

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor Prof. Dr. med. Malte Kelm

Validierung der Handgrip-Belastung im Kontext der
echokardiografischen Beurteilung einer dynamischen
Mitralklappeninsuffizienz

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Hannah Lea Lagarden

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Maximilian Spieker

Zweitgutachter: Prof. Dr. Udo Boeken

für meine Familie

Veröffentlichungen:

Prevalence, mechanisms, and prognostic impact of dynamic mitral regurgitation

assessed by isometric handgrip exercise Maximilian Spieker; Hannah Lagarden; Jonas Sidabras; Verena Veulemanns; Lucas Christian, Alex Bejinariu, Payam Akhyari; Obaida Rana; Amin Polzin; Patrick Horn; Malte Kelm; Ralf Westenfeld. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. September 2023
DIO: 10.1093/ehjci/jead230

Kongressteilnahmen/ Veröffentlichte Abstracts:

Isometric handgrip exercise echocardiography unmasks Dynamic Mitral Regurgitation

Maximilian Spieker; Hannah Lagarden; Shqipe Gerguri; Kerstin Piayda; Patricia Wischmann; Daniel Scheiber; Verena Veulemanns; Payam Akhyari; Patrick Horn; Malte Kelm; Ralf Westenfeld. 87. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 07.-10.04.2021 in Mannheim

Extent and Determinants of Dynamic Mitral Regurgitation unmasked by Handgrip

Exercise in Patients with Primary Mitral Regurgitation Maximilian Spieker, Jonas Sidabras; Hannah Lagarden; Verena Veulemanns; Payam Akhyari; Patrick Horn; Malte Kelm; Ralf Westenfeld. *European Heart Journal Ausgabe 43, Oktober 2022*,
DOI: 10.1093/eurheartj/ehac544.1638

Extent and Determinants of Pulmonary Hypertension unmasked by Handgrip Exercise in Patients with Mitral Regurgitation

Maximilian Spieker; Jonas Sidabras; Hannah Lagarden; Verena Veulemanns; Payam Akhyari; Patrick Horn; Malte Kelm; Ralf Westenfeld. *European Heart Journal Ausgabe 43, Oktober 2022*,
DOI: 10.1093/eurheartj/ehac544.1639

Extent and Predictors of Exercise-induced changes in Ischemic Mitral Regurgitation during Handgrip Exercise

Maximilian Spieker; Jonas Sidabras; Hannah Lagarden; Verena Veulemanns; Payam Akhyari; Patrick Horn; Malte Kelm; Ralf Westenfeld. *European Heart Journal Ausgabe 43, Oktober 2022*,
DOI: 10.1093/eurheartj/ehac544.1537

Zusammenfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist nach der OxValve Kohortenstudie das häufigste Vitium in der westlichen Bevölkerung bei Patienten über 65 Jahren. Die genaue Quantifizierung der Insuffizienz ist allerdings nicht trivial, da Veränderungen von Vor- und Nachlast den Schweregrad der MI relevant beeinflussen können. Um diese Veränderungen nachzuweisen und in die Diagnostik mit einfließen zu lassen, braucht es Untersuchungen unter körperlicher Belastung. Bisher ist der Goldstandard hierfür die Fahrrad-Echokardiographie, welche sich allerdings im klinischen Alltag komplex darstellt und für viele, vor allem ältere Patienten körperlich nicht zu bewältigen ist. Die Handgrip-Echokardiographie stellt hierbei eine bisher nicht validierte Alternative dar, die schneller und physisch einfacher für die Patienten umzusetzen ist. Da bisher kaum vergleichende Daten vorliegen, strebten wir mit dieser Arbeit durch einen Vergleich der beiden Belastungsmodalitäten eine Validierung der Handgrip-Echokardiographie an. Um zu eruieren, ob eine dynamische MI mit einem ungünstigen klinischen Outcome assoziiert ist und sich hieraus therapeutische Implikationen ableiten lassen, führten wir *follow-up* Untersuchungen nach einem Jahr durch. Hierzu haben wir bei 101 Patienten mit degenerativer MI (DMR) und bei 154 Patienten mit funktioneller MI (FMR) eine Ruhe- und Belastungsechokardiographie mittels 3-minütigem Handgrip-Manöver durchgeführt und echokardiographische sowie hämodynamische Parameter während beiden Untersuchungen erhoben. Hierbei zeigte sich eine dynamische MI, definiert als Anstieg der *effective regurgitant orifice area* um $\geq 0,1\text{cm}^2$ bei jedem sechsten DMR Patienten (17%) und jedem siebten FMR Patienten (14%). Ein Vergleich der beiden Belastungsmethoden zeigte in einer Gruppe von 21 Patienten keine Unterschiede. In diesem Sinne suggerieren unsere Ergebnisse in diesem einmaligen, direkten Vergleich der Handgrip- und Fahrradechokardiographie eine Vergleichbarkeit der beiden Belastungsmodalitäten hinsichtlich der Auswirkungen auf die Hämodynamik und MI.

In einem *Follow-up* bei 231 Patienten in einem Zeitraum von 275 ± 103 Tagen zu den Endpunkten Mortalität, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, Operationen oder Interventionen an der Mitralklappe und Herztransplantation/ *Left Ventricular Assist Device* Implantation zeigten sich in der Kohorte der DMR Patienten keine Unterschiede im endpunktfreien Überleben bei Patienten mit und ohne dynamische MI. Bei Patienten mit einer dynamischen FMR zeigte sich eine erhöhte Mortalität, eine erhöhte Rate an Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen und eine erhöhte Rate an Operationen oder Interventionen an der Mitralklappe. Dementsprechend zeigten wir erstmals, dass es unter Handgrip-Belastung zu einer Zunahme der MI kommt, welche bei FMR Patienten mit einem ungünstigen klinischen Outcome vergesellschaftet ist.

Abstract

According to the OxValve Cohort-Study mitral regurgitation (MR) is the most common heart murmur among the western population in patients over the age of 65. Exact quantification, however, is far from trivial, since changes in pre- and after load can have a relevant impact on the severity of the MR. To detect those changes in a diagnostic setting an examination under physical exercise is required. Current gold standard in this regard is bicycle echocardiography which in a clinical context has proven to be complex and highly demanding for many, especially for elderly patients.

In this context handgrip echocardiography in this context seems to be a non-validated alternative so far, which appears to be more feasible and quicker to perform for most patients. Since very little data compares the two approaches so far, we aimed to validate the handgrip method by means of our comparative study.

Moreover, to evaluate whether dynamic MR is associated with worse clinical outcomes and whether therapeutical implications could be deducted therefrom, we performed a follow-up after one year.

To achieve this goal, we performed an echocardiographic assessment at rest and after three minutes of handgrip exercise in 101 Patients with degenerative MR (DMR) and in 154 Patients with functional MR (FMR) and evaluated several echocardiographic- as well as hemodynamic parameters accordingly. These examinations revealed a dynamic component, defined as an increase in effective regurgitant orifice area (EROA) $\geq 0,1 \text{ cm}^2$ in every 6th patient with DMR (17%) and every 7th patient with FMR (14%). In a group of 21 patients the two methods of physical exercise did not show significant differences. Therefore, our unique, direct comparison between the two methods of exercise suggests good concordance and comparability concerning their effects on hemodynamics and MR.

A follow-up among 231 patients in a timeframe of 275 ± 103 days concerning the endpoints all-cause mortality, heart failure hospitalization, operations or interventions on the mitral valve, heart transplants or left ventricular assist device implantation showed no significant difference in the survival of DMR patients with or without dynamic MR. In patients with dynamic FMR a higher mortality, higher rate of heart failure hospitalizations, a higher rate in operations or interventions on the mitral valve have been observed. Correspondingly, we were able to show for the first time that an increase in MR can be detected during handgrip exercise, which is linked to worse clinical outcomes among FMR patients.

Abkürzungsverzeichnis

A2CH	Apikaler zwei Kammerblick
A3CH	Apikaler drei Kammerblick
A4CH	Apikaler vier Kammerblick
ACB-OP	koronare Bypass-Operation
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AO	Aorta
BMI	Body Mass Index
BP	Blutdruck
BSA	Body Surface Area
CH	Chordae tendinae
CO	<i>Cardiac Output</i>
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CW	<i>Continuous Wave</i>
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DMR	Degenerative Mitralklappeninsuffizienz
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	<i>Effective regurgitation orifice area</i>
FMR	Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
FAC	<i>Fractional Area Change</i>
HG	Handgrip
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HTX	Herztransplantation
ICD	Implantierbarer cardioverter Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linker Vorhof
LV	Linker Ventrikel/ linksventrikulär
LVAD	<i>Left Ventricular Assist Device</i>
LVEDV	Linksventrikuläres end-diastolisches Volumen
LVEDD	Linksventrikulärer end-diastolischer Diameter
LVEF/ EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer end-systolischer Diameter
LVESV	Linksventrikuläres end-systolisches Volumen
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt

LVSV/ SV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NT-pro BNP/ BNP	(N-Terminales pro) <i>Brain Natriuretic Peptide</i>
NSTEMI	Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OP	Operation
PISA	<i>Proximal isovelocity surface area</i>
PLAX	Parasternal lange Achse
PM	Papillarmuskel
PPM	<i>Posterior papillary muscle</i>
PW	<i>Pulsed Wave</i>
RA	Rechter Vorhof
RPP	<i>Rate Pressure Product</i>
RV	Rechter Ventrikel/ rechtsventrikulär
RVEDD	Basaler Durchmesser des rechten Ventrikels
KI	Konfidenzintervall
RVol	Regurgitationsvolumen
SPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TAPSE	<i>Tricuspid Annular plane systolic excursion</i>
TA	<i>Tenting Area</i>
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TH	<i>Tenting Height</i>
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TK	Trikuspidalklappe
TEER	<i>Transcatheter edge-to-edge repair</i>
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VC	Vena Contracta
VHF	Vorhofflimmern
VTI	<i>Velocity time integral</i>
W	Watt
WMSI	<i>Wall Motion Score Index</i>

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Pathophysiologie der dynamischen MI bei Mitralklappenprolaps	10
Abb. 2: Pathophysiologie der dynamischen MI bei DCM.....	10
Abb. 3: Pathophysiologie der dynamischen MI bei Infarktnarbe	11
Abb. 4: Schematische Erklärung der Mitralklappenarchitektur bei gesunden Patienten und FMR Patienten.....	11
Abb. 5: Therapie der DMR.....	15
Abb. 6: Therapie der FMR	17
Abb. 7: Untersuchungsablauf der Handgrip-Belastungsechokardiographie	22
Abb. 8: Erweiterter Untersuchungsablauf	23
Abb. 9: Protokoll der Fahrrad-Belastung	24
Abb. 10: Konsortdiagramm des Patienteneinschlusses	29
Abb. 11: Hämodynamische Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die MI	36
Abb. 12: Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf den linken Ventrikel bei DMR Patienten ..	37
Abb. 13: Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf den linken Ventrikel bei FMR Patienten ..	38
Abb. 14: Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die MI	39
Abb. 15: MI bei einem DMR Patienten in Ruhe und unter Handgrip-Belastung	40
Abb. 16: MI bei einem FMR Patienten in Ruhe und unter Handgrip-Belastung	41
Abb. 17: Prävalenz der EROA Dynamik bei DMR Patienten.....	44
Abb. 18: Prävalenz der RVol Dynamik bei DMR Patienten	45
Abb. 19: Prävalenz der EROA Dynamik bei FMR Patienten	46
Abb. 20: Prävalenz der RVol Dynamik bei FMR Patienten.....	47
Abb. 21: Korrelation der Veränderungen der MI unter Belastung mit der Veränderung des RV/RA Gradienten	53
Abb. 22: Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf den rechten Ventrikel.....	54
Abb. 23: Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz in Ruhe und unter Handgrip-Belastung	55
Abb. 24: Vergleich der Handgrip- und Fahrradbelastung bezogen auf die Auswirkungen auf die Hämodynamik.....	59
Abb. 25: Vergleich der Handgrip- und Fahrradbelastung bezogen auf die Auswirkungen auf die Linksherzfunktion.....	60
Abb. 26: Vergleich der Handgrip- und Fahrradbelastung bezogen auf die Auswirkungen auf die MI.....	61
Abb. 27: Vergleich der Handgrip- und Fahrradbelastung bezogen auf die Auswirkungen auf die Rechtsherzfunktion	62
Abb. 28: Bland-Altman-Diagramme zur Interobserver Variabilität.....	63
Abb. 29: Übersicht über den Studienablauf und die Follow-up Ergebnisse	65
Abb. 30: Verteilung der Endpunkte unter DMR und FMR Patienten	66

Abb. 31: Kaplan-Meier Kurve zum endpunktfreien Überleben bei DMR Patienten mit und ohne RVol Dynamik.....	68
Abb. 32 Kaplan-Meier Kurve zum endpunktfreien Überleben bei DMR Patienten mit und ohne EROA Dynamik.....	70
Abb. 33 Kaplan-Meier Kurve zum endpunktfreien Überleben bei FMR Patienten mit und ohne RVol Dynamik.....	72
Abb. 34 Kaplan-Meier Kurven zum endpunktfreien Überleben bei FMR Patienten mit und ohne EROA Dynamik.....	74
Abb. 35: Kaplan-Meier Kurven zu einzelnen Endpunkten bei FMR Patienten mit und ohne EROA Dynamik.....	75
Abb. 36: Kaplan-Meier Kurven zum endpunktfreien Überleben nach Schweregrad der MI in Ruhe und unter Handgrip-Belastung bei DMR Patienten.....	77
Abb. 37: Kaplan-Meier Kurven zum endpunktfreien Überleben nach Schweregrad der MI in Ruhe und unter Handgrip-Belastung bei FMR Patienten.....	80
Abb. 38: Kaplan-Meier Kurven zum endpunktfreien Überleben bei DMR und FMR Patienten mit und ohne Dynamik des RV/RA Gradienten	83
Abb. 39: Kaplan-Meier Kurven zum endpunktfreien Überleben nach Höhe des RV/RA Gradienten in Ruhe und unter Handgrip-Belastung bei DMR Patienten	85
Abb. 40: Kaplan-Meier Kurven zum endpunktfreien Überleben nach Höhe des RV/RA Gradienten in Ruhe und unter Handgrip-Belastung bei FMR Patienten.....	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter zur Schweregradeinteilung der MI	4
Tabelle 2: Erhobene echokardiographische Parameter und die Methode der Quantifizierung ..	26
Tabelle 3: Übersicht der erhobenen Basisdaten.....	27
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Ausschlussgründe	30
Tabelle 5: Symptome unter Handgrip-Belastung.....	30
Tabelle 6: Symptome unter Fahrrad-Belastung.....	31
Tabelle 7: Basisdaten der eingeschlossenen DMR und FMR Patienten	33
Tabelle 8: Messwerte der Ruheechokardiographie der DMR und FMR Patienten.....	35
Tabelle 9: Veränderung des Schweregrads der MI bei DMR Patienten unter Handgrip	42
Tabelle 10: Veränderung des Schweregrads der MI bei FMR Patienten	43
Tabelle 11: Prädiktoren für das Vorliegen einer dynamischen DMR.....	49
Tabelle 12: Prädiktoren für das Vorliegen einer dynamischen FMR	51
Tabelle 13: Basisdaten der Fahrrad-Belastungsechokardiographie Patienten	57
Tabelle 14: Messwerte der Ruhe-Echokardiographie und der Handgrip- und Fahrrad- Belastungsechokardiographie	58
Tabelle 15: Häufigkeiten der erreichten Endpunkte und Ergebnisse der Überlebensanalyse bei DMR Patienten mit und ohne RVol Dynamik.....	69
Tabelle 16 Häufigkeiten der erreichten Endpunkte und Ergebnisse der Überlebensanalyse bei DMR Patienten mit und ohne EROA Dynamik	71
Tabelle 17: Häufigkeiten der erreichten Endpunkte und Ergebnisse der Überlebensanalyse bei FMR Patienten mit und ohne RVol Dynamik	73
Tabelle 18: Häufigkeiten der erreichten Endpunkte und Ergebnisse der Überlebensanalyse bei FMR Patienten mit und ohne EROA Dynamik.....	76
Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Endpunkte unter DMR Patienten nach Schwere der MI in Ruhe und unter Belastung	78
Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Endpunkte unter FMR Patienten nach Schwere der MI in Ruhe und unter Belastung	81
Tabelle 21: Häufigkeiten der erreichten Endpunkte bei DMR Patienten mit und ohne Dynamik des RV/RA Gradienten	84
Tabelle 22: Häufigkeiten der erreichten Endpunkte bei FMR Patienten mit und ohne Dynamik des RV/RA Gradienten	84
Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Endpunkte unter DMR Patienten nach Höhe des RV/RA Gradienten in Ruhe und unter Belastung	86
Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Endpunkte unter FMR Patienten nach Höhe des RV/RA Gradienten in Ruhe und unter Belastung	88
Tabelle 25: Übersicht über die diskutierte Literatur	97

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Mitralklappeninsuffizienz	1
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Diagnostik.....	2
1.4 Leitliniengerechte Belastungsuntersuchung.....	5
1.5 Prävalenz der dynamischen MI	6
1.6 Methoden der Belastungs-Echokardiographie	6
1.7 Weitere Untersuchungsmodalitäten	12
1.8 Therapie	14
1.9 Ziele der Studie	18
2 Methodik	19
2.1 Studienaufbau	19
2.2 Einschlusskriterien	19
2.3 Ausschlusskriterien	20
2.4 Ethikvotum.....	20
2.5 Der Untersuchungsablauf.....	21
2.6 Der erweiterte Untersuchungsablauf.....	23
2.7 Bildanalyse	25
2.8 Basisdaten.....	27
2.9 Follow-up.....	27
2.10 Statistische Tests und Programme	27
3 Ergebnisse	29
3.1 Das Patientenkollektiv und die Durchführbarkeit der Belastungsuntersuchungen.....	29
3.2 Patientencharakterisierung.....	32
3.3 Hämodynamische Auswirkungen der Handgrip-Belastung	36
3.4 Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die linksatrialen und linksventrikulären Volumina	37
3.5 Auswirkung der Handgrip-Belastung auf die Mitralklappeninsuffizienz.....	39

3.6 Effekt auf das rechte Herz.....	54
3.7 Vergleich Handgrip-Belastung und Fahrrad-Belastung.....	56
3.8 Interobserver Variabilität	63
3.9 Prognostische Bedeutung einer dynamischen Mitralklappeninsuffizienz.....	65
4 Diskussion.....	89
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	89
4.2 Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die MI	98
4.3 Prävalenz der Dynamik bei Patienten mit MI	100
4.4 Prädiktoren für das Vorliegen einer dynamischen MI.....	103
4.5 Zusammenhang zwischen der MI Dynamik und dem RV/RA Gradienten.....	105
4.6 Vergleichbarkeit der Handgrip- und Fahrrad-Belastung.....	107
4.7 Interobserver Realibilität.....	111
4.8 Prognostische Relevanz der dynamischen MI unter Handgrip-Belastung	113
4.9 Prognostische Relevanz der hochgradigen MI in Ruhe und unter Handgrip-Belastung	116
4.10 Limitationen	118
4.11 Schlussfolgerung.....	119
5 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	120
6.2 Danksagung	131

1 Einleitung

1.1 Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist definiert als systolischer, retrograder Fluss des Blutes aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof (1). Die MI entsteht durch einen funktionellen Schaden oder eine anatomische Missbildung der zum Mitralklappenapparat gehörenden Strukturen: dem linken Ventrikel, den Papillarmuskeln, der Chordae tendinae, des Mitralklappenannulus oder der Klappensegel. Man unterscheidet die degenerative (primäre) von der funktionellen (sekundären) MI (2). Bei der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz (DMR) liegt die Ursache in Läsionen an der Mitralklappe (MK) selbst (3). Dazu gehören u.a. der angeborene oder erworbene Mitralklappenprolaps (4, 5) oder isolierte Kalzifikationen (3, 6).

