for å bedre koaptasjonshøyden ved sekundær insuffisiens. Ved mitralprolaps er dette indisert dersom mitralprolapsen har medført en insuffisiens som over lengre tid forårsaket en ventrikkeldilatasjon, altså en Carpentier type 1 lekkasje. I tillegg utfører man dette ved alle rekonstruksjoner av fremreseilsprolaps som involverer det subvalvulære apparatet. Dette fordi en remodelerende ring vil være nødvendig for å redusere tensjonen på suturene og forhindre ytterligere annulær dilatasjon<sup>31</sup>.

Strikturer som har nær lokasjon til annulus er AV knuten og ramus circumflexus. Kirurgiske komplikasjoner som kan forekomme ved annuloplastikk er AV-blokk samt knekkdannelse på ramus circumflexus med obstruksjon og kompromittert sirkulasjon til lateralveggen og infarktutvikling. På grunn av det nære forholdet til atrium forekommer også post-operativ atriflimmer relativt hyppig. En særlig fryktet komplikasjon ved mitralplastikk er systolisk fremoverbevegelse av fremre mitralseil, såkalt SAM. Den distale delen av fremre mitralseil forflytter seg til venstre ventrikkels utløpstraktus og kan lage en dynamisk obstruksjon samt en restinsuffisiens. SAM skyldes for mye klaffeseilsvev eller for liten annulusring. En slik komplikasjon, samt kvaliteten på plastikken bedømmes vha. perioperativ transtorakal ekkokardiografi<sup>31-33</sup>

Reparasjon av mitralklaffen ved hjelp av perkutan kateter er i dag i etableringsfasen. En såkalt «Edge-to-edge» metode med MitralClip-systemet er den som har kommet lengst i utvikling. Denne metoden går ut på å sy sammen området der lekkasjen foreligger og dermed få to ostier uten lekkasje<sup>34</sup>. Ulempen er at man ikke kan få anlagt en ringplastikk, noe som kan øke behovet for reoperasjoner. Perkutan klaffeplastikk er lovende en per dags dato er observasjonstiden for kort til å si noe sikkert om langtidseffekten<sup>31</sup>.

Ved kirurgisk mitralplastikk er prognosen svært god<sup>35</sup>. Etter 10 år har 93 % ingen behov for reoperasjon. Forventet levetid hos mitralplastikkopererte pasienter er også lik resten av befolkningen. Sammenlignet med utskifting av klaffen har mitralplastikk en lavere operativ mortalitet, bedre langtidsoverlevelse, lavere risiko for tromboemboliske hendelser og bedre post-operativ venstre ventrikkelfunksjon<sup>36</sup>. Den viktigste predikatoren for prognosen ved ubehandlet prolaps er tykkelsen på klaffen. I noen kohortstudier er det vist at en klaffetykkelse over 5 mm, såkalt «klassisk» prolaps, har høyere risiko for plutselig død, endokarditt og mitralinsuffisiens sammenlignet med personer med klaffetykkelse mindre enn

5 mm<sup>37</sup>. Uansett valg av kirurgisk metode må det understrekes at for et optimalt resultat er tidspunkt for klaffekirurgi kritisk<sup>38-40</sup>

#### **4. Pasienter operert 2005 til 2008 med mitralplastikk ved OUS Ullevål**

OUS Ullevål har i mange år ført statistikk over hjertekirurgi, i det såkalte hjertekirurgiregisteret<sup>13</sup>. Dette drives som intern kvalitetsregister. I registeret inngår det både klaffekirurgiske inngrep og kirurgisk koronar revaskularisering eller aortokoronar bypass (ACB) kirurgi. Tallene inngår i det nasjonale hjertekirurgiregisteret som baserer seg på tall innsendt fra de seks sentre som driver hjertekirurgi i Norge: OUS Rikshospitalet, OUS Ullevål Universitetssykehus, Haukeland Universitetssykehus, St. Olavs Hospital, Universitetssykehuset Nord-Norge, Feiringklinikken og Hjertesenteret i Oslo (som nå er nedlagt). Registeret gir derfor et komplett bilde av den hjertekirurgiske virksomheten i Norge. Registeret oppdateres årlig<sup>12</sup>. I 2014 ble det ifølge det nasjonale hjertekirurgiregisteret utført 331 mitralklaffeoperasjoner i Norge (både hos voksne og barn). Rikshospitalet og Ullevål rapporterer samlede data i registeret.