Bei der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (FMR) sind die Klappensegel unverändert (3). Allerdings kommt es durch Umbauprozesse im Sinne einer Dilatation des linken Ventrikels (z.B. ischämischer Genese oder im Rahmen einer Dilatativen Kardiomyopathie) oder des linken Vorhofs zu einer Formveränderung des Mitralklappenannulus, dem sich die rigiden Klappensegel nicht entsprechend anpassen können, so dass eine MI entsteht (7-9). Durch die Veränderungen des linken Ventrikels kommt es zu einer Veränderung der Zugkraft der Chordae tendinae auf die Mitralklappe („*Tethering forces*“), produziert durch die Kontraktion des linken Ventrikels und der Papillarmuskeln. Dadurch kommt es zu einer Veränderten Aufspannung der Mitralklappensegel („*Tenting*“). Durch diese Faktoren und einem durch Umbauprozesse oder myokardiale Schädigungen verändertem Mitralklappenschluss entsteht die Insuffizienz (10, 11).

In den letzten Jahren hat sich der Begriff der funktionell atrialen MI herausgebildet, der das Auftreten einer MI bei isoliert dilatiertem linken Vorhof beschreibt, wie es z.B. bei langfristig bestehendem Vorhofflimmern auftreten kann. Selbstverständlich begegnen wir nicht selten Mischbildern aus degenerativer und funktioneller Genese auftreten.

1.2 Epidemiologie

Die 2016 durchgeführte OxValve Kohortenstudie mit 2500 Teilnehmern liegt bei mehr als jeder 5. Person > 65 Jahren eine MI vor. Damit ist die MI in einer Kohorte gesunder Patienten ohne bisher diagnostizierte Klappenerkrankung das häufigste Vitium, noch vor der Aortenklappenstenose (12).

Laut dem EuMiClip Register von 2018 leiden 55 % der Betroffenen unter einer in zwei Drittel der Fälle asymptomatischen DMR und 30 % unter einer FMR, welche bei der Hälfte der Betroffenen klinisch auffällt. Fünfzehn Prozent der Patienten haben eine MI gemischter Genese, wobei bei diesen häufig der funktionelle Anteil überwiegt (9). Fünfzig Prozent der Patienten mit einer FMR weisen eine ischämische Genese auf, während bei 30 % die Ursache in einer Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) liegt. Weiterhin wird die Mitralklappeninsuffizienz über die nächsten Jahre durch den demographischen Wandel immer weiter an Bedeutung gewinnen, da die Prävalenz von Klappenvitien in einem linearen Zusammenhang zum Alter steht (12).

Die Prävalenz der funktionell atrialen MI (also der MI auf Basis einer durch Vorhofflimmern (VHF) induzierten Dilatation des Vorhofs und konsekutiv des Mitralklappenannulus (13)) wird in der Literatur unterschiedlich hoch eingestuft (14, 15). Angaben zur Prävalenz der funktionell atrialen MI schwanken zwischen 6 % und 8 % (16, 17). In Kohorten mit persistierendem VHF und begleitender MI scheint der Anteil der Patienten mit funktionell atrialer MI höher zu sein (16, 18).

1.3 Diagnostik

Bei Patienten mit MI steht zunächst die Anamnese und körperliche Untersuchung im Mittelpunkt. Der Gesamteindruck der Patienten ist in der Regel geprägt durch klassische Herzinsuffizienzsymptome wie Dyspnoe, Abgeschlagenheit oder Schwindel. Oft stellen sich die Patienten mit Beinödemen vor. Im Rahmen der vorliegenden Linksherzbelastung können Pleuraergüsse entstehen, allerdings können auch jegliche Symptome ausbleiben.

Bei einer zum Beispiel im Rahmen von Infarkten akut auftretenden oder dekompenzierten MI kann ein lebensbedrohliches Lungenödem auftreten.

In der körperlichen Untersuchung kann in der Auskultation typischerweise ein Systolikum mit *punctum maximum* im 5. Interkostalraum medioclavicular mit Fortleitung in die Axilla vorliegen (19). Dies ist oft auch ubiquitär auskultierbar. Laborchemisch kommt dem *Plasma (N-Terminalem pro) Brain Natriuretic Peptide* (NT-pro BNP/ BNP) Spiegel besondere Bedeutung zu. Ein erhöhter Plasma BNP Spiegel (über 105 pg/ml) ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert und sollte in der Diagnostik und in der Überwachung von Patienten mit einer MI bestimmt und im Verlauf beobachtet werden (20). Gerade bei asymptomatischen Patienten konnte gezeigt werden, dass Patienten, die einen BNP Plasma Spiegel von über 105 pg/ml hatten, ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sowie einer linksventrikulären (LV) Funktionsverschlechterung haben. In der gleichen Kohorte von 269 asymptomatischen Patienten mit hochgradiger DMR wiesen diese mit einem BNP Spiegel über 105 pg/ml eine erhöhte Mortalität (*Hazard Ratio* (HR) 5,6) und einen schlechteren klinischen Verlauf (HR 9,6) auf (21).

Den Grundstein der apparativen Diagnostik bildet nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) die transthorakale Echokardiographie (TTE) (11). Dabei kann der Schweregrad und die Ursache der MI eruiert werden. Der Schweregrad der MI wird durch Zusammenschau mehrerer qualitativer, sowie semi-quantitativer und quantitativer echokardiographischer Parameter beurteilt. Das alleinige Betrachten eines Parameters ist nicht ausreichend. Zu den qualitativen Parametern zählen der *Color Flow Jet* welcher sich bei einer höhergradigen MI groß und zentral mit einer Fläche > 40 % des linken Vorhofs darstellt oder häufig bei DMR einen stark exzentrischen Jet aufweist. Das *Continuous Wave* Doppler- Signal des Jets ist bei höhergradiger MI dicht und triangulär. Zu den semi-quantitativen Parametern zählen die *Vena Contracta* (VC), welche den Durchmesser am engsten Punkt des Insuffizienzjets beschreibt. Außerdem kann der Einfluss in den linken Ventrikel im Gewebedoppler anhand der Einflussgeschwindigkeit (E-Welle > 1,5 m/s) beurteilt werden. Zuletzt stellt die systolische pulmonal-venöse Flussumkehr einen weiteren wichtigen Parameter einer hochgradigen MI mit prognostischer Relevanz dar. Zu den quantitativen Parametern zählen die *proximal isovelocity surface area* (PISA), über welche zusammen mit der *effective regurgitation orifice area* (EROA) das Regurgitationsvolumen (RVol) abgeschätzt werden kann. Bei

allen Parametern und gerade bei den semi-quantitativen und quantitativen Variablen ist allzeit eine kritische Hinterfragung der Richtigkeit der Werte notwendig, da sie mit einer sehr hohen Fehleranfälligkeit behaftet sein können (z.B. sollte die PISA nur bei zentralen Jets mit kreisförmiger PISA zur Anwendung kommen und wird bei exzentrischen Jets in Folge eines Prolapses häufig überschätzt). Vor diesem Hintergrund ist eine umfassende echokardiographische Betrachtung der verschiedenen Parameter (Tabelle 1) zur Einschätzung des Schweregrades zwingend erforderlich.

Variable	Leichtgradige MI		Mittelgradige MI		Hochgradige MI	
	DMR	FMR	DMR	FMR	DMR	FMR
PISA	klein		mittel		groß	
VC (mm)	< 3		< 7		≥ 7 (> 8 biplan)	
EROA (cm ²)	< 0,2	-	0,2 - 0,39	-	≥ 0,4	> 0,4
RVol (ml)	< 30	-	30 - 59	15 - 29	≥ 60	≥ 30

Tabelle 1: Parameter zur Schweregradeinteilung der MI

In dieser Tabelle sind die Parameter zur Schweregradeinteilung der MI nach krankenhausesinternen Richtlinien und den aktuellen Leitlinien aufgeführt. (22)

Weiterhin kann die echokardiografische Untersuchung wichtige Informationen in Bezug auf eine mögliche chirurgische oder interventionelle Therapie liefern. Außerdem können begleitende Klappenvitien erfasst und der systolische pulmonalarterielle Druck (SPAP) abgeschätzt werden. Besonders genau kann in der TTE die links- sowie rechtsventrikulären Funktion eruiert werden. Für den linken Ventrikel ist eine präzise Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF/ EF) und Geometrie (Volumina und Maße) möglich. Die rechtsventrikulären (RV) Funktion wird u.a. über die *Tricuspid Annular plane systolic excursion* (TAPSE), die *Fractional Area Change* (FAC) und die RV Geometrie beurteilt.

Periinterventionell oder bei schlechten Untersuchungsbedingungen wird die TTE nach den Leitlinien der *American Society of Echocardiography* (23) und der *European Society of Cardiology* (5) durch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) ergänzt. Die TEE dient der präzisen morphologischen Beurteilung des Klappenapparats um die Genese der Insuffizienz sowie weitere Faktoren die ggf. später im Rahmen der chirurgischen oder interventionellen Versorgung der Klappe eine Rolle spielen, zu bewerten. Die zweidimensionale

TEE kann durch die moderne dreidimensionale TEE erweitert werden, welche eine noch präzisere Beurteilung des Klappenapparats ermöglicht. Allerdings ist eine TEE-Untersuchung ohne Sedierung selten möglich. Durch die Sedierung kann es zu Veränderungen der Vor- und Nachlast und konsekutiv zu Änderungen des RVol kommen, sodass eine valide Quantifizierung des Schweregrades der MI nicht erfolgen kann (19, 24).

Wichtig ist, dass sowohl die DMR als auch die FMR dynamische Vitien darstellen. Das bedeutet, dass sie unter Belastung in ihrem Schweregrad variieren können. Daher ist es besonders bei asymptomatischen Patienten mit einer DMR (25) und bei Patienten mit einer FMR (26) wichtig, die MI unter Belastung zu beurteilen. Dies erscheint besonders bei Vorliegen einer Diskrepanz zwischen klinischer Symptomatik und Schweregrad der MI von Bedeutung (11).

1.4 Leitliniengerechte Belastungsuntersuchung

Laut des 2013 erschienenen Konsensus Papier der DGK, Herz-Kreislauf Forschung und der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der MI wird eine Fahrrad- oder Handgrip-Belastungsechokardiographie bei Patienten mit bestehendem Verdacht auf eine therapiebedürftige MI und nicht eindeutiger Ruheuntersuchung empfohlen (11). Auch in der 2021 erschienenen Leitlinie der *European Society of Cardiology* und der *European Association of Cardio-Thoracic Surgery* wird eine Belastungsechokardiographie nahegelegt. Sie sei dazu geeignet, belastungsinduzierte Veränderungen von MI, SPAP und LV Funktion zu quantifizieren. Besonders bei symptomatischen Patienten, deren Ruheeckokardiographie keine eindeutigen Befunde in Bezug auf den Schweregrad der MI liefert, sollte eine Belastungsechokardiographie durchgeführt werden. Auch bei asymptomatischen Patienten mit MI hat sich die Belastungsechokardiographie als nützlich erwiesen (22). Die erst kürzlich aktualisierten Leitlinien der *American Heart Association* schreiben der Belastungsuntersuchung in diesem Kontext eine Klasse IIa Empfehlung zu (27). Patienten deren SPAP unter Belastung auf > 60 mmHg ansteigt, haben ein reduziertes symptomfreies Überleben (HR 3,4) (28) und sollten daher trotz

fehlender Symptomatik behandelt werden. An dieser Stelle wird die Belastungsmodalität nicht weiter spezifiziert (5).

1.5 Prävalenz der dynamischen MI

Bisher ist die etablierte Methode der Belastung zur Evaluation der MI die Fahrrad-Belastung. Patienten mit einer DMR weisen in 30-65 % der Fälle eine Dynamik unter körperlicher Belastung (definiert als EROA Anstieg über $0,10 \text{ cm}^2$ oder RVol Anstieg über 15 ml) auf (29-31). Bei Patienten mit einer FMR liegt der Anteil eines starken Anstiegs der MI (definiert als EROA Anstieg über $0,13 \text{ cm}^2$) bei ca. 30 % (32-34). Bei Patienten mit einer ischämischen MI ist eine relevante Dynamik eines EROA Anstiegs von $\geq 0,13 \text{ cm}^2$ unter Belastung mit einer gesteigerten Mortalität assoziiert (35, 36). Auch Patienten mit einer dynamischen DMR weisen ein reduziertes symptomfreies Überleben über 12 und 24 Monate auf (symptomfreies 12 Monats-Überleben bei Patienten ohne Dynamik $81 \pm 6 \%$ vs. $53 \pm 12 \%$; nach 24 Monaten $59 \pm 9 \%$ vs. $13 \pm 9 \%$) (29).

Einige Studien suggerieren, dass eine dynamische MI mit einem reduzierten Schlagvolumen (SV) und einer reduzierten Leistungsfähigkeit vergesellschaftet ist (37-39).

Daten zur Prävalenz und prognostischen Wertigkeit der dynamischen MI unter Handgrip-Belastung sind relativ wenig vorhanden und betrachten oft nur kleine Patientenkohorten von 11 bis maximal 93 Patienten (40-44).

Zur Beurteilung der Dynamik einer MI gibt es weiterhin die Möglichkeit der Laufband- oder Dobutamin Echokardiographie. Die verbreiteten Methoden werden mit besonderem Fokus auf ihre Vor- und Nachteile und Auswirkungen auf das Herz im Folgenden beleuchtet.

1.6 Methoden der Belastungs-Echokardiographie

1.6.1 Fahrrad-Belastungsechokardiographie

Die Fahrrad-Belastungsechokardiographie ist die europaweit verbreitetste Modalität zur Evaluation der MI unter Belastung (45). Hierbei sollen die Patienten in einer halbliegenden Position, unter kontinuierlicher Überwachung von EKG, Blutdruck und Herzfrequenz nach einem standardisierten Protokoll gegen einen steigenden Widerstand Fahrrad fahren. Im Rahmen dieser Stressprotokolle

werden initial in Ruhe echokardiographische Aufnahmen gemacht. Danach erfolgt für z.B. zwei Minuten eine Belastung gegen einen Widerstand von 25 Watt (W). Im Anschluss erhöht sich der Widerstand alle zwei Minuten um 25 W, bis die Patienten ihre individuelle Belastungsgrenze oder eine Zielherzfrequenz von $220 - \text{Alter} \times 0,85$ erreichen. Danach wird in einer zweiminütigen Erholungszeit ohne Widerstand weitergetreten (46). Währenddessen werden auf jeder Stufe der Belastung echokardiographische Aufnahmen gemacht. Unter dynamischer Belastung wie beim Fahrradfahren sinkt der total periphere Widerstand durch die Freisetzung von Metaboliten, was zu einer Vasodilatation in den beanspruchten peripheren Gefäßen führt (47). Über die Effekte der aszendierenden metabolischen Vasodilatation kommt es zu einer Reduktion der Nachlast (46, 48). Über die stärker aktivierte Muskelpumpe kommt es zu einem erhöhten venösen Rückstrom zum Herzen und dadurch zu einer Steigerung der Vorlast (47). Dies führt zu einer Volumenbelastung und initialen Erhöhung des enddiastolischen Volumens des linken Ventrikels. Um dieses auszugleichen, greift der Frank-Starling Mechanismus. Das Schlagvolumen, die Herzfrequenz und damit das Herzzeitvolumen steigen an (46, 48).

Ein Vorteil der Fahrrad-Belastungsechokardiographie liegt darin, dass Bilder anders als bei anderen Belastungsmethoden schon während und unmittelbar nach der Belastung aufgenommen werden können (49). Durch den Wegfall einer Lageänderung werden auch dadurch resultierende mögliche Änderungen in Vor- oder Nachlast ausgeschlossen (45). Die Fahrrad-Belastungsechokardiographie zeichnet sich im Vergleich zur Laufband-Echokardiographie außerdem als sicherere Methode für den Patienten ab (50, 51).

Ein Nachteil der Fahrrad-Belastungsechokardiographie liegt darin, dass das Ergebnis und die Aussagekraft der Untersuchung vollständig von den körperlichen Fähigkeiten des Patienten abhängt (46). Gerade bei multimorbiden Patienten gestaltet sich diese Methode der Belastungsechokardiographie durch Bettlägerigkeit oder orthopädische Probleme oft schwierig. Mancherorts sind die nötigen Materialien (spezielle Echokardiographie-Liege) nicht vorhanden und Laufbänder einfacher verfügbar (50).

1.6.2 Dobutamin-Echokardiographie

Bei der Dobutamin-Echokardiographie wird das Medikament Dobutamin kontinuierlich in steigender Dosis über die Zeit bis zum Erreichen der Zielherzfrequenz ($220 - \text{Alter} \times 0,85$) infundiert (51) und echokardiographische Bilder aufgenommen, während Blutdruck Herzfrequenz und EKG überwacht werden. Die Dobutamin-Echokardiographie ist für den Nachweis von Wandbewegungsstörungen bei Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen oder den Progress einer koronaren Herzerkrankung weit verbreitet, patientenunabhängig und ubiquitär einsetzbar. Dobutamin ist ein synthetisch hergestelltes inotrop wirkendes Katecholamin, welches als razemisches Gemisch auf viele adrenerge Rezeptoren wirkt (52). In hohen Dosen von über $20 \mu\text{g/kg/min}$ wie es in der Belastungs-Echokardiographie verwendet wird, führt es über eine β_1 Rezeptorstimulation zu einer sukzessiven Erhöhung der Herzfrequenz. Der blutdrucksenkende Effekt (über die über die β_2 -rezeptorvermittelte Vasodilatation) überwiegt den blutdrucksteigernden Effekt (vermittelt über α_1 -Rezeptor vermittelte periphere Vasokonstriktion bei erhöhter kardialer Auswurfleistung) (53). Durch die verminderte Vor- und Nachlast ist die Dobutamin Echokardiographie nicht für den Nachweis einer dynamischen MI geeignet (54). Bei vielen Patienten kann die Gabe von Dobutamin durch vasodilatatorische Effekte die MI sogar vermindern (41, 55).

1.6.3 Isometrische Handgrip-Belastungsechokardiographie und ihre Auswirkungen auf die Mitralklappeninsuffizienz

Bei der isometrischen Handgrip-Belastungsechokardiographie müssen Patienten mit halbmaximaler Kraft ein hantelähnliches Gerät mit Kraftanzeige für einen bestimmten Zeitraum (für wenige Minuten; abhängig vom jeweiligen Studienprotokoll) gedrückt halten. Währenddessen werden Blutdruck, Herzfrequenz und EKG überwacht.

Dies ist eine einfache Methode, auch multimorbide Patienten einer Belastungsechokardiographie zu unterziehen. Sie ist leicht durchzuführen, breit verfügbar und sogar am Patientenbett anwendbar. Außerdem bewegen sich die Patienten bei dieser Belastungsform deutlich weniger als z.B. unter Fahrrad-Belastung. Dies kann es für den Untersucher einfacher machen, hochqualitative

Bildaufnahmen zu generieren. Außerdem bedarf es keiner besonderen Echokardiographie-Liege, da die Untersuchung in Linksseitenlage durchgeführt werden kann. Allerdings liegen mit lediglich wenigen Veröffentlichungen nur eine geringe Anzahl an zum Teil veralteten Studien zur Validierung dieser Methode in Bezug auf die dynamische MI mit einem Vergleich zur Fahrrad-Belastungsechokardiographie vor (56, 57).