OUS Ullevål var et av de første sykehus i Norge som tilbød reparasjon av mitralklaff i form av mitralplastikk<sup>41</sup>. Eget materialet har vist at atrieflimmer en viktig prognostisk markør for utkommet<sup>42</sup>

##### **4.1. Metode**

Forfatteren har fått adgang til å benytte data fra det interne driftsregisteret ved OUS Ullevål og elektronisk pasientjournal<sup>13</sup>. Arbeidet har vært forhåndsgodkjent av personvernombud. Formålet her har vært til å beskrive en aktuell pasientkohort. I samråd med veileder har man ekstrahert relevante demografiske og kliniske data fra samtlige pasienter som gjennomgikk mitralplastikk i en 3 års periode fra 2005 til 2008.

##### **4.2. Resultater**

I den undersøkte treårsperioden gjennomgikk 70 pasienter kirurgisk mitralplastikk (tabell 2). Disse var i gjennomsnitt 64 år gamle og normalvektige. Gjennomsnittlig blodtrykk var normal. Blodprøvene viste normale lipider, nyrefunksjon, hemoglobin og elektrolytter. Samlet er kohort rimelig godt i overenstemmelse med kohorter beskrevet fra andre land.

Pasienter som døde var eldre og hadde lavere hemoglobin samt redusert nyrefunksjon sammenlignet med overlevende (tabell 3).

**Tabell 2. Basalkarakteristika av pasienter operert med mitralklaffplastikk ved OUS Ullevål 2006 til 2008 (n=70)**

Parameter	Gjennomsnitt	SA
Alder (år)	64,0	1,34
Hankjønn (%)	57 (75,7)	
Høyde (cm)	177,4	9,25
Kroppsvekt (kg)	79,6	15,43
NYHA funksjonsklasse	2,6	0,83
Haemoglobin	13,6	1,8
C-reaktiv protein (CRP)	15,2	38,1
Kreatinin (mmol/L)	99,5	98,8
Natrium (mmol/L)	138,9	3,44
Kalium (mmol/L)	4,32	0,45
Kolesterol (mmol/L)	5,19	1,43
HDL (mmol/L)	1,48	0,63
LDL (mmol/L)	3,08	1,01
Triglyseride (mmol/L)	1,63	2,58
Hjertefrekvens (1/min)	73,9	14,4
Blodtrykk, systolisk (mmHg)	135,1	22,3
Blodtrykk, diastolisk (mmHg)	80,7	15,1

SA, standardavvik

**Tabell 3. Basalkarakteristika ihht. vital status 5 år etter mitralklaffplastikk ved OUS Ullevål 2006 til 2008 (n=70)**

Parameter	I liv (n=57)	Død (n=13)	P
Alder (år)	62.7 ± 1.5	70.0 ± 2.1	0.0351
Hankjønn (%)	43 (75,1)	10 (77,9)	ns
Høyde (cm)	177 ± 1	179 ± 2	0.6498
Kroppsvekt (kg)	79.5 ± 2.0	80.2 ± 5.2	0.8748
Haemoglobin	13.81 ± 0.23	12.78 ± 0.51	0.0663
C-reaktiv protein (CRP)	10.84 ± 3.61	34.13 ± 19.81	0.0557
Kreatinin (mmol/L)	83 ± 3	171 ± 60	0.0033
Natrium (mmol/L)	139.3 ± 0.4	137.5 ± 1.6	0.0881
Kalium (mmol/L)	4.28 ± 0.06	4.47 ± 0.14	0.1759
Kolesterol (mmol/L)	5.26 ± 0.20	4.84 ± 0.36	0.4298
HDL (mmol/L)	1.49 ± 0.09	1.43 ± 0.17	0.7908
LDL (mmol/L)	2.38 ± 0.17	2.64 ± 0.37	0.5710
Triglyseride (mmol/L)	1.63 ± 0.43	1.61 ± 0.31	0.9897
Hjertefrekvens (1/min)	73.6 ± 1.9	74.8 ± 4.5	0.8012
Blodtrykk, systolisk (mmHg)	135.1 ± 3.1	135.1 ± 5.3	0.9921
Blodtrykk, diastolisk (mmHg)	80.8 ± 1.9	80.1 ± 5.5	0.8809