Bei isometrischer Kontraktion steigt der total periphere Widerstand (47). Da bei isometrischen Kontraktionen der Wechsel zwischen Kontraktion und Relaxation fehlt und Muskelgefäße dauerhaft komprimiert werden, können sich die in den Gefäßen anfallenden Metabolite schlecht verteilen und die aszendierende metabolische Vasodilatation bleibt aus (58, 59). Dadurch kommt es durch den steigenden Druck in den peripheren Gefäßen zu einer Erhöhung der Nachlast (48). Durch die konsekutive, nachlastbedingte Druckbelastung ändert sich die Geometrie des linken Ventrikels. Außerdem kommt es unter Belastung zu einer Dilatation des Klappenannulus und veränderten Konfiguration der Mitralklappe, was zu einer vergrößerten Koadaptionsdistanz und dadurch zu einer Dynamik der MI führen kann (19, 40).

Gerade bei Patienten mit Ischämie-bedingter FMR kann es zudem zu asynchronen Wandbewegung und Wandbewegungsstörungen oder Papillarmuskelkontraktionen im linken Ventrikel kommen (10).

Bei Patienten mit FMR liegt bei etwa jedem 3. Patienten gleichzeitig eine Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF vor (60). Viele dieser Patienten haben oft keine oder nur eine eingeschränkte kontraktile Reserve. In diesem Fall fehlt die myokardiale Kraft, welche aufgrund der erhöhten Vorlast (durch die Druck- und Volumenbelastung) notwendig ist, das Schlagvolumen entsprechend zu erhöhen (40). Gleichzeitig wird durch die Druck- und Volumenbelastung die Geometrie der Mitralklappe durch die oben genannten Faktoren verändert (z.B. Annulusdilatation, vergrößerter Papillarmuskelabstand, *Tethering* der Klappensegel). Ein Zusammenspiel dieser Faktoren führt dann zu einer Zunahme und Dynamik der MI mit entsprechenden vorwärts- und rückwärtsgerichteten hämodynamischen Konsequenzen (verringertes Schlagvolumen, geringeres Herzzeitvolumen unter Belastung; Anstieg des pulmonalen Blutdrucks).

Die Abbildungen 1 - 4 stellen die Pathophysiologie der Dynamik und Veränderung der Mitralklappenarchitektur unter Belastung bei verschiedenen Konstellationen der Mitralklappe und des linken Ventrikels dar.

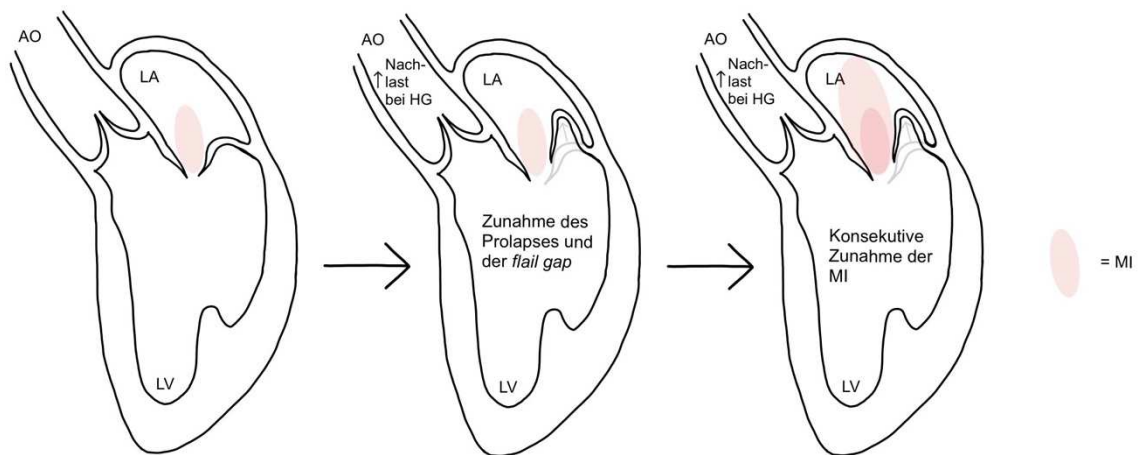


Abb. 1: Pathophysiologie der dynamischen MI bei Mitralklappenprolaps

Diese Abbildung bietet eine schematische Erklärung der Zunahme der MI unter Handgrip-Belastung bei DMR Patienten, bei denen ein Mitralklappenprolaps vorliegt:

Bei Patienten mit einem Mitralklappenprolaps oder „Flail“ liegt in der Regel eine überschießende Klappenbewegung vor, bei der das gesamte oder Teile eines Segels über die Annulusebene hinweg in Richtung des linken Vorhofs prolabieren (61). Dadurch kommt es zu einer Insuffizienz. Unter Belastung können diese Faktoren stärker ins Gewicht fallen und zu einer Aggravierung der MI führen. (Aorta (AO), linkes Atrium (LA), Handgrip (HG))

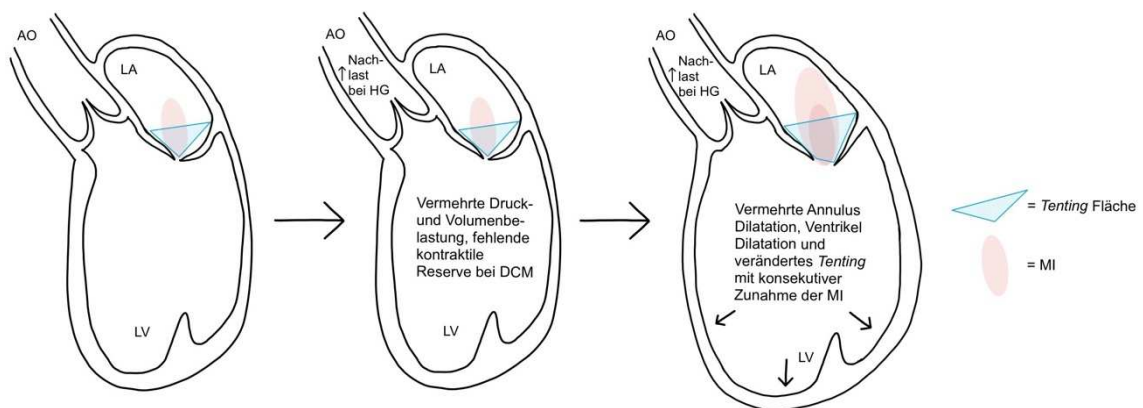


Abb. 2: Pathophysiologie der dynamischen MI bei DCM

Diese Abbildung bietet eine schematische Erklärung der Zunahme der MI unter Handgrip-Belastung bei FMR Patienten, bei denen eine DCM vorliegt:

Bei Patienten mit einer DCM verändert sich die Sphärizität des Ventrikels (62). Außerdem kommt es durch die Dilatation des Ventrikels konsekutiv zu einer Dilatation des Mitralklappenannulus (63). Ebenfalls vergrößert sich die Distanz zwischen den Papillarmuskeln (64). So kommt es bei 40-60 % der DCM Patienten zu einer MI (65-67). Unter Belastung reicht die kontraktile Reserve nicht mehr aus, um der erhöhten Nachlast und daraus resultierenden Druck- und Volumenbelastung unter isometrischer Handgrip-Belastung entgegenzuwirken. Außerdem kann der Annulus unter Belastung noch stärker dilatieren. Dadurch kommt es zu einer Zunahme der MI.

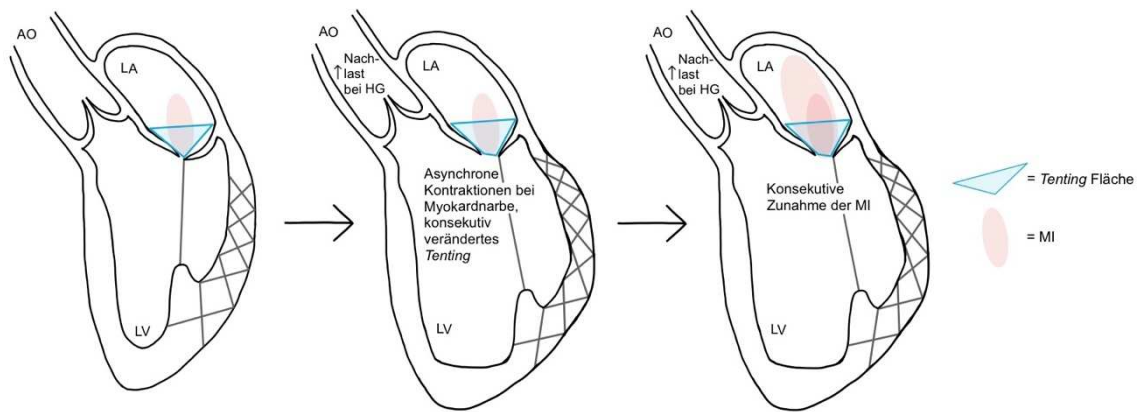


Abb. 3: Pathophysiologie der dynamischen MI bei Infarktnarbe

Diese Abbildung bietet eine schematische Erklärung der Zunahme der MI unter Handgrip-Belastung bei FMR Patienten, bei denen eine Infarktnarbe vorliegt:

Bei Patienten mit einer Infarktnarbe kann es unter erhöhter kardialer Belastung zu asynchroner Kontraktion des Ventrikels und der Papillarmuskeln kommen und damit auch zu einer Dysbalance der Tethering forces mit konsekutiv verändertem Tenting der Mitralklappe führen. Weiterhin ist die Kontraktilität des Myokards eingeschränkt. Durch diese Effekte kann es bei Patienten mit einer ischämisch bedingten MI zu einer Verstärkung der MI unter Belastung kommen (10, 68).

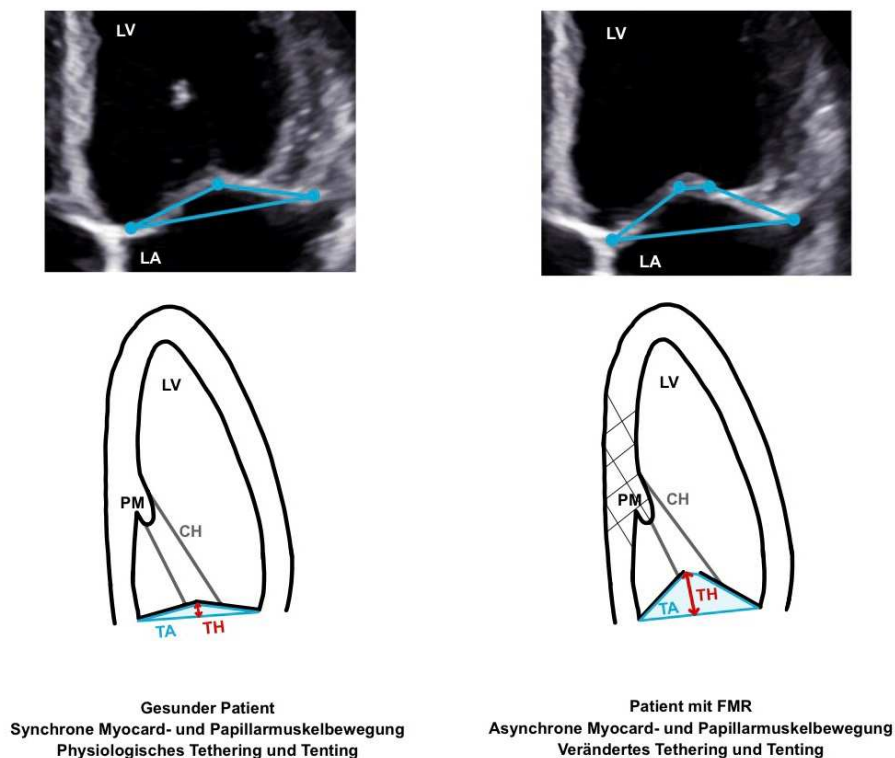


Abb. 4: Schematische Erklärung der Mitralklappenarchitektur bei gesunden Patienten und FMR Patienten

Diese Abbildung erklärt schematisch die veränderten Zugwirkungen auf den Mitralklappenapparat bei FMR Patienten, die zu einer Veränderung der Mitralklappenarchitektur im Sinne einer vergrößerten Tenting Area (TA) und vergrößerten Tenting Height (TH) führen. Dieser Effekt fällt unter Belastung noch stärker ins Gewicht und kann zu einer Zunahme der MI führen. (69, 70) (Papillarmuskel (PM), Chordae tendinae (CH))

1.7 Weitere Untersuchungsmodalitäten

1.7.1 Magnetresonanztomographie

In den letzten Jahren hat die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) im Rahmend der Beurteilung der MI an Bedeutung gewonnen. Besonders zur Bestimmung der LV und rechtsventrikulären (RV) Funktion und Geometrie bildet die MRT Untersuchung aktuell den diagnostischen Goldstandard. In der Evaluation der MI wird das kardiale MRT in der Leitlinie der *European Society of Cardiology* und der *European Association of Cardio-Thoracic Surgery* für Patienten mit eingeschränkter echokardiographisch beurteilbarer MI oder bei unstimigen Befunden zwischen den einzelnen echokardiografischen Untersuchungen empfohlen (5).

Im 2013 erschienenen Konsensuspapier der DGK wird die MRT Untersuchung als „für die Diagnosestellung und Therapieplanung der MI nicht unbedingt notwendig“ (11) beschrieben. Diese Aussage beruht auf einer Studie aus 2006 von Gelfand et al., welche zeigte, dass die MRT und TTE vergleichbare Befunde in Bezug auf die Schweregradeinteilung der MI liefern (71). In den letzten Jahren rückt die MRT Untersuchung allerdings weiter in den Fokus und erlaubt durch moderne Methoden eine nun präzisere Beschreibung des Schweregrads der MI (72, 73). In Zukunft ermöglichen moderne Techniken, wie die 4-Dimensionale Bildgebung eine noch zuverlässigere Einschätzung des Schweregrads mit hoher Korrelation zur Echokardiographie (74). Außerdem ermögliche neue Techniken wie das T1- und T2 Mapping, das *Extracellular Volume Mapping*, oder das *Late Gadolinium Enhancement* eine sensitive Charakterisierung des Myokards und damit sowohl eine Bewertung der möglichen Ursache der MI (Infarkttnarbe, Amyloidose bei FMR), als auch der anatomischen Konsequenzen (Myokardfibrosierung bei DMR).

1.7.2 Rechtsherzkatheter

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung dient der invasiven Messung von Drücken im Kreislauf und der Abschätzung der kardialen Auswurfleistung. Diese ist nach den Leitlinien der *European Society of Cardiology* 2017 ausschließlich angedacht, wenn die nicht invasive Bildgebung keine eindeutigen oder widersprüchliche Ergebnisse zum klinischen Bild liefert (5).

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ermöglicht die präzise Messung intrakardialer Drücke, sowohl im kleinen als auch im großen Kreislauf. Besonders zur Diagnose der pulmonalen Hypertonie (definiert als invasiv gemessener durchschnittlicher pulmonalarterieller Druck von ≥ 20 mmHg (75)) ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung wichtig (76). Die Evaluation einer pulmonalen Hypertonie ist besonders bei Patienten vor chirurgischer und interventioneller Versorgung der MI wichtig, da erhöhte pulmonale Drücke mit einer erhöhten Mortalität in beiden Kollektiven vergesellschaftet sind (77-79).

Bei Patienten mit einer MI sollte vor allem auf die v-Welle bei Messung des *Pulmonary Capillary Wedge Pressure* geachtet werden. Das Vorliegen einer hohen v-Welle hat zwar eine niedrige Sensitivität (23 %) aber eine hohe Spezifität (94 %) für die Diagnosestellung einer hochgradigen MI (80).

Ein Grenzwert von > 3 mmHg über dem durchschnittlichen *Pulmonary Capillary Wedge Pressure* erhöht die Sensitivität für das Vorhandensein einer hochgradigen MI auf 73 % (80). Der Schweregrad einer MI korreliert nicht immer mit ihren hämodynamischen Konsequenzen. So kann der Druck im linken Vorhof (LA) bei der kompensierten chronischen MI normal bleiben während er bei akuter MI erhöht sein kann, auch wenn diese nur mild ist (81).

Außerdem lässt sich ein logarithmischer Zusammenhang zwischen LA Größe und Dauer des Bestehens der MI darstellen (82). Um Aussagen über die gesamte Herzfunktion treffen zu können, lässt sich außerdem in der Rechtsherzkatheteruntersuchung das Herzzeitvolumen präzise bestimmen.

1.7.3 Koronarangiographie

Die DGK stützt sich in ihrer Empfehlung in Bezug auf eine Herzkatheter-Untersuchung bei der MI auf die Leitlinie der europäischen *Joint Task Force* zum klinischen Management von Klappenerkrankungen (83) und empfiehlt dabei eine Herzkatheter-Untersuchung für Patienten über 45 Jahre, die vor einer Intervention/Operation stehen. Dies dient dazu, prä-interventionell eine begleitende Koronare Herzkrankheit (KHK) auszuschließen, die gleichzeitig therapiert werden könnte (z.B. mittels Bypass-Operation) (5). Als Alternative hierzu wird die koronare Computertomographie angeführt, die in den vergangenen Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen hat.

1.8 Therapie

1.8.1 Therapie der DMR

Da sich DMR und FMR in ihrer Ätiologie fundamental voneinander unterscheiden, sind die leitliniengerechten Behandlungsalgorithmen sehr verschieden. Die Therapie der DMR wird in Abbildung 5 schematisch zusammengefasst.

Eine akut auftretende, hochgradige MI soll zeitnah operativ versorgt werden. Sollte in diesen Fällen ein Papillarmuskelabriss zu Grunde liegen, ist in der Regel ein Klappenersatz notwendig (5, 22).

Bei Patienten mit einer DMR beurteilt man initial, ob klinische Symptome (z.B. Dyspnoe, Leistungsschwäche) vorliegen oder nicht. Symptomatische Patienten mit hochgradiger DMR sollten nach maximaler Ausschöpfung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie mit *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) Hemmern, Aldosteron Rezeptorantagonisten, Betablockern sowie Diuretika (ggf. mit kardialer Resynchronisationstherapie (CRT)), bei einem niedrigen Operationsrisiko chirurgisch versorgt werden (Klasse I Empfehlung). Diese Einschätzung muss durch ein interdisziplinäres Herzteam erfolgen. Bei der Entscheidung für eine Operation wird trotz fehlender randomisierter kontrollierter Studien die Rekonstruktion dem Klappenersatz vorgezogen. Operationen sollten nur an spezialisierten Herzzentren mit ausreichender Erfahrung durchgeführt werden. Bei Patienten mit hochgradiger DMR und einer geplanten Bypass-Operation sollte ebenfalls eine simultane Mitralklappen-Operation erfolgen (Klasse I Empfehlung). Bei Patienten mit einem hohen Operationsrisiko nach Einschätzung der periinterventionellen Mortalität sollte eine *Transcatheter edge-to-edge repair* (TEER) durchgeführt werden (Klasse IIa Empfehlung) (22). Sollten diese Voraussetzungen für eine erfolgreiche TEER nicht erfüllt sein, sollte eine leitliniengerechte, erweiterte Herzinsuffizienztherapie mit Hilfe von implantierbaren cardioverter Defibrillatoren (ICD), CRT oder *Left Ventricular Assist Devices* (LVAD) (Klasse IIb) in Erwägung gezogen werden. Die Entscheidung sollte dabei ebenfalls in einem interdisziplinären Herzteam getroffen werden (5). Sollte bei Patienten ein sehr hohes periinterventionelles Mortalitätsrisiko vorliegen, ist eine palliativmedizinische Anbindung indiziert (22). Bei asymptomatischen Patienten hat sich gezeigt, dass solche mit einer LVEF

< 60 %, einem linksventrikulären end-systolischen Diameter (LVESD) ≥ 40 mm einem SPAP von über 50 mmHg (oder 60 mmHg unter Belastung) oder neu aufgetretenem VHF ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen aufweisen und daher unabhängig von ihrem Symptomstatus behandelt werden sollten (Klasse I Empfehlung und Klasse IIa Empfehlung) (5, 22). Bei asymptomatischen Patienten im Sinusrhythmus mit erhaltener LV-Funktion (LVEF > 60 %), einem LVESD von 40-44 mm und einem *Flail leaflet* oder einer hochgradigen Dilatation des linken Vorhofs (> 60 ml/m²) besteht ebenfalls eine OP-Indikation (Klasse IIa Empfehlung) (5, 22) . Sollte keiner der aufgeführten Faktoren vorliegen, sollten auch Patienten mit einer hochgradigen MI nicht operiert, sondern engmaschig (alle 6 Monate) an einem Herzzentrum beobachtet werden.

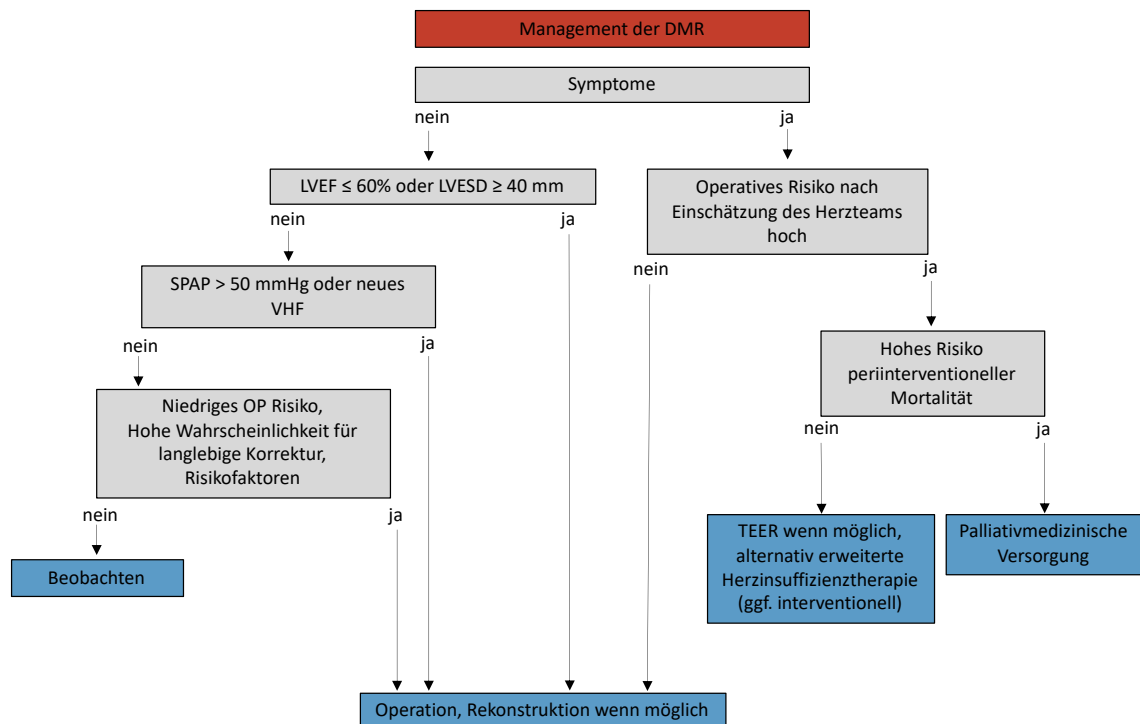


Abb. 5: Therapie der DMR

Diese Abbildung veranschaulicht die Therapie der DMR nach den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (5, 22). (OP = Operation, Risikofaktoren hier: *Flail leaflet*, dilatierter LA)

1.8.2 Therapie der FMR

Bei Patienten mit einer FMR empfehlen die aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* initial immer die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie zu optimieren und die Indikation zur CRT-Implantation zu prüfen (22). Eine operative oder interventionelle Therapie sollte nur bei Patienten mit hochgradiger, trotz Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen weiterhin symptomatischer MI durchgeführt werden. Hier muss die Entscheidung durch ein interdisziplinäres Herzteam erfolgen (Klasse I Empfehlung).

Bei Patienten mit einer behandlungsbedürftigen KHK und bestehender Indikation zur koronaren Bypass Operation (ACB-OP) legt für die gleichzeitige Operative Mitralklappenversorgung eine Klasse I Empfehlung vor. Wird eine ACB-OP seitens des Herzteams ausgeschlossen, sollte eine perkutane Koronarintervention und TEER erfolgen (Klasse IIa Empfehlung).

Bei Patienten ohne ACB-OP Indikation wird die Evidenzlage schwächer und das Vorgehen komplizierter. Generell kann bei Patienten bei schwerer Symptomatik eine Indikation zur Operation gestellt werden (Klasse IIb Empfehlung). Die Indikation zur TEER kann bei Patienten die die Kriterien der *Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation* Studie (84) erfüllen (Klasse IIa Empfehlung), oder bei denen eine Hochrisikosituation vorliegt aber keine Möglichkeit der Herztransplantation (HTX) oder LVAD Versorgung besteht, gestellt werden (IIb). Eine schematische Darstellung der Therapie erfolgt in Abbildung 6.

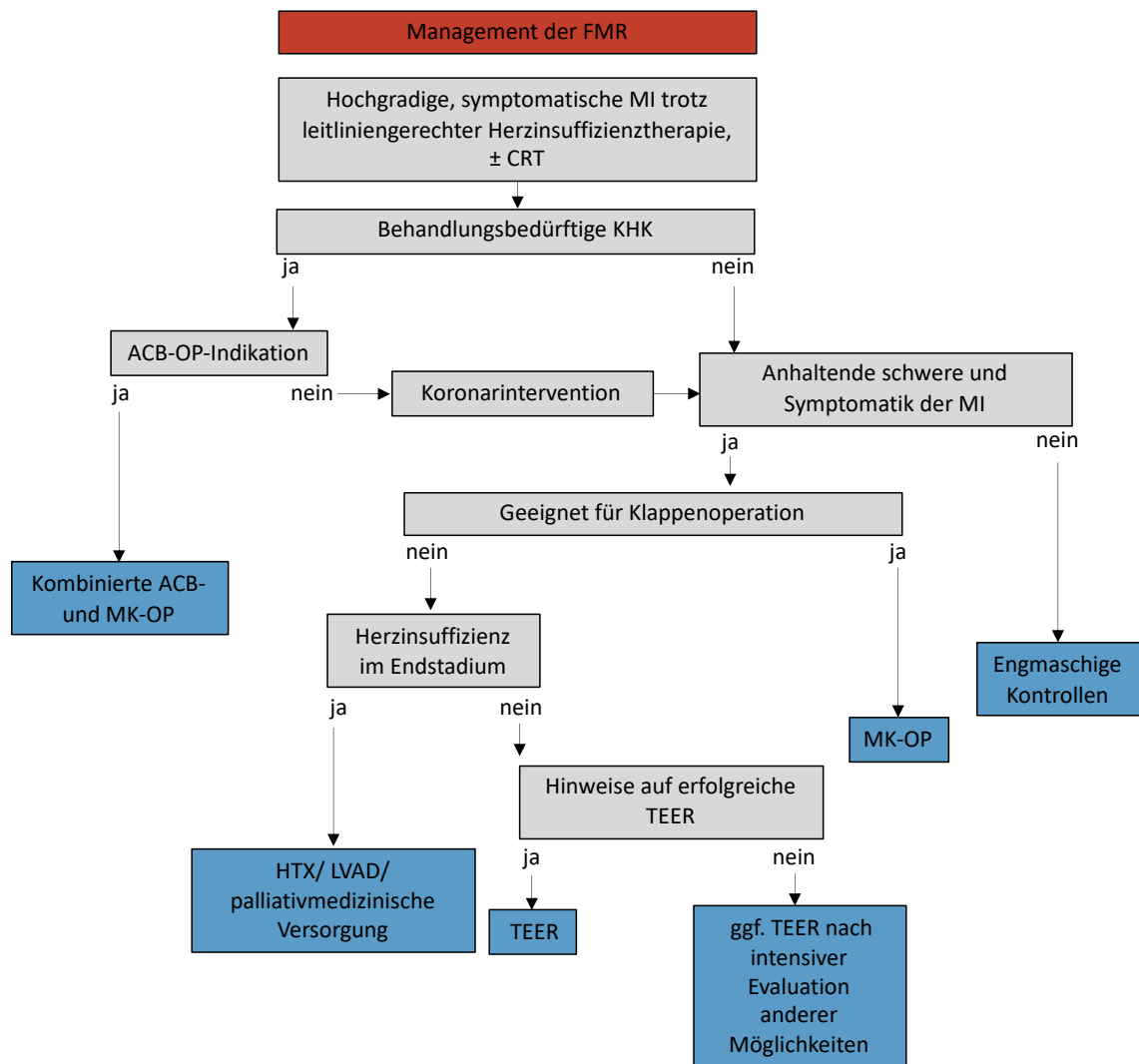


Abb. 6: Therapie der FMR

Diese Abbildung veranschaulicht die Therapie der FMR nach den aktuellen der Leitlinien der European Society of Cardiology (22) .

1.9 Ziele der Studie

Im Rahmen dieser Studie soll eruiert werden, ob eine Handgrip-Echokardiographie ähnliche hämodynamische Auswirkungen und Auswirkungen auf die MI hat wie die Fahrrad-Belastungsechokardiographie. Eine Validierung der Handgrip-Belastung im Rahmen der Quantifizierung der MI könnte dazu beitragen, die komplizierten, zeitaufwändigen und oft von Seiten des Patienten nicht durchführbaren Fahrraduntersuchungen im klinischen Alltag durch eine schnelle, kostengünstige und leicht anwendbare Handgrip-Belastungsechokardiographie zu ersetzen.

Weiterhin sollen die hämodynamischen Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die links- und rechtsventrikuläre Funktion sowie auf die pulmonale Strombahn charakterisiert werden.

Außerdem soll beurteilt werden, wie groß der Anteil der Patienten mit einer dynamischen MI unter den Patienten mit einer DMR und einer FMR ist. In diesem Zuge sollen Prädiktoren für das Vorliegen einer Dynamik unter Belastung herausgearbeitet werden.

Weiterführend soll untersucht werden, ob eine Dynamik der MI unter Handgrip-Belastung mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht. Dabei werden kardiale Dekompensation mit konsekutiver Herzinsuffizienz Hospitalisierung, Verschlechterung des New York Heart Association (NYHA) Stadiums, Mortalität jeglicher Ursache, Interventionen an der Mitralklappe (TEER/ Mitralklappenrekonstruktion (MKR)) oder am linken Ventrikel (LVAD oder HTX) als ein kombinierter Endpunkt betrachtet.

Zusammengefasst ergibt sich folgende Hypothese:

„Die Handgrip-Belastung demaskiert bei einem relevanten Anteil an Patienten mit MI unterschiedlicher Genese eine Dynamik der MI, was durch die hämodynamischen Konsequenzen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vergesellschaftet ist.“

2 Methodik

2.1 Studienaufbau

Im Rahmen der Handgrip Studie schlossen wir 255 Patienten (122 weiblich, 133 männlich, Alter: Mittelwert 73 Jahre, Median 77 Jahre), die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31. Dezember 2020 eine Ruhe- und Handgrip-Belastungsechokardiographie zur Beurteilung der Dynamik ihrer MI erhalten haben, in unsere Studie ein. Des Weiteren erhielten 21 Patienten zusätzlich eine Echokardiographie unter Fahrrad-Belastung.

Daten zu Vorerkrankungen, Medikation und Laborwerten entnahmen wir aus dem klinikeigenen Patientendatensystem „Medico“ (CGM MEDICO – CGM Clinical Europe GmbH, Version 26.00.17.10).

Nach Ablauf von ca. 18 Monaten wurden Informationen zu den Endpunkten Mortalität, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, Interventionen an der Mitralklappe (TEER/ Cardioband/ Mitralklappenrekonstruktion/ -ersatz), linksventrikuläres *Assist Device* oder HTX und NYHA Stadium entweder dem oben genannten System entnommen oder wir kontaktierten die Patienten telefonisch. In den Auswertungen berücksichtigten wir ausschließlich Endpunkte, die in einem Zeitraum von maximal 365 Tagen zum Untersuchungsdatum erreicht wurden.

2.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2020 eine Belastungsechokardiographie in Form einer Handgrip-Belastungsechokardiographie und/ oder eine Fahrrad-Belastungsechokardiographie bekamen. Zwischen September 2020 und Dezember 2020 nahmen wir zusätzlich 21 Patienten in die Studie auf, die sowohl eine Fahrrad- als auch eine Handgrip-Belastungsechokardiographie am selben Tag erhielten. Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer MI, Alter über 18 Jahre und Einwilligungsbereitschaft sowie Einwilligungsfähigkeit der Patienten.

2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die jünger als 18 Jahre alt waren, bei denen eine Schwangerschaft oder fehlende Bereitschaft und Fähigkeit zur Teilnahme an unserer Studie vorlag. Außerdem ebenfalls die Patienten, bei denen eine Intervention an der Mitralklappe (Mitralklappenrekonstruktion, -ersatz, interventionelle Mitralklappenversorgung (*edge-to-edge* oder Annuloplastieverfahren) vor der Echokardiographie durchgeführt worden war.

2.4 Ethikvotum

Ein positives Ethikvotum gemäß der Deklaration von Helsinki liegt seit dem 22.10.2018 für die Studie „*Resting and Exercise Hemodynamics in Patients with Heart Failure*“ (Studiennummer 2018-117-KFogU) vor. Ein Zusatzantrag zum retrospektiven Einschluss von 155 Patienten wurde am 24.11.2020 bewilligt.

2.5 Der Untersuchungsablauf

Alle Untersuchungen führten wir an fünf verschiedenen Echokardiographiegeräten der Firma GE Healthcare (Modelle Vivid E95, Vivid E9, Vivid S70N) mit Sektorschallköpfen (GE Healthcare; Modelle 4Vc, M5Sc-D, M5S-D) durch. Die echokardiographischen Bilder nahmen mit der Echokardiographie vertraute Ärzte der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf auf. Die jeweiligen Ärzte wurden auf das Studienprotokoll entsprechend geschult. In diesem Rahmen erfolgte sowohl eine Einweisung in das Handgrip Manöver als auch in die Einstellung der für unsere Auswertung notwendigen Echokardiographiebilder. Im Folgenden wird das Handgrip Studienprotokoll und der Untersuchungsablauf (Abbildung 7) erklärt:

Zunächst lagerten wir den Patienten in Linksseitenlage. Blutdruck und Herzfrequenz wurde am rechten Arm nach einer ca. 3-minütigen Ruhephase mit einem elektronischen Blutdruckmessgerät gemessen und protokolliert. Danach erfolgte die Ruheechokardiographie. Dabei nahmen wir Bildsequenzen zur Beurteilung der LV-Funktion, der MI, der RV-Funktion und der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) (falls vorhanden), im B-Bild, *Pulsed Wave* (PW) / *Continuous Wave* (CW) Doppler und M-Mode über mindestens zwei Herzzyklen (Echokardiogramm (EKG) gesteuert) auf und speicherten diese zur Auswertung. Die entsprechenden Standardeinstellungen können Abbildung 7 entnommen werden. Nach der Ruheuntersuchung folgte die Handgrip-Belastungsechokardiographie. Dazu wurde dem Patienten das Handgrip Dynamometer (SAEHAN Hydraulic Hand Dynamometer) ausführlich erklärt und dessen Benutzung gezeigt.

Wir leiteten die Patienten an, es bei vorbestehender Linksseitenlage in die rechte Hand zu nehmen und zunächst mit maximaler Kontraktionskraft zu drücken. Der erreichte Wert wurde auf der Skala des Dynamometers abgelesen und der Patient nun angeleitet, mit 30-50 % seiner maximalen Kontraktionskraft eine isometrische Kontraktion über drei Minuten durchzuführen. Dabei kontrollierte der Untersucher die Kraft und gab dem Patienten Rückmeldung. Diese Kraft wurde im Untersuchungsbefund in Kilogramm notiert.

Danach wurden unter Fortführung der isometrischen Handgrip-Belastung Bildsequenzen der gleichen Standardeinstellungen wie in der Ruheuntersuchung aufgenommen und wieder über zwei Herzzyklen gespeichert. Nun führten wir die Messung der der Blutdruck und die Herzfrequenz erneut durch.

Daraufhin beendete der Patient die Kontraktion. Während der Belastung aufgetretene Symptome, sowie die Qualität der Mitarbeit und Stärke der Kontraktionskraft wurden im Befund protokolliert. Die Befunde und Bilder speicherten wir im Befundsystem des Uniklinikums „Clinic WinData“ (E&L medical systems GmbH Erlangen, Version 8.08.0007) und auf den jeweiligen Echokardiographiegeräten.

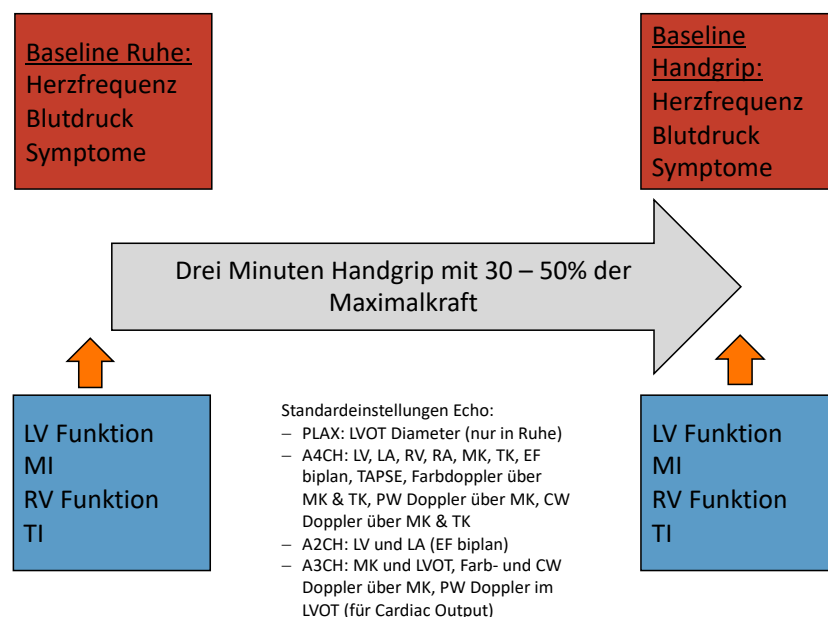


Abb. 7: Untersuchungsablauf der Handgrip-Belastungsechokardiographie

Diese Abbildung zeigt den Untersuchungsablauf und die jeweils vollzogenen echokardiographischen Einstellungen im Rahmen der Untersuchung. PLAX = Parasternal lange Achse, LVOT = Linksventrikulärer Ausflusstrakt, A4CH = apikaler vier Kammerblick, RA = rechter Vorhof, MK = Mitralklappe, TK = Trikuspidalklappe, A2CH = apikaler zwei Kammerblick, A3CH = apikaler drei Kammerblick.

2.6 Der erweiterte Untersuchungsablauf

Bei 21 Patienten führten wir zusätzlich zur Handgrip-Belastungsechokardiographie noch eine Echokardiographie unter Fahrrad-Belastung durch. Geeignete Patienten wurden ausschließlich durch das Team der Studienärzte untersucht. Der Untersuchungsablauf ist in Abbildung 8 dargestellt.

Nach Beendigung der Handgrip-Belastungsechokardiographie ruhten sich die Patienten liegend aus, bis sich Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck wieder normalisierten, mindestens aber 5 Minuten. Dann wurde die Echokardiographie-Liege so umgebaut und horizontal leicht aufgerichtet, dass die Patienten in einer komfortablen Position auf dem einsteckbaren Sattel der Liege halb liegend und währenddessen auf dem ausklappbarem Tretlager der Liege gemütlich treten, also „Fahrrad fahren“ konnten.