## 5. Oppsummering

Mitralprolaps er en hyppig tilstand i den vestlige verden. De siste tiårene har kunnskapen om tilstanden økt blant annet grunnet ekkokardiografiens fremmarsj. Per dags dato er den hyppigste kjente årsaken en myxomatøse degenerativ prosess som medfører tykkelse av klaffen og svakere chordae tendinea. Tilstanden kan utvikle seg til mitralinsuffisiens og føre til en rekke alvorlige komplikasjoner som atrieflimmer, pulmonal hypertensjon samt venstresidig hjertesvikt. Insuffisiensen klassifiseres etter Carpentiers klassifkiasjon der mitralprolaps kan medføre en type 1 og type 2 lekkasje. Per dags dato er det internasjonal enighet om at foretrukket behandlingsmetode er reparasjon av klaffen, en såkalt mitralplastikk. Denne operasjonsmetoden har en bedre prognose enn utskifting av klaffen.

En perkutan metode kalt MitralClip er i dag under etablering men observasjonstiden er for kort til å si noe om langtidseffekten. I tillegg til denne litteraturstudien ble det ekstrahert relevante demografiske og kliniske data fra 70 konsekutive pasienter som gjennomgikk mitralplastikk ved UUS i en 3 års periode fra 2005 til 2008. Dataene visertotal dødelighet i tråd med andre sentra, og betydning av nyresvikt og andre komorbide tilstander for utkommet.

## **6. Diskusjon**

Med ekkokardiografiens introduksjon i medisinen rundt år 1980 har både mitralklaffens anatomi og definisjonen på mitralprolaps blitt endret. Ved starten av 80-tallet ble prevalensen beregnet betydelig høyere enn i dag. Med den økende forståelsen av ekkokardiografi har definisjonen og dermed prevalensen til sykdommen blitt endret. På grunn av nettopp dette har vi begrenset litteratursøken til forskning og artikler gjort etter 1980 tallet. Dette har i sin tur har bidratt med færre vitenskapelige artikler om temaet, noe som kan ha påvirket våre konklusjoner.

Per dags dato er det flere mindre invasive behandlingsmetoder som forsøkes ved mitralprolaps. Den hyppigste er den perkutane kateterbaserte «Mitralclip» metoden. Enda er det for få vitenskapelige publikasjoner om denne metoden og man kan derfor ikke utelukke at metoden kan ta over mitralplastikk i fremtiden. Til tross for dette vet man at mitralplastikk uten annulusplastikk har en reoperasjonsrate på opptil 20%. I dag utføres ikke annulusplastikk ved MitralClip, noe som kan si noe om fremtidig prognose ved denne prosedyren.

Et annet diskusjonstema er pasienter med asymptomatisk mitralprolaps. Behandling av asymptomatiske pasienter med stor mitrallekkasje er kontroversielt. Dette er oftest unge pasienter der lekkasjen oppdages ved en tilfeldighet. Ingen randomiserte studier om temaet ble funnet ved litteraturstudien. I henhold til ECS/EACTS reviderte utgave i 2012 av retningslinjer for behandling av hjerteklaffesykdom anbefales det overveielse av mitralplastikk i tidlig fase hos asymptomatiske pasienter hvor det foreligger optimal indikasjon for reparasjon. Man kan likevel diskutere om risikoen for komplikasjoner ved en slik operasjon overveier risikoen for utvikling av atrieflimmer og pulmonal hypertensjon i fremtiden.