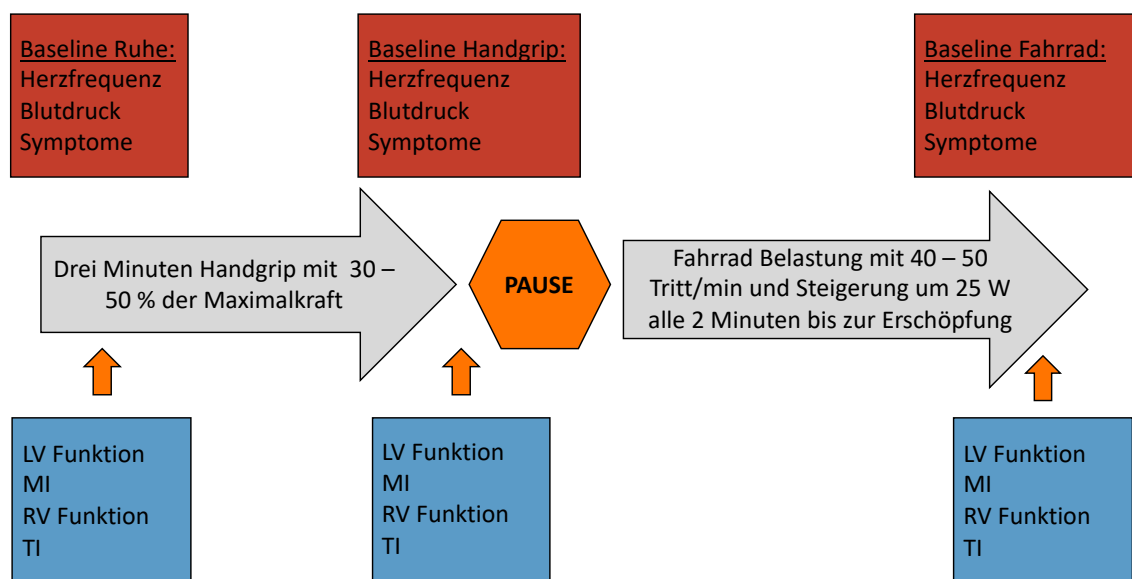


Abb. 8: Erweiterter Untersuchungsablauf

Diese Abbildung verdeutlicht schematisch den um die Fahrrad-Belastungsechokardiographie erweiterten Untersuchungsablauf.

Dabei passten wir die Einstellungen (Sattelhöhe, Abstand zu den Pedalen) individuell auf den Patienten und kippten die Echokardiographie-Liege sodass durch eine Linksseitenlage des Patienten optimale Bildqualität erreicht wurde. Nun begannen die Patienten in die Pedale zu treten. Der Widerstand des Tretlagers steigerte sich von einem Ausgangswiderstand von 25 W alle zwei Minuten um weitere 25 W (siehe Abbildung 9) bis zur Erschöpfung des Patienten.

Auf jeder Ebene nahmen wir Bilder gemäß dem Studienprotokoll auf und speicherten diese. Das Monitoring von Herzfrequenz und Blutdruck (jede Minute) erfolgte kontinuierlich. Während der Belastung aufgetretene Symptome und die Qualität der Mitarbeit notierten wir ebenfalls.

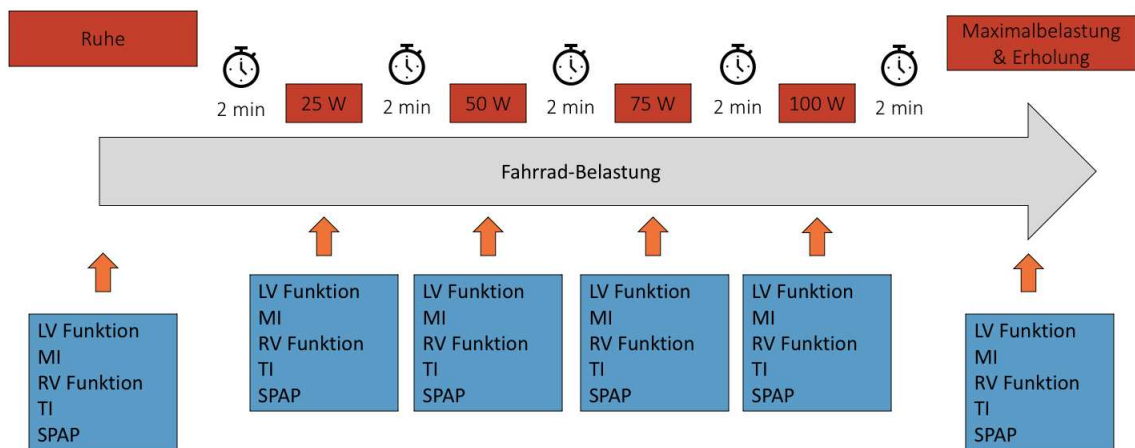


Abb. 9: Protokoll der Fahrrad-Belastung

Diese Abbildung veranschaulicht das zur Fahrrad-Belastung durchgeführte Untersuchungsprotokoll.

2.7 Bildanalyse

Alle Untersuchungen wertete das Studienteam zeitnah an den Echokardiographiegeräten ohne Kenntnis des durch die aufnehmenden Ärzte erhobenen Befundes aus und protokollierte die Ergebnisse in einer Excel Tabelle. Die untersuchten Parameter untersuchten wir in den entsprechenden Ebenen gemäß den Leitlinien der *American Society of Echocardiography* und der *European Society of Cardiovascular Imaging* für die echokardiografische Quantifizierung der Herzklappeninsuffizienzen und Herzleistung (23, 85). Die MI quantifizierten wir entsprechend der Empfehlungen der *European Society of Cardiovascular Imaging* (85). Alle Parameter und Methoden der Quantifizierung können in Tabelle 2 nachgelesen werden.

Variable	Methode
Herzfrequenz	Messung mittels elektronischem Blutdruckmessgerät
Blutdruck	Messung mittels elektronischem Blutdruckmessgerät
Rate Pressure Product	Herzfrequenz × Systolischer Blutdruck
Linksherzfunktion	
Linksatriale Fläche	A4CH, endsystolische Planimetrie
LA Volumen	$\text{LA Volumen} = \frac{8}{3 \times \pi} \times \frac{A1 \times A2}{L}$ A1= LA Fläche A4CH, A2= LA Fläche A2CH L= Distanz von Hinterwand zu Annulusebene
Linksventrikuläres end-systolisches Volumen (LVESV)	Biplane Methode in A4CH und A2CH, endsystolische Planimetrie und Umrechnung $\text{LVESV} = (7 \div (2,4 + \text{LVESD})) \times \text{LVESD}^3$
LV enddiastolisches Volumen (LVEDV)	Biplane Methode in A4CH und A2CH, endsystolische Planimetrie und Umrechnung $\text{LVEDV} = (7 \div (2,4 + \text{LVEDD})) \times \text{LVEDD}^3$
LVEF	Methode nach Simpson $\text{LVEF} = \frac{\text{LVEDV} - \text{LVESV}}{\text{LVEDV}} \times 100$
Schlagvolumen	SV = LVEDV – LVESV
LV Länge	A4CH, enddiastolische Länge
LV enddiastolischer Diameter (LVEDD)	A4CH, enddiastolischer Diameter auf Annulushöhe
LV Sphärizität	LV Länge ÷ LVEDD
LVOT Diameter	PLAX, midsystolisch, ca. 0,5 cm proximal des Aortenannulus
LVOT Velocity time integral (VTI)	PW-Doppler über dem LVOT im A3CH, zirkeln der Kurve
Cardiac Output (CO)	$\text{Cardiac Output} = \pi \times \left(\frac{\text{LVOT Diameter}}{2} \right)^2 \times \text{LVOT VTI}$
Rechtsherzfunktion	
RA Fläche	A4CH, endsystolische Planimetrie
RA Volumen	A4CH, endsystolische Planimetrie, Umrechnung
RV Diameter	A4CH, enddiastolische Messung basal, knapp apikal der Annulushöhe
TAPSE	M-Mode im A4CH über dem lateralen Trikuspidalklappenannulus

Variable	Methode
Vena cava inferior Atemmodulation	M-Mode über der Vena cava inferior subxiphodial im epigastrischen Winkel
Mitralklappe (MK)	
VC	A4CH, zur Messung vergrößert, systolisch
PISA	A4CH, Farbdoppler, zur Messung vergrößert, systolisch, Aliasing Geschwindigkeit bei 33 cm/s und Varianz aktiviert
EROA	CW-Doppler über der MK, zirkeln der Kurve $\text{EROA (cm}^2\text{)} = 2 \times \pi \times r^2 \times \left(\frac{\text{Aliasing Geschwindigkeit}}{\text{Maximalgeschwindigkeit MI}} \right)$
RVol	RVol = EROA × Fläche Insuffizienzsignal MI
MI Maximalgeschwindigkeit	CW-Dopplerkurve über der MK, Hochpunkt
MI VTI	CW-Doppler über der MK, zirkeln der Kurve, Fläche des Insuffizienzsignals
dPmean	PW-Doppler über der Mitralklappe im A3CH, zirkeln der Kurve, automatische Berechnung des Durchschnittes
Mitralklappen Annulus	PLAX, enddiastolischer Diameter
Tenting Height	PLAX, enddiastolisch, im 90° Winkel zum Annulus
Tenting Area	PLAX, enddiastolische Planimetrie
Trikuspidalklappe (TK)	
VC	A4CH, zur Messung vergrößert, systolisch
PISA	A4CH, Farbdoppler, zur Messung vergrößert, systolisch, Aliasing Geschwindigkeit bei 33 cm/s und Varianz aktiviert
EROA	CW-Doppler über der TK, zirkeln der Kurve, $\text{EROA (cm}^2\text{)} = 2 \times \pi \times r^2 \times \left(\frac{\text{Aliasing Geschwindigkeit}}{\text{Maximalgeschwindigkeit TI}} \right)$
RVol	RVol=EROA × Fläche Insuffizienzsignal TI
RV/RA Gradient	CW-Doppler über der TK, Hochpunkt

Tabelle 2: Erhobene echokardiographische Parameter.

Diese Tabelle zeigt die erhobenen echokardiographischen Parameter und die jeweilige Methode oder Formel, die zur Quantifizierung verwendet wurden.

Zur Quantifizierung der MI und TI führten wir jede Messung mindestens dreimal durch und bildeten einen Mittelwert.

Fehlende Befunde maßen wir soweit möglich mit dem Programm „IntelliSpace Cardiovascular“ (PHILIPS, Version 3.2) ergänzend aus.

2.8 Basisdaten

Zur Kohortencharakterisierung erhoben wir Daten zu den in Tabelle 3 aufgeführten Basisdaten aus dem Patientendatensystem „Medico“:

Gruppe	Parameter
Details zur Person	Alter, Geschlecht
Ernährungs - zustand	<i>Body Mass Index (BMI), Body Surface Area (BSA)</i>
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus
Vorerkrankungen	KHK, ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI), nicht ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI), ischämische Kardiomyopathie (ICM), DCM, Myokarditis, VHF
Interventionen	Stenting, ACB-OP, Klappenoperation
Devices/ Implantate	Schrittmacher, ICD, CRT-System
EKG	Rechtsschenkelblock, Linksschenkelblock, Linksanteriorer Hemiblock
Symptomatik	NYHA, Dekompensation bei Echokardiographie
Medikation	Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-1-(Rezeptor)Antagonisten, Aldosteron-Rezeptorblocker, Diuretika, Calciumantagonisten, Entresto
Labor	Hämoglobin, NTproBNP, Troponin T, Kreatinin, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Tabelle 3: Übersicht der erhobenen Basisdaten

Diese Tabelle zeigt, welche Basisdaten zu den Patienten mit Hilfe des klinikinternen Patientendatensystems erhoben wurden.

2.9 Follow-up

Nach dem Ablauf von mindestens 365 Tagen kontaktierten wir die Patienten telefonisch oder sichteten ihre Akte im „Medico“ System. Dabei notierten wir das Datum des *Follow-up* und die Daten der jeweils erreichten Endpunkte. Der kombinierte Endpunkt unserer Studie setzte sich aus Mortalität, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, Operationen oder Interventionen an der Mitralklappe (TEER/MKR), LVAD Versorgung oder Herztransplantation zusammen.

2.10 Statistische Tests und Programme

Die statistische Auswertung erfolgte mit GraphPad Prism (Version 9.0.0 (86)). Alle geeigneten Variablen wurden mit Hilfe des Shapiro-Wilks-Test auf das Vorliegen einer Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Variablen wurden mit Mittelwert $\pm$ Standardabweichung abgebildet, nicht normalverteilte Variablen mit dem Median. Kategoriale Variablen wurden mit relativen und absoluten Häufigkeiten angegeben.

Zur weiteren statistischen Analyse wurden je nach statistischer Fragestellung gepaarte oder ungepaarte t-Tests, Chi-Quadrat-Tests, Wilcoxon Tests oder Varianzanalysen mit Messwiederholungen unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur angewendet.

Zur Prüfung von Korrelationen führten wir Pearson und Spearman Korrelationen durch, je nach Anwendbarkeit bezogen auf die Merkmalseigenschaften. Zur Prüfung von Auftrittswahrscheinlichkeiten berechneten wir logistische Regressionen. Zur Prüfung der Interobserver Variabilität wurden 100 zufällig ausgewählte Befunde durch einen zweiten Untersucher an den Echokardiographiegeräten ausgewertet. Wir stellten sicher, dass der zweite Untersucher keine Kenntnis über die zuvor erhobenen Befunde hatte. Nun wurden für die Werte VC, PISA, EROA und RVol der Mitralklappe Bland-Altman-Diagramme erstellt und ausgewertet.

Zur statistischen Analyse der Endpunkte wurden *Hazard Ratios*, Kaplan-Meier Kurven mit Log-Rank-Tests und wenn anwendbar Cox-Regressionen angewendet. Alle statistischen Tests werteten wir bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ als statistisch signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv und die Durchführbarkeit der Belastungsuntersuchungen

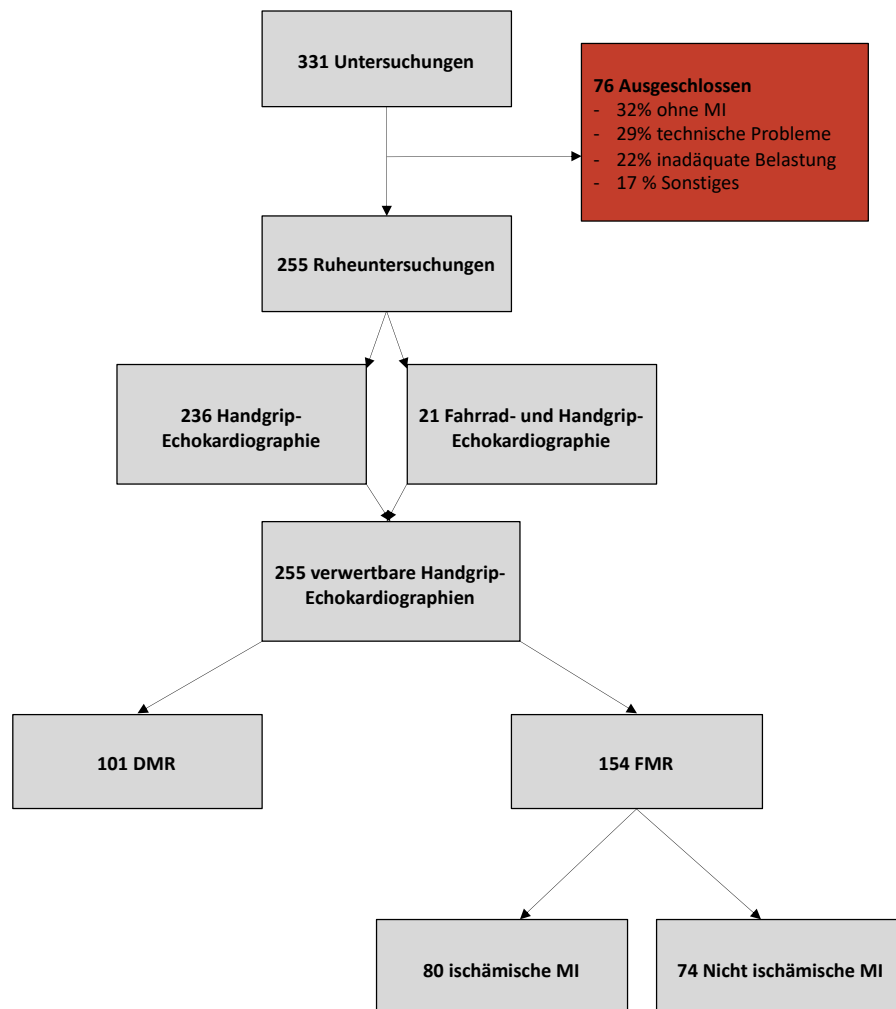


Abb. 10: Konsortdiagramm des Patienteneinschlusses

Diese Abbildung zeigt schematisch, wie wir bei 331 potenziellen Studienteilnehmern auf 101 eingeschlossene DMR und 154 eingeschlossene FMR Patienten kamen, und wie diese sich zusammensetzten.

Abbildung 10 verdeutlicht die Anzahl und Zusammensetzung der Studienteilnehmer. In Beobachtungszeitraum dieser Studie wurden insgesamt 331 Ruhe- und Handgrip-Belastungsechokardiographien an Patienten mit einer mindestens leichtgradigen MI durchgeführt. Nach dem wir von 76 Patienten, aufgrund der in Tabelle 4 aufgeführten Gründe ausschlossen, lagen 255 verwertbare Untersuchungen von 255 Patienten vor.

Variable	Wert (%)	Anzahl (n)
Nicht eingeschlossen	76	
Ursache		
Keine MI	32 %	24
Technische Gründe/ schlechte Bildqualität	29 %	22
Frühzeitiger Abbruch bei (Muskel) Schmerzen	8 %	6
Inadäquate Belastung/ Schwäche	14 %	11
Z.n. MKR/ TEER	13 %	10
Sonstiges	4 %	3

Tabelle 4: Gründe für den Studienausschluss.

Diese Tabelle zeigt die verschiedenen Gründe, aus denen Patienten von der Studie ausgeschlossen wurden und die jeweiligen absoluten und relativen Häufigkeiten.

Bei 21 dieser Patienten führten wir zusätzlich zur Ruhe- und Handgrip-Belastungsechokardiographie auch eine Fahrrad-Belastungsechokardiographie durch. Zur Auswertung teilten wir die Patienten in zwei Kollektive anhand der Pathogenese der MI (DMR oder FMR) auf (Abbildung 10).

Die Handgrip-Belastung erwies sich im Rahmen der Studie als eine sichere Methode der Belastungsechokardiographie. Bei 94 % der Patienten traten keinerlei Symptome auf. Bei kumulativ 16 Patienten (6 %) traten Symptome wie Dyspnoe, starke Erschöpfung und in einem Fall Angina Pectoris Beschwerden auf (Tabelle 5). Zwei Patienten (0,8 %) mussten aufgrund eines im Rahmen der Belastung aufgetretenen Lungenödems vorübergehend intensivmedizinisch betreut werden (Tabelle 5).

Variable	Wert (%)	Anzahl (n)
Geplante Untersuchungen	255	
Keine Symptome unter Belastung	94 %	239
Symptome unter Belastung		16
Dyspnoe	2 %	4
Lungenödem	0,8 %	2
Angina Pectoris	0,8 %	2
Extreme Erschöpfung	4 %	10

Tabelle 5: Symptome unter Handgrip-Belastung

Diese Tabelle zeigt die Symptome und deren Häufigkeiten, die bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten unter Handgrip-Belastung auftraten. Insgesamt fällt auf, dass die Untersuchung für den Großteil der Patienten sicher und ohne Beschwerden durchgeführt werden konnte.

Im Rahmen der Fahrrad-Belastung dagegen traten bei der Hälfte der Untersuchungen (48 %) Symptome auf (Tabelle 6). Bei einem Patienten (5 %) trat ein Lungenödem auf, welches akut-medizinisch therapiert werden musste (Tabelle 6).

Variable	Wert (%)	Anzahl (n)
Untersuchungen gesamt	21	
Keine Symptome unter Belastung	52 %	11
Symptome unter Belastung		10
Extreme Muskelschmerzen	5 %	1
Dyspnoe	33 %	7
Lungenödem	5 %	1
Angina Pectoris	5 %	1
Ventrikuläre Extrasystolen	5 %	1

Tabelle 6: Symptome unter Fahrrad-Belastung

Diese Tabelle zeigt die Symptome und deren Häufigkeiten, die bei den eingeschlossenen Patienten unter Fahrrad-Belastung auftraten. Hierbei fällt auf, dass es deutlich häufiger zu Symptomen unter Belastung kam als unter Handgrip-Belastung.

3.2 Patientencharakterisierung

3.2.1 Basisdaten

Bei der Kohorte der DMR Patienten waren von 101 Patienten 64 Patientinnen weiblich (64 %). Das mittlere Alter lag bei 73 ± 11 Jahren. Einundsiebzig Patienten (71 %) hatten eine arterielle Hypertonie, bei der Hälfte der Patienten (51 %) war eine KHK bekannt und einundzwanzig Patienten (21 %) hatten einen Diabetes Mellitus. Kumulativ 24 Patienten (24 %) wurden bereits interventionell versorgt, davon 11 % mittels Bypass-Operation. Neun DMR Patienten (9 %) hatten bereits in der Vorgeschichte eine(n) Klappenoperation/ -intervention/ -ersatz erhalten. Die Medikation ist in Tabelle 7 dargestellt. Der Großteil der Patienten war bereits mit einem β -Blocker (73 %), einem ACE-Hemmer (36 %) oder Angiotensin-1 Antagonisten (28 %) und einem Diuretikum (64 %) therapiert. Der mediane NT-proBNP Wert lag bei 980 (316 – 2541) pg/ml, das Serum-Kreatinin bei $1,24 \pm 1,06$ mg/dl.

Unter den 154 FMR Patienten waren 57 (37 %) weiblichen Geschlechts. Das mittlere Alter aller Patienten lag bei 74 ± 11 Jahren. Fünfundsiebzig Prozent der Patienten hatten eine arterielle Hypertonie und bei ebenfalls 75 % war eine KHK bekannt. Achtundzwanzig Prozent der Patienten hatten einen Diabetes Mellitus. Insgesamt 77 der 115 KHK Patienten wurden bereits interventionell versorgt, davon 21 % mittels Bypass-Operation.

Sieben Prozent der FMR Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt bereits eine(n) Klappenoperation/ -intervention/ -ersatz erhalten. Die Medikation der Patienten ist in Tabelle 7 dargestellt. Der Großteil der Patienten war zum Untersuchungszeitpunkt bereits mit einem β -Blocker (91 %), einem ACE-Hemmer (44 %) oder AT-1 Antagonisten (24 %) und einem Diuretikum (81 %) therapiert. Der mediane NT-proBNP Wert lag bei 2338 (1275 – 5747) pg/ml, das Serum-Kreatinin bei $1,35 \pm 0,57$ mg/dl.

Weitere Informationen zu kardialen Vorerkrankungen, Interventionen, Medikation und Laborparametern zum Untersuchungszeitpunkt können Tabelle 7 entnommen werden.

Variable	DMR (n)	FMR (n)
Anzahl	101	154
Geschlecht		
Männlich	36 % (37)	63 % (97)
Weiblich	64 % (64)	37 % (57)
BMI	26,16 ±4,57 kg/m ² (77)	26,84 ±4,75 kg/m ² (137)
BSA	1,81 ±0,20 m ² (77)	1,91 ±0,28 m ² (138)
NYHA		
NYHA 1	35 % (35)	14 % (20)
NYHA 2	22 % (33)	29 % (42)
NYHA 3	36 % (36)	46 % (67)
NYHA 4	7 % (7)	13 % (16)
Akute Kardiale Dekompensation	27 % (27)	32 % (48)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren		
Diabetes Mellitus	21 % (21)	28 % (42)
Arterielle Hypertonie	71 % (71)	75 % (113)
Nikotinabusus	14 % (14)	28 % (41)
KHK	51 % (51)	75 % (115)
1-Gefäß-KHK	14 % (14)	11 % (16)
2-Gefäß-KHK	12 % (12)	9 % (14)
3-Gefäß-KHK	22 % (22)	54 % (81)
Z.n. Koronare Intervention		
RIVA	17 % (17)	41 % (61)
RCX	13 % (13)	17 % (25)
RCA	17 % (17)	24 % (36)
ACB-OP	11 % (11)	21 % (33)
Z.n. Myokardinfarkt		
STEMI	2 % (2)	11 % (16)
NSTEMI	11 % (11)	9 % (14)
ICM	20 % (20)	52 % (80)
Z.n. Klappenoperation	9 % (9)	7 % (10)
DCM/ Myokarditis	4 % (4)	14 % (20)
Device		
Schrittmacher	15 % (15)	12 % (18)
ICD	3 % (3)	15 % (23)
CRT-System	2 % (2)	10 % (15)
VHF	52 % (52)	63 % (96)
Medikamente		
β-Blocker	73 % (73)	91 % (139)
ACE-Hemmer	36 % (36)	44 % (67)
Angiotensin-1-Antagonisten	28 % (28)	24 % (37)
Aldosteron Rezeptorblocker	10 % (10)	35 % (53)
Diuretika	64 % (64)	81 % (124)
Calciumantagonisten	24 % (24)	19 % (29)
Entresto	2 % (2)	12 % (19)
Laborparameter		
Hämoglobin	12,5 ±2 mg/dl (70)	12,6 ±2,2 g/dl (132)
NT-pro BNP	980 (316 - 2541) pg/ml (49)	2338 (1275 - 5747) pg/ml (94)
Troponin T	214 ±929 pg/ml (37)	272 ±1108 pg/ml (69)
Kreatinin	1,24 ±1,06 mg/dl (66)	1,35 ±0,57 mg/dl (129)
eGFR	60 ±23 ml/min (66)	55 ±22 ml/min (128)

Tabelle 7: Basisdaten der eingeschlossenen DMR und FMR Patienten

Diese Tabelle zeigt die klinischen der eingeschlossenen DMR und FMR Patienten und die jeweilige Häufigkeitsverteilung in relativen und/ oder absoluten Werten.

3.2.2 Messwerte der Ruheechokardiographie

Der Tabelle 8 können die Mittelwerte und jeweiligen Standardabweichungen der im Rahmen der Ruheechokardiographie aufgezeichneten Parameter zur Hämodynamik, Links- und Rechtsherzfunktion und Klappenvitien der in der Studie eingeschlossenen Patienten entnommen werden.

Bei DMR Patienten lag das mittlere LVEDV bei 99 ± 35 ml, das LVESV bei 40 ± 19 ml. Die LVEF betrug im Mittel 60 ± 9 %. Das mittlere LA Volumen betrug 79 ± 27 ml. Die TAPSE zur Bewertung der RV-Funktion lag bei 21 ± 5 mm, die FAC betrug 41 ± 12 %. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (56 %) hatte eine leichtgradige MI, ein Drittel der Patienten (34 %) wies eine mittelgradige MI in Ruhe auf und knapp jeder 10. Patient (9 %) eine hochgradige MI. Die EROA betrug $0,17 \pm 0,12$ m², das RVol bei 27 ± 16 ml. Enddiastolisch betrug die Annulusgröße 35 ± 5 mm. Vierzig Prozent der Patienten hatten eine begleitende mittel- oder hochgradige TI.

Bei FMR Patienten lag das mittlere LVEDV bei 138 ± 66 ml, das LVESV bei 82 ± 55 ml. Die LVEF betrug im Mittel 45 ± 14 %. Das mittlere LA Volumen betrug 94 ± 34 ml. Die TAPSE zur Bewertung der RV-Funktion lag bei 18 ± 5 mm, die FAC betrug 40 ± 11 %. Etwas mehr als ein Drittel der Patienten (33 %) hatte eine leichtgradige MI, etwas mehr als die Hälfte der Patienten (57 %) wies eine mittelgradige MI in Ruhe auf und jeder 10. Patient eine hochgradige MI (10 %). Die EROA lag entsprechend bei $0,14 \pm 0,05$ cm², das RVol bei 23 ± 10 ml. Enddiastolisch lag die Annulusgröße bei 37 ± 5 mm, die *Tenting Height* bei $7,9 \pm 3,2$ mm und die *Tenting Area* bei $2,1 \pm 0,9$ cm². Sechsendvierzig Prozent der Patienten hatten eine begleitende mittel- oder hochgradige TI.

Variable	DMR (n)	FMR (n)
Hämodynamik		
Herzfrequenz	67 ±13 /min (100)	73 ±14 /min (153)
Systolischer Blutdruck	129 ±21 mmHg (96)	121 ±23 mmHg (148)
Diastolischer Blutdruck	69 ±13 mmHg (96)	68 ±16 mmHg (148)
<i>Rate Pressure Product</i> (RPP)	8539 ±2365 mmHg/s (96)	8769 ±2313 mmHg/s (149)
Linksherzvolumina und Funktion		
LA-Volumen	79 ±27 ml (95)	94 ±34 ml (147)
LVESV	40 ±19 ml (97)	82 ±55 ml (150)
LVEDV	99 ±35 ml (98)	138 ±66 ml (150)
LVSV	56 ±23 ml (100)	56 ±21 ml (150)
LVEF	60 ±9 % (100)	45 ±14 % (149)
Cardiac Output	4268 ±1121 ml/min (82)	4151 ±1524 ml/min (135)
Wall Motion Score Index		1,334 ±0,357 (129)
Rechter Ventrikel		
RA Volumen	63 ±36 ml (87)	75 ±38 ml (139)
RV-Diameter basal	37 ±9 mm (95)	38 ±8 mm (146)
TAPSE	21 ±5 mm (96)	18 ±5 mm (148)
FAC	41 ±12 % (71)	40 ±11 % (106)
MI Schweregrad		
Grad 1	56 % (56)	33 % (51)
Grad 2	35 % (34)	57 % (87)
Grad 3	9 % (9)	10 % (15)
MI Quantifizierung		
VC	4,60 ±1,66 mm (74)	4,54 ±1,39 mm (113)
PISA	5,86 ±2,05 mm (99)	5,69 ±1,18 mm (152)
EROA	0,17 ±0,12 cm ² (97)	0,14 ±0,05 cm ² (152)
RVol	27 ±16 ml (97)	23 ±10 ml (153)
VTI	181 ±66 cm (78)	160 ±36 cm (126)
Maximalgeschwindigkeit	496 ±123 cm/s (87)	467 ±78 cm/s (125)
dPmean Mitralklappe	2,1 ±1,2 mmHg (86)	2,0 ±1,0 mmHg (136)
Mitralklappenarchitektur		
Annulus enddiastolisch	35 ±5 mm (91)	37 ±5 mm (139)
Annulus endsystolisch	33 ±5 mm (81)	35 ±5 mm (128)
<i>Tenting Height</i>		7,9 ±3,2 mm (134)
<i>Tenting Area</i>		2,1 ±0,9 cm ² (133)
PPM Distance		43 ±14 mm (103)
TI Schweregrad		
Grad 1	60 % (46)	54 % (66)
Grad 2	31 % (24)	36 % (44)
Grad 3	9 % (7)	10 % (13)
RV/RA Gradient	31 ±12 mmHg (98)	35 ±12 mmHg (142)

Tabelle 8: Messwerte der Ruheechokardiographie der DMR und FMR Patienten

Diese Tabelle zeigt die gemessenen Mittelwerte und Standardabweichungen der in Ruhe erhobenen echokardiographischen und hämodynamischen Parameter der eingeschlossenen DMR und FMR Patienten. (posterior papillary muscle (PPM))

3.3 Hämodynamische Auswirkungen der Handgrip-Belastung

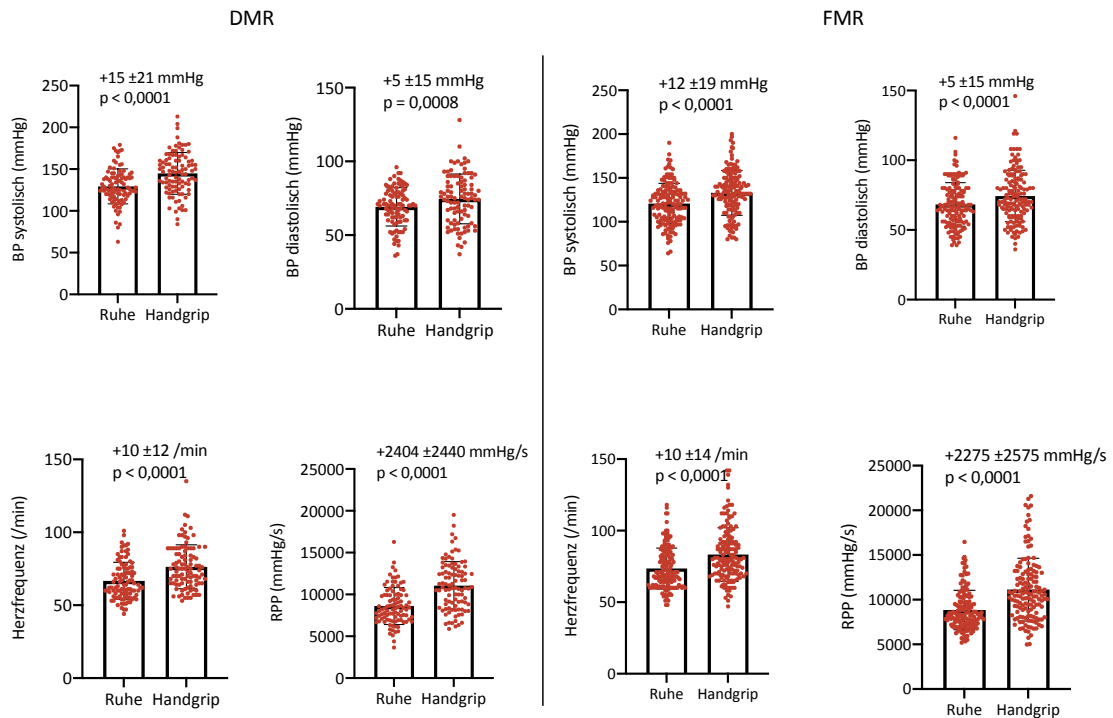


Abb. 11: Hämodynamische Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die MI

Diese Abbildung zeigt die hämodynamischen Auswirkungen der Handgrip-Belastung bei DMR und FMR Patienten. Man erkennt, dass es unter Handgrip-Belastung zu einem Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck und RPP kommt. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichungen und p-Werten. (Blutdruck (BP))

Unter Ruhebedingungen und unter Handgrip-Belastung wurden Blutdruck und Herzfrequenz erfasst. Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 dargestellt.

Bei den DMR Patienten stiegen unter Handgrip-Belastung sowohl Herzfrequenz (HF), Blutdruck, und RPP an wie in Abbildung 11 dargestellt (BP systolisch: +15 mmHg [11 mmHg – 19 mmHg], BP diastolisch: +5 mmHg [2 mmHg – 9 mmHg], Herzfrequenz +10 /min [7 /min – 11 /min], RPP +2404 mmHg/s [1910 mmHg/s – 2899 mmHg/s]).

Bei den FMR Patienten stiegen unter Handgrip-Belastung Herzfrequenz, RPP und Blutdruck an (BP systolisch: +12 mmHg [8 mmHg – 15 mmHg], BP diastolisch: +5 mmHg [3 mmHg – 8 mmHg], Herzfrequenz +10 /min [7 /min – 11 /min], RPP +2275 mmHg/s [1853 mmHg/s – 2698 mmHg/s]).

3.4 Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die linksatrialen und linksventrikulären Volumina

Im Vier- und Zweikammerblick wurden echokardiographische Bilder zur Quantifizierung der Linksherzfunktion und Linksherzgeometrie in Ruhe und unter Handgrip-Belastung aufgenommen und ausgewertet. Daraus ergaben sich die in Abbildung 12 und 13 dargestellten Ergebnisse.

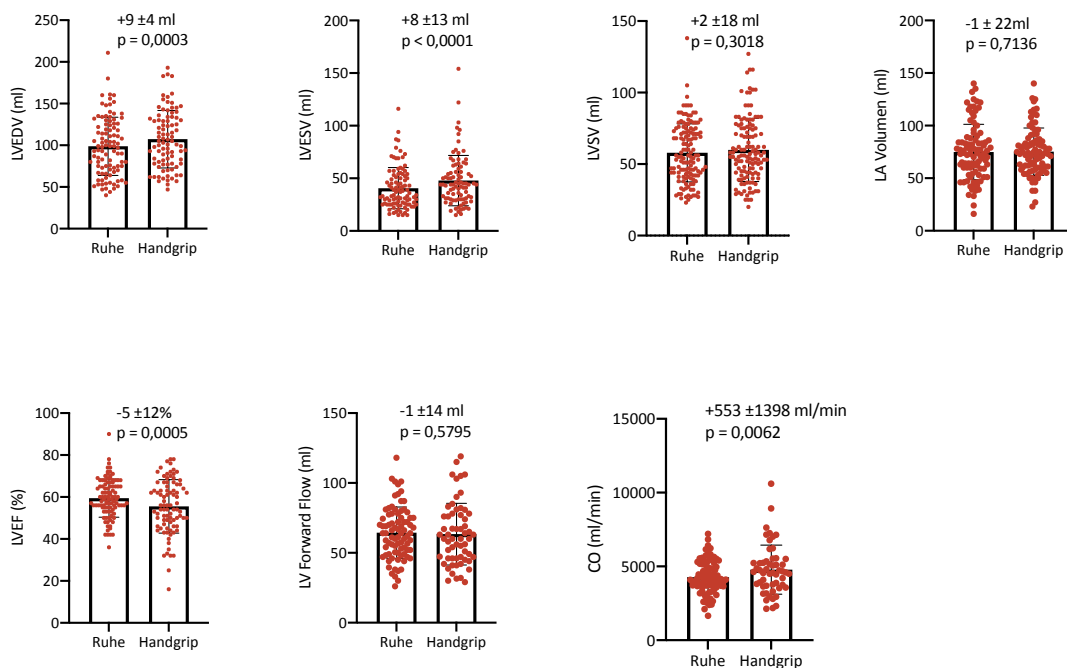


Abb. 12: Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf den linken Ventrikel bei DMR Patienten

Diese Abbildung zeigt die Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die linksatrialen und linksventrikulären Volumina und Funktion bei Patienten mit einer DMR. Man sieht, dass es unter Handgrip-Belastung zu einer Zunahme der LV-Volumina und des Cardiac Output kommt, wohingegen die LVEF abnimmt. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichungen und p-Werten.

Unter den DMR Patienten (Abbildung 12) stiegen die Linksherzvolumina LVEDV um 9 ml [4 ml – 13 ml] ($p = 0,0003$) und LVESV um 8 ml [5 ml – 11 ml] ($p < 0,0001$) unter Handgrip-Belastung an. Das Schlagvolumen veränderte sich mit einer Zunahme von 2 ml [-1 ml – 5 ml] ($p = 0,3018$) kaum. Weiterhin ergab sich eine um -5 % [-7 % – -2 %] verminderte LVEF ($p = 0,0005$). Der LV *Forward Flow* gemessen über dem LVOT veränderte sich kaum (-1 ml [-5 ml – 2,8 ml] ($p = 0,5795$)). Der *Cardiac Output* stieg in der Gruppe der DMR Patienten um 553 ml/min [164 ml/min – 943 ml/min] ($p = 0,0062$).

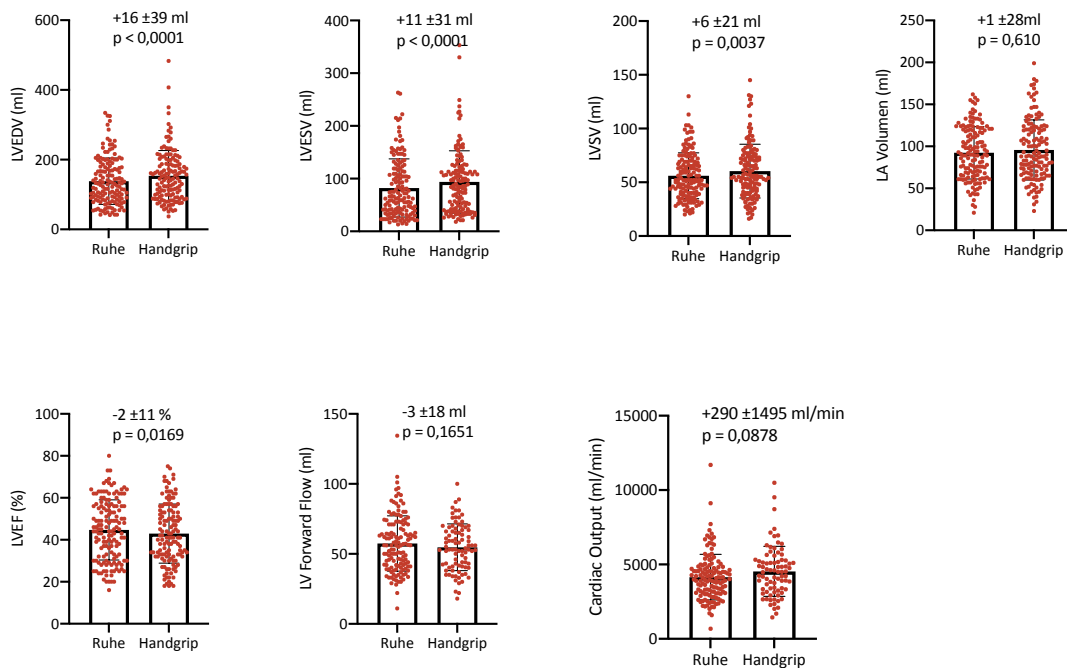


Abb. 13: Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf den linken Ventrikel bei FMR Patienten

Diese Abbildung zeigt die Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die linksatrialen und linksventrikulären Volumina und Funktion bei Patienten mit einer FMR. Man sieht, dass es zu einer Steigerung der LV Volumina und des LVSV kommt, aber zu einer Abnahme der LVEF. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichungen und p-Werten.

Unter den FMR Patienten (Abbildung 13) nahm das LVEDV um 16 ml [10 ml – 23 ml] ($p < 0,0001$) und das LVESV um 11 ml [6 ml – 17 ml] ($p < 0,0001$) unter Handgrip-Belastung zu. Daraus ergab sich ein um 6 ml [-2 ml – 9 ml] ($p = 0,0037$) erhöhtes SV. Die EF verringerte sich um -2 % [-4 % – 1 %] ($p = 0,0169$). Der LV Forward Flow gemessen über dem LVOT veränderte sich kaum (-3 ml [-7 ml – 1 ml] ($p = 0,1651$)). Der Cardiac Output stieg in der Gruppe der FMR Patienten um 290 ml/min [-45 ml/min – 624 ml/min] ($p = 0,0878$).

Zusammenfassend zeigte sich unter Handgrip-Belastung eine Zunahme der LV Volumina, sowie eine geringe Abnahme der systolischen LV-Funktion gemessen an der LVEF bei beiden Entitäten (DMR und FMR).

3.5 Auswirkung der Handgrip-Belastung auf die Mitralklappeninsuffizienz

3.5.1 Auswirkungen auf die echokardiographischen Parameter

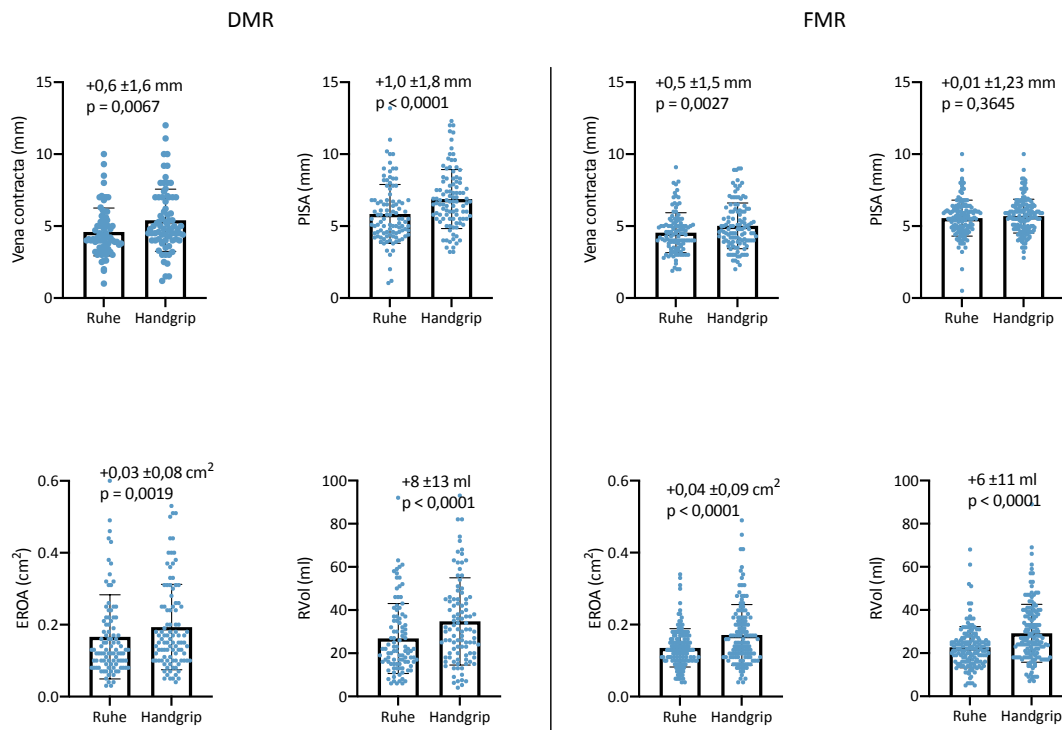


Abb. 14: Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die MI

Diese Abbildung zeigt die Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die MI bei DMR und FMR Patienten. Unter Handgrip Belastung kam es in beiden Gruppen zu einer Zunahme der MI gemessen an VC, EROA und RVol. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichungen und p-Werten.

Zur Quantifizierung der MI in Ruhe und unter Handgrip-Belastung wurde bei den Patienten die VC und die PISA gemessen und die EROA und das RVol berechnet. Die Ergebnisse sind graphisch in Abbildung 14 dargestellt.

In der Gruppe der DMR Patienten stieg die VC um +0,6 mm [0,17 mm – 0,99 mm] ($p = 0,0067$), die EROA um +0,03 cm² [0,01 cm² – 0,05 cm²] ($p = 0,0019$) und das RVol um +8 ml [4 ml – 11 ml] ($p < 0,0001$). Ebenfalls zeichnete sich ein Anstieg der PISA um 1 mm [0,7 mm – 1,4 mm] ab ($p < 0,0001$).

Das folgende Bild (Abbildung 15) zeigt exemplarisch die Zunahme der MI unter Handgrip-Belastung bei einem DMR Patienten.

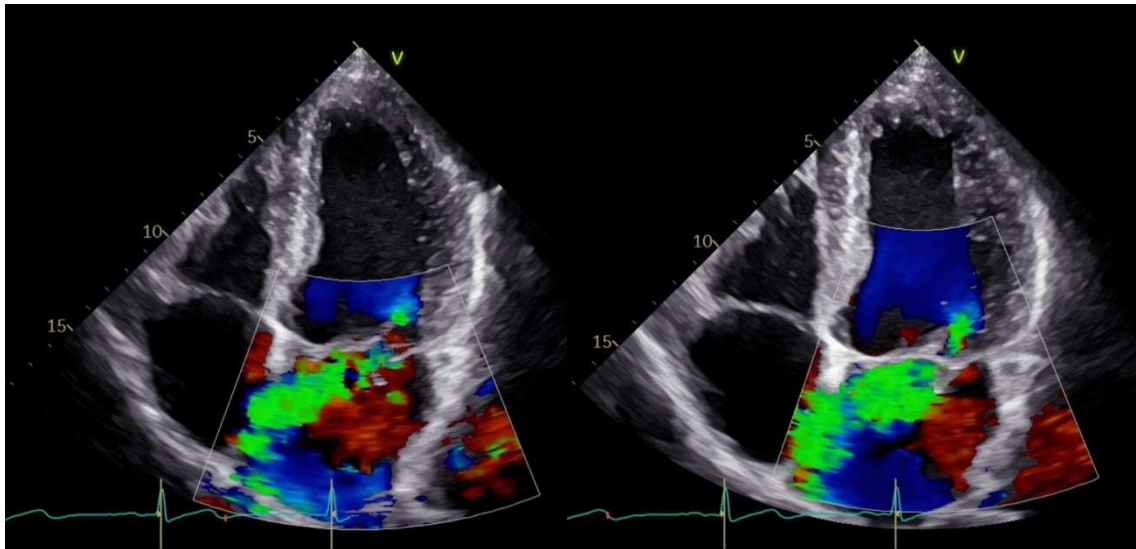


Abb. 15: MI bei einem DMR Patienten in Ruhe und unter Handgrip-Belastung

In diesem echokardiographischen Bild sieht man die Dynamik der MI bei einem DMR Patienten im Vier Kammer Blick. Links sieht man die MI in Ruhe als kleinen, grün-blauen Jet, der nach medial in den Vorhof hineinzieht. Rechts sieht man die MI bei dem gleichen Patienten unter Handgrip-Belastung als größeren, grün-blauen Jet, der nach medial in den Vorhof hineinzieht.

Bei den FMR Patienten kam es unter Handgrip-Belastung zu einer Zunahme der VC um $+0,5 \text{ mm}$ [$0,16 \text{ mm} - 0,76 \text{ mm}$] ($p = 0,0027$), zu einem Anstieg der EROA um $+0,04 \text{ cm}^2$ [$0,02 \text{ cm}^2 - 0,05 \text{ cm}^2$] ($p < 0,0001$) und zu einer Zunahme des RVol um $+6 \text{ ml}$ [$5 \text{ ml} - 8 \text{ ml}$] ($p < 0,0001$). Unter den FMR Patienten gab keine Veränderung der PISA unter Belastung ($+ 0,01 \text{ mm}$ [$-0,1 \text{ mm} - 0,3 \text{ mm}$] ($p = 0,3645$)). Das folgende Bild (Abbildung 16) zeigt exemplarisch die Zunahme der MI unter Handgrip-Belastung bei einem FMR Patienten.

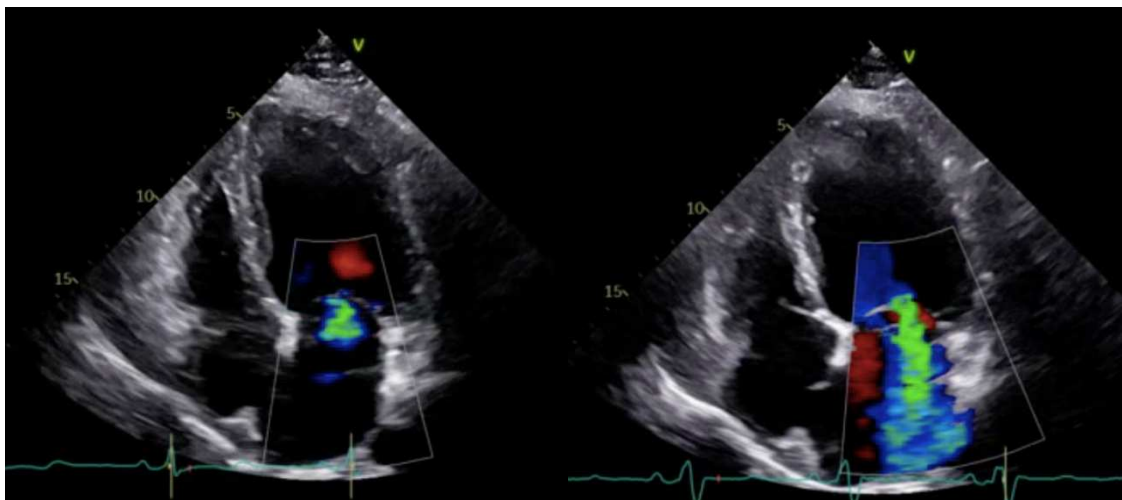


Abb. 16: MI bei einem FMR Patienten in Ruhe und unter Handgrip-Belastung

In diesem echokardiographischen Bild sieht man die Dynamik der MI bei einem Patienten mit FMR im A4CH. Links sieht man die MI in Ruhe als kleinen, grün-blauen Jet, der in den Vorhof hineinzieht (MI Grad I bei VC = 2 mm, PISA = 3,5 mm, EROA = $0,04 \text{ cm}^2$ RVol = 5 ml). Rechts sieht man die MI des gleichen Patienten unter Handgrip-Belastung als deutlich größeren, grün-blauen Jet, der in den Vorhof hineinzieht (MI Grad III bei VC = 3,2 mm, PISA = 5,9 mm, EROA = $0,13 \text{ cm}^2$ RVol = 28 ml).

Zusammengefasst nahm die MI unter Handgrip-Belastung sowohl bei DMR als auch bei FMR Patienten zu.

3.5.2 Prävalenz der Dynamik

Abbildungen 17 und 18 fassen schematisch die Veränderung des Schweregrads der MI unter Handgrip-Belastung zusammen.

Veränderung des MI Schweregrads				
Veränderung unter Handgrip	+2	8	0	0
	+1	18	9	0
	0	30	21	8
	-1	0	4	2
	-2	0	0	0
		1	2	3
		MI Grad in Ruhe		

Tabelle 9: Veränderung des Schweregrads der MI bei DMR Patienten unter Handgrip

Diese Tabelle zeigt die Häufigkeiten der Veränderung des Schweregrades der MI unter den DMR Patienten.

Bei Patienten mit DMR (Tabelle 9) entwickelte ein Drittel der Patienten (32 %) mit leichtgradiger MI eine mittelgradige MI unter Belastung und 14 % entwickelten eine hochgradige MI. Ein Viertel der Patienten (26 %) mit mittelgradiger MI zeigte eine Progredienz der MI hin zu einer hochgradigen MI unter Handgrip-Belastung, wohingegen sich die MI bei 4 Patienten (11 %) als rückläufig darstellte. Von den Patienten mit hochgradiger MI in Ruhe zeigten 2 Patienten (20 %) eine Regredienz auf, die restlichen Patienten (80 %) wiesen auch unter Handgrip-Belastung weiter eine hochgradige MI auf.

Veränderung des MI Schweregrads				
Veränderung unter Handgrip	+2	8	0	0
	+1	18	9	0
	0	30	21	8
	-1	0	4	2
	-2	0	0	0
		1	2	3
		MI Grad in Ruhe		

Tabelle 10: Veränderung des Schweregrads der MI bei FMR Patienten

Diese Tabelle zeigt die Häufigkeiten der Veränderung des Schweregrades der MI unter den FMR Patienten.

Bei Patienten mit FMR (Tabelle 10) entwickelten zwei Drittel der Patienten (66 %) mit leichtgradiger MI eine mittelgradige MI unter Belastung, 7 % entwickelt eine hochgradige MI. Dreiundvierzig Prozent der Patienten mit mittelgradiger MI zeigte eine Progredienz der MI hin zu hochgradigen MI unter Handgrip-Belastung, wohingegen sich die MI bei 7 Patienten (8 %) rückläufig darstellte. Von den Patienten mit hochgradiger MI in Ruhe zeigten 2 Patienten (insgesamt 12 %) eine Regredienz auf, die restlichen Patienten (86 %) wiesen auch unter Handgrip-Belastung weiter eine hochgradige MI auf.

Im Anschluss wurde die Dynamik der MI unabhängig vom Ausgangsschweregrad der MI in Ruhe betrachtet. Eine relevante Dynamik wurde definiert als Zunahme der EROA um $\geq 0,10 \text{ cm}^2$ und/ oder des RVol um $\geq 15 \text{ ml}$ unter Handgrip-Belastung.

Bezogen auf die Veränderung der EROA lag bei 5 % der Patienten mit einer DMR eine Reduktion der MI unter Handgrip-Belastung vor. Bei 17 % der Patienten kam es zu einer Progredienz der MI unter Belastung (Abbildung 17).

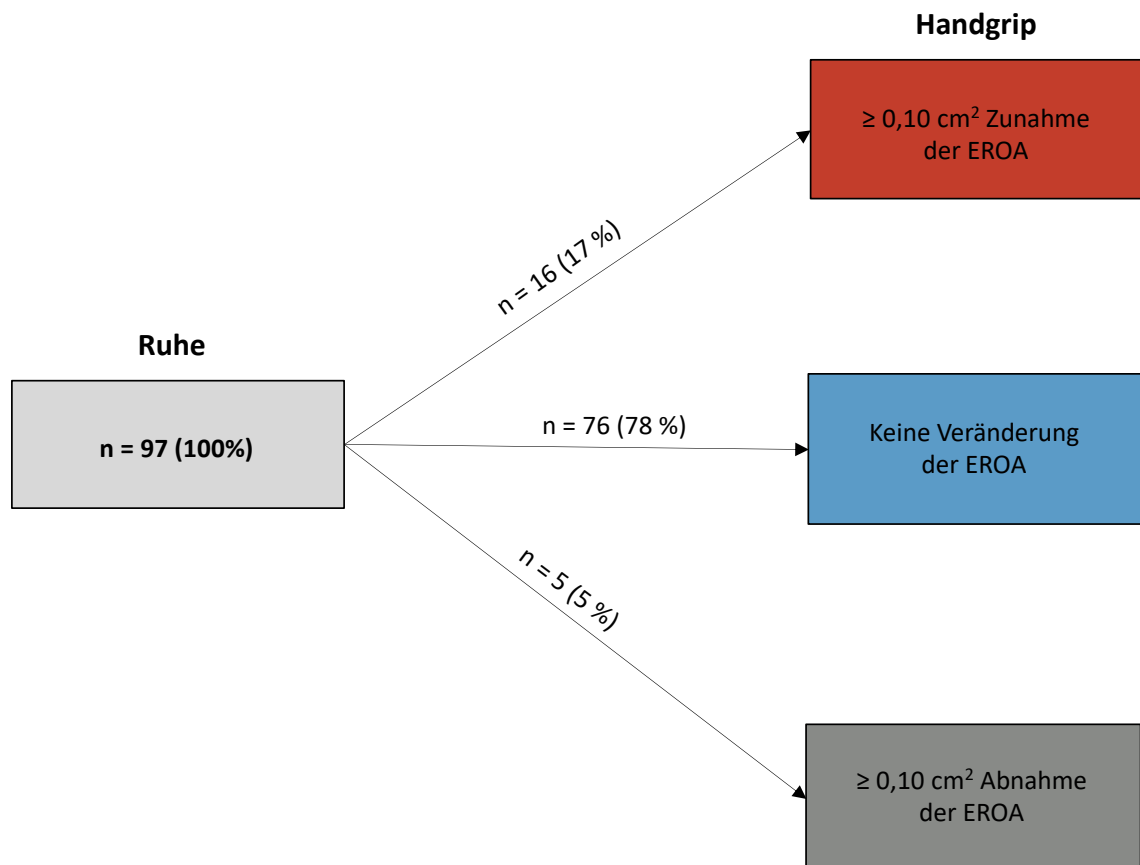


Abb. 17: Prävalenz der EROA Dynamik bei DMR Patienten

Diese Abbildung zeigt die absolute und relative Häufigkeit der Dynamik der EROA, definiert als Zu- oder Abnahme um $\geq 0,10 \text{ cm}^2$ bei Patienten mit einer DMR.

Gemessen an der Veränderung des RVol entwickelte knapp ein Viertel der Patienten (24 %) eine Zunahme der MI. Dies wird in Abbildung 18 dargestellt.

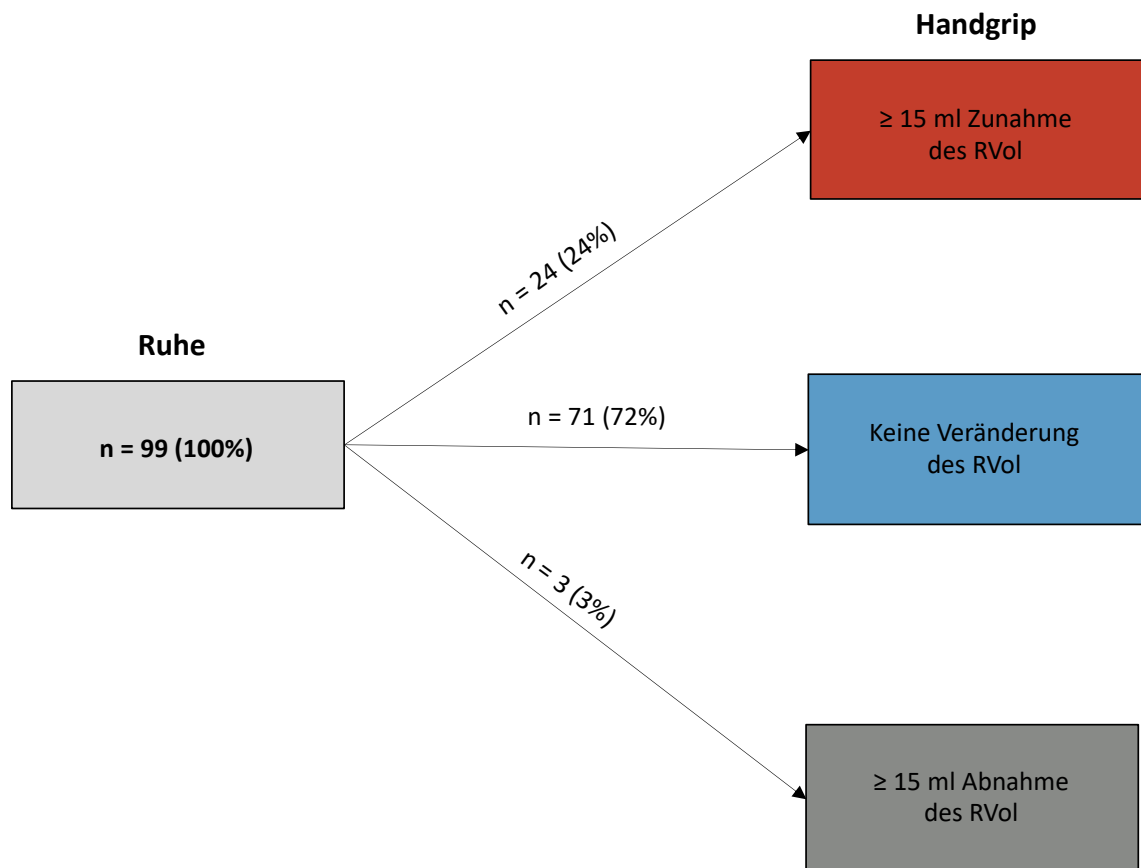


Abb. 18: Prävalenz der RVol Dynamik bei DMR Patienten

Diese Abbildung zeigt die absolute und relative Häufigkeit der Dynamik des RVol, definiert als Zu- oder Abnahme um ≥ 15 ml bei Patienten mit einer DMR.

Unter den FMR Patienten ergab sich ein ähnliches Bild in Bezug auf die Zunahme der MI unter Handgrip-Belastung. Gemessen an der EROA gab kam es bei 14 % der Patienten zu einer Zunahme der MI. Eine Verminderung der MI gemessen an der EROA kam in dieser Patientengruppe bei 1 % der Patienten vor (Abbildung 19).

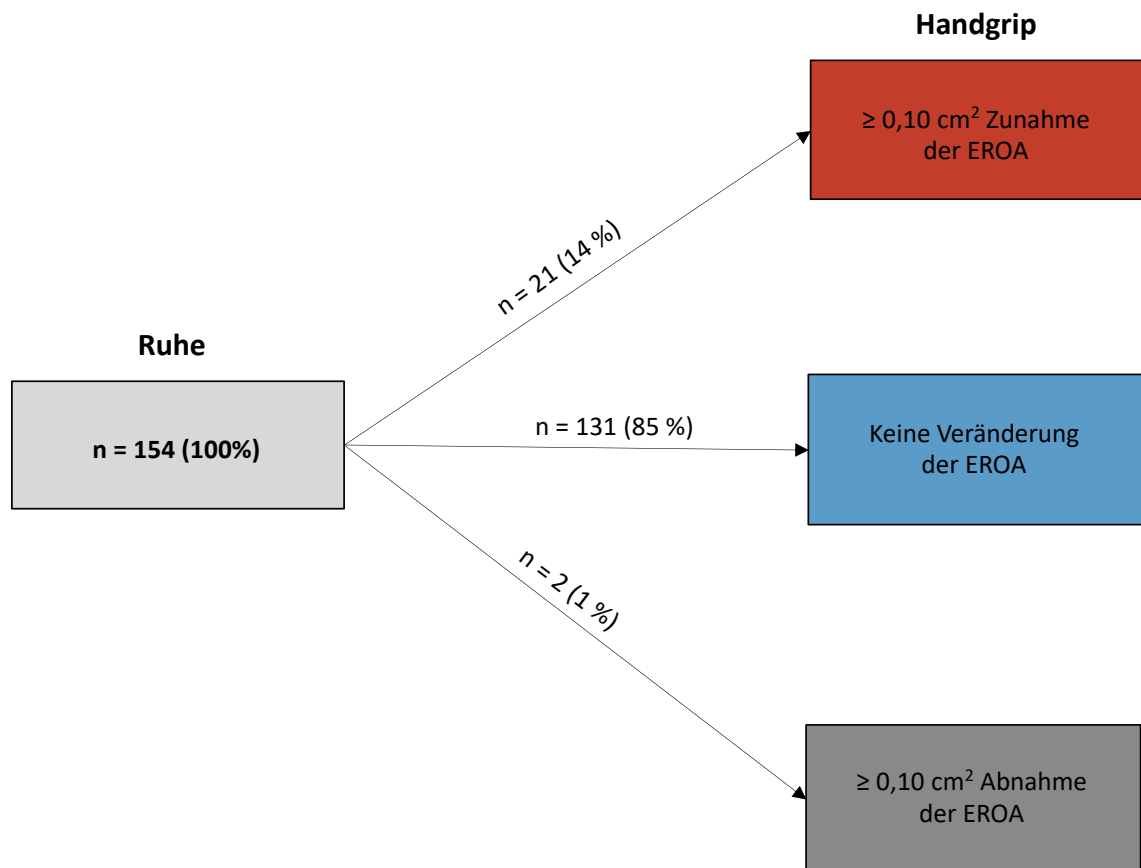


Abb. 19: Prävalenz der EROA Dynamik bei FMR Patienten

Diese Abbildung zeigt die absolute und relative Häufigkeit der Dynamik der EROA, definiert als Zu- oder Abnahme um $\geq 0,10 \text{ cm}^2$ bei Patienten mit einer FMR.

Bei circa jedem 5. Patienten mit einer FMR (18 %) kam es unter Handgrip-Belastung zu einer relevanten Zunahme des RVol. Bei 2 % der Patienten kam es zu einer Verminderung des RVol unter Belastung (Abbildung 20).

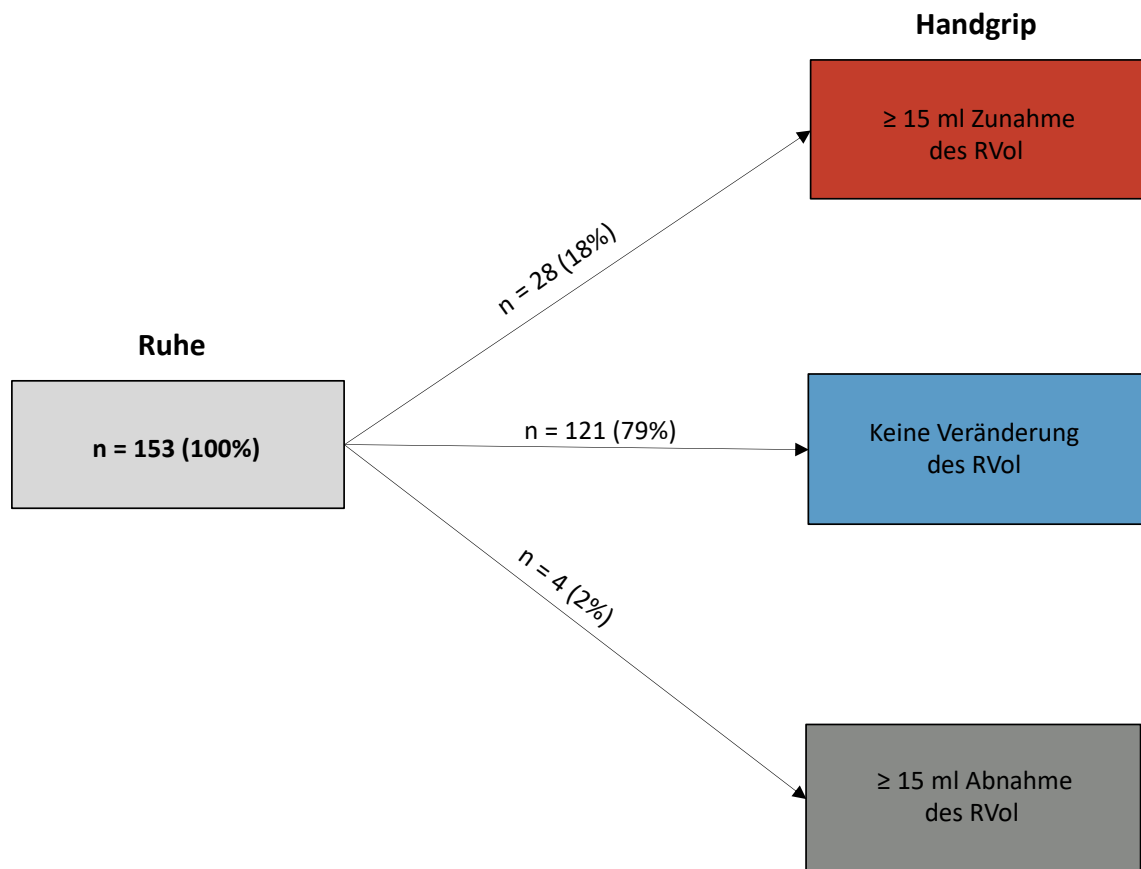


Abb. 20: Prävalenz der RVol Dynamik bei FMR Patienten

Diese Abbildung zeigt die absolute und relative Häufigkeit der Dynamik des RVol, definiert als Zu- oder Abnahme um ≥ 15 ml bei Patienten mit einer FMR.

Zusammenfassend kam es unter Handgrip-Belastung bei jedem vierten DMR Patienten zu einer Zunahme der MI unter Handgrip-Belastung. In der Gruppe der FMR Patienten zeigte sich diese Dynamik bei knapp jedem fünften Patienten.

3.5.3 Prädiktoren für die Zunahme der Mitralklappeninsuffizienz

Zur Identifikation von möglichen Prädiktoren in der Ruheeckokardiographie, die eine Dynamik unter Handgrip-Belastung begünstigen, führten wir eine logistische Regressionsanalyse durch. Hierzu wurden die Patienten entsprechend der Veränderung des RVol über oder unter 15 ml unter Handgrip-Belastung in zwei Gruppen eingeteilt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 und 12 dargestellt.

Variable	Δ RVol ≤ 15 ml	Δ RVol ≥ 15 ml	p	Odds Ratio (95 % KI)	p
Herzfrequenz (/min)	68 $\pm$ 12	64, $\pm$ 11	0,2707	0,9817 (0,9444 - 1,014)	0,2811
Blutdruck syst. (mmHg)	128 $\pm$ 23	133 $\pm$ 14	0,3760	1,009 (0,987 - 1,0339)	0,4296
Blutdruck diast. (mmHg)	69 $\pm$ 13	69 $\pm$ 13	0,9318	1,001 (0,9661 - 1,038)	0,9565
Rate Pressure Product (mmHg/s)	8545 $\pm$ 2583	8522 $\pm$ 1683	0,9667	1,000 (0,9998 - 1,000)	0,8863
LVEDD (mm)	49 $\pm$ 7	51 $\pm$ 7	0,1266	1,043 (0,9772 - 1,116)	0,2052
LA Volumen (ml)	76 $\pm$ 37	88 $\pm$ 37	0,1551	1,008 (0,9961 - 1,022)	0,1745
LVEDV (ml)	94 $\pm$ 34	112 $\pm$ 34	0,0257	1,014 (1,000 - 1,028)	0,0478
LVESV (ml)	38 $\pm$ 19	47 $\pm$ 21	0,0506	1,019 (0,9955- 1,043)	0,1120
LVSV (ml)	55 $\pm$ 21	65 $\pm$ 20	0,0434	1,021 (0,9984 - 1,046)	0,0685
LVEF (%)	60 $\pm$ 9	58 $\pm$ 9	0,3380	0,9808 (0,9294 - 1,033)	0,4661
Vorwärts-LVSV (ml)	64 $\pm$ 19	65 $\pm$ 17	0,7508	1,005 (0,9786 - 1,033)	0,6889
Cardiac Output (ml/min)	4350 $\pm$ 1235	4060 $\pm$ 734	0,2951	0,9998 (0,9994 - 1,000)	0,4179
LV Sphärizität	1,41 $\pm$ 0,42	1,35 $\pm$ 0,48	0,05872	1,349 (0,3098 - 7,566)	0,7040
RVEDD (mm)	36 $\pm$ 10	38 $\pm$ 11	0,3586	1,048 (0,9977 - 1,103)	0,0620
RA Volumen (ml)	60 $\pm$ 34	73 $\pm$ 38	0,1168	1,012 (0,9985 - 1,026)	0,0820
TAPSE (mm)	20 $\pm$ 4	22 $\pm$ 6	0,3062	1,063 (0,9612 - 1,180)	0,2344
RV FAC (%)	43 $\pm$ 12	42 $\pm$ 13	0,7089	0,9916 (0,9493 - 1,037)	0,7053
VC (mm)	4,58 $\pm$ 1,81	4,64 $\pm$ 1,12	0,8878	0,9767 (0,6852 - 1,347)	0,8888
PISA (mm)	5,88 $\pm$ 2,03	5,83 $\pm$ 2,12	0,9230	1,004 (0,7943 - 1,254)	0,9722
MI EROA (cm ²)	0,16 $\pm$ 0,12	0,19 $\pm$ 0,12	0,3999	4,952 (0,0987 - 200,3)	0,4065
MI RVol (ml)	26 $\pm$ 17	29 $\pm$ 15	0,3937	1,012 (0,9838 - 1,040)	0,3963

Variable	Δ RVol $\leq 15\text{ml}$	Δ RVol $\geq 15\text{ml}$	p	Odds Ratio (95 % KI)	p
MK-Annulus syst. (mm)	32 $\pm$ 4	35 $\pm$ 5	0,0199	1,140 (1,021 - 1,287)	0,0198
MK-Annulus diast. (mm)	34 $\pm$ 4	37 $\pm$ 5	0,0303	1,117 (1,010 - 1,245)	0,0316
RV/RA Gradient (mmHg)	32 $\pm$ 12	29 $\pm$ 11	0,3075	0,9826 (0,9409 - 1,022)	0,3899
Druckkraft unter Handgrip (kg)	18 $\pm$ 8	18 $\pm$ 7	0,7783	0,9908 (0,9280 - 1,055)	0,7743

Tabelle 11: Prädiktoren für das Vorliegen einer dynamischen DMR

Diese Tabelle vergleicht die echokardiographischen Parameter in Ruhe der Patienten mit einer dynamischen DMR und einer fixierten DMR, gemessen an der Zunahme des RVol um ≥ 15 ml. Um mögliche Prädiktoren für das Vorliegen einer dynamischen MI aufzudecken, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Grau hinterlegt fanden sich signifikante Merkmale von Patienten mit dynamischer DMR. (basaler Durchmesser des rechten Ventrikels (RVEDD), Konfidenzintervall (KI))

DMR Patienten mit einem RVol Anstieg um ≥ 15 ml hatten im Vergleich zu den Patienten mit einer RVol Zunahme von ≤ 15 ml ein größeres LVEDV (112 $\pm$ 35 ml versus 94 $\pm$ 34 ml, $p = 0,0257$), ein größeres LVSV (65 $\pm$ 20 ml versus 55 $\pm$ 21 ml, $p = 0,043$) sowie einen dilatierten Mitralklappenannulus, sowohl end-diastolisch (37 $\pm$ 5 mm versus 34 $\pm$ 4 mm, $p = 0,0199$) als auch mid-systolisch (35 $\pm$ 5 mm versus 32 $\pm$ 4 mm, $p = 0,030$). In der logistischen Regressionsanalyse waren das LVEDV, LVSV und ein systolisch und diastolisch dilatierter Mitralklappenannulus mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer dynamischen MI unter Belastung assoziiert (Tabelle 11).

Variable	Δ RVol $\leq 15\text{ml}$	Δ RVol $\geq 15\text{ml}$	p	Odds Ratio (95 % KI)	p
Herzfrequenz (/min)	73 $\pm$ 13	74 $\pm$ 16	0,7773	1,004 (0,9751 - 1,032)	0,7765
Blutdruck syst. (mmHg)	121 $\pm$ 23	119 $\pm$ 25	0,6496	0,9957 (0,9772 - 1,014)	0,6462
Blutdruck diast. (mmHg)	68 $\pm$ 16	68 $\pm$ 14	0,9265	1,001 (0,9742 - 1,028)	0,9259
Rate Pressure Product (mmHg/s)	8727 $\pm$ 2566	8633 $\pm$ 1581	0,8550	1,000 (0,9998 - 1,000)	0,8536
LVEDD (mm)	54 $\pm$ 9	58 $\pm$ 8	0,0408	1,048 (1,002 - 1,098)	0,0411
LA Volumen (ml)	92 $\pm$ 35	103 $\pm$ 26	0,1281	1,010 (0,9971 - 1,022)	0,1312
LVEDV (mm)	132 $\pm$ 66	166 $\pm$ 61	0,0154	1,007 (1,001 - 1,014)	0,0186
LVESV (mm)	78 $\pm$ 55	104 $\pm$ 53	0,0247	1,008 (1,001 - 1,015)	0,0302
LVSV (ml)	55 $\pm$ 22	60 $\pm$ 22	0,2179	1,013 (0,9946 - 1,031)	0,1693
LVEF (%)	46 $\pm$ 14	41 $\pm$ 14	0,0834	0,9741 (0,9444 - 1,003)	0,0804
Vorwärts-LVSV (ml)	57 $\pm$ 19	61 $\pm$ 24	0,2943	1,012 (0,9896 - 1,034)	0,2971
Cardiac Output (ml/min)	4044 $\pm$ 1262	4646 $\pm$ 2367	0,0788	1,000 (1,000 - 1,001)	0,0903
LV Sphärizität	1,49 $\pm$ 0,23	1,44 $\pm$ 0,19	0,6805	0,3219 (0,0321 - 2,652)	0,2998
WMSI	1,289 $\pm$ 0,34	1,534 $\pm$ 0,371	0,0025	5,561 (1,715 - 19,17)	0,0044
RVEDD (mm)	37 $\pm$ 7	41 $\pm$ 9	0,0144	1,071 (1,014 - 1,136)	0,0146
RA Volumen (ml)	74 $\pm$ 