## 7. Konklusjon

Primaer mitralklaffeinsuffisiens og prolaps er vanlige tilstander som kan føre til betydelige symptomer, redusert hjertefunksjon, pulmonal hypertensjon og klinisk hjertesvikt. Utifra hemodynamiske og reologiske betraktninger ønsker man å unngå kunstige ventil i mitralposisjon. Primaer mitralinsuffisiens kan i mange tilfeller opereres med reparasjon av klaffen. Ved OUS Ullevål har man svært lang erfaring med operativ reparasjon av mitralklaffen. Gjennomgang av et aktuelt pasientmateriale viser at det utføres mitralplastikk i tråd med gjeldende retningslinjer og internasjonal praksis, og med gode resultater.

## 8. Referanser

1. lung, B. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* **24**, 1231-43 (2003).
2. Enriquez-Sarano, M., Akins, C.W. & Vahanian, A. Mitral regurgitation. *Lancet* **373**, 1382-94 (2009).
3. Shah, P.M. Current concepts in mitral valve prolapse--diagnosis and management. *J Cardiol* **56**, 125-33 (2010).
4. Hayek, E., Gring, C.N. & Griffin, B.P. Mitral valve prolapse. *Lancet* **365**, 507-18 (2005).
5. Barlow, J.B. & Bosman, C.K. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. An auscultatory-electrocardiographic syndrome. *Am Heart J* **71**, 166-78 (1966).
6. Criley, J.M., Lewis, K.B., Humphries, J.O. & Ross, R.S. Prolapse of the mitral valve: clinical and cine-angiographic findings. *Br Heart J* **28**, 488-96 (1966).
7. Warth, D.C. et al. Prevalence of mitral valve prolapse in normal children. *J Am Coll Cardiol* **5**, 1173-7 (1985).
8. Pick, A. The Patient's Guide To Heart Valve Surgery. *HeartValveSurgery.com* **1** (2008).
9. Carpentier, A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* **86**, 323-37 (1983).
10. Wilcox, B.R., Cook, A.C. & Anderson, R.H. Surgical anatomy of the heart. *Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom* (2004).
11. Freed, L.A. et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N.Engl.J.Med.* **341**, 1-7 (1999).
12. Fiane, A.G., O.; Svennevig, J.L. Årsrapport for Hjertekirurgiregisteret 2014. *Norsk Hjertekirurgiregister*, 1-49 (2014).
13. Koldslund, S. Hjertekirurgi 2015 TKA3 Oslo Universitetssykehus Ullevål. **1**, 1-29 (2015).
14. Pyeritz, R.E. & McKusick, V.A. The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* **300**, 772-7 (1979).
15. Hirata, K. et al. The Marfan syndrome: cardiovascular physical findings and diagnostic correlates. *Am Heart J* **123**, 743-52 (1992).
16. Leier, C.V., Call, T.D., Fulkerson, P.K. & Wooley, C.F. The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome, types I and III. *Ann Intern Med* **92**, 171-8 (1980).
17. Lax, D., Eicher, M. & Goldberg, S.J. Mild dehydration induces echocardiographic signs of mitral valve prolapse in healthy females with prior normal cardiac findings. *Am Heart J* **124**, 1533-40 (1992).
18. Rabkin, E. et al. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation* **104**, 2525-32 (2001).
19. Grande-Allen, K.J. et al. Myxomatous mitral valve chordae. II: Selective elevation of glycosaminoglycan content. *J Heart Valve Dis* **10**, 325-32; discussion 332-3 (2001).
20. Barber, J.E., Ratliff, N.B., Cosgrove, D.M., 3rd, Griffin, B.P. & Vesely, I. Myxomatous mitral valve chordae. I: Mechanical properties. *J Heart Valve Dis* **10**, 320-4 (2001).
21. Devereux, R.B. et al. Relation between clinical features of the mitral prolapse syndrome and echocardiographically documented mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* **8**, 763-72 (1986).

22. O'Rourke R, A. & Crawford, M.H. The systolic click-murmur syndrome: clinical recognition and management. *Curr Probl Cardiol* **1**, 1-60 (1976).
23. Weis, A.J. et al. Anatomic explanation of mobile systolic clicks: implications for the clinical and echocardiographic diagnosis of mitral valve prolapse. *Am Heart J* **129**, 314-20 (1995).
24. Adams, D.H., Anyanwu, A.C., Sugeng, L. & Lang, R.M. Degenerative mitral valve regurgitation: surgical echocardiography. *Curr Cardiol Rep* **10**, 226-32 (2008).
25. Agricola, E. et al. Multiplane transesophageal echocardiography performed according to the guidelines of the American Society of Echocardiography in patients with mitral valve prolapse, flail, and endocarditis: diagnostic accuracy in the identification of mitral regurgitant defects by correlation with surgical findings. *J Am Soc Echocardiogr* **16**, 61-6 (2003).
26. Bouknight, D.P. & O'Rourke, R.A. Current management of mitral valve prolapse. *Am Fam Physician* **61**, 3343-50, 3353-4 (2000).
27. Biaggi, P. et al. Quantification of mitral valve anatomy by three-dimensional transesophageal echocardiography in mitral valve prolapse predicts surgical anatomy and the complexity of mitral valve repair. *J Am Soc Echocardiogr* **25**, 758-65 (2012).
28. Calleja, A. et al. Quantitative Modeling of the Mitral Valve by Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography in Patients Undergoing Mitral Valve Repair: Correlation with Intraoperative Surgical Technique. *J Am Soc Echocardiogr* **28**, 1083-92 (2015).
29. Olson, L.J., Subramanian, R., Ackermann, D.M., Orszulak, T.A. & Edwards, W.D. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* **62**, 22-34 (1987).
30. Yun, K.L. & Miller, D.C. Mitral valve repair versus replacement. *Cardiol Clin* **9**, 315-27 (1991).
31. Rein, K.A. Moderne mitralplastikk - behandlingsmuligheter, kirurgiske teknikker og indikasjon. *Hjerteforum* **25**, 10-22 (2012).
32. Rizza, A. et al. Predictive value of less than moderate residual mitral regurgitation as assessed by transesophageal echocardiography for the short-term outcomes of patients with mitral regurgitation treated with mitral valve repair. *Cardiovasc Ultrasound* **5**, 25 (2007).
33. De Simone, R. et al. Intraoperative transesophageal echocardiography for the evaluation of mitral, aortic and tricuspid valve repair. A tool to optimize surgical outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* **6**, 665-73 (1992).
34. Maisano, F., La Canna, G., Colombo, A. & Alfieri, O. The evolution from surgery to percutaneous mitral valve interventions: the role of the edge-to-edge technique. *J Am Coll Cardiol* **58**, 2174-82 (2011).
35. Lawrie, G.M. et al. One Hundred Percent Reparability of Degenerative Mitral Regurgitation: Intermediate-Term Results of a Dynamic Engineered Approach. *Ann Thorac Surg* **101**, 576-84 (2016).
36. Akins, C.W. et al. Mitral valve reconstruction versus replacement for degenerative or ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* **58**, 668-75; discussion 675-6 (1994).
37. Marks, A.R., Choong, C.Y., Sanfilippo, A.J., Ferre, M. & Weyman, A.E. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* **320**, 1031-6 (1989).
38. Enriquez-Sarano, M. Timing of mitral valve surgery. *Heart* **87**, 79-85 (2002).
39. Pearlman, A.S. Mitral regurgitation: Timing of valve surgery. *Am Heart Hosp J* **5**, 48-52 (2007).
40. Peterson, K.L. Timing of cardiac surgery in chronic mitral valve disease: implications of natural history studies and left ventricular mechanics. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* **1**, 106-17 (1989).
41. Fjeld, N.B. [Surgery of mitral valve]. *Tidsskr Nor Laegeforen* **116**, 1873 (1996).
42. Vengen, O.A., Abdelnoor, M., Westheim, A.S., Smith, G. & Fjeld, N.B. Outcome of mitral valve plasty or replacement: atrial fibrillation an effect modifier. *J Cardiothorac Surg* **8**, 142 (2013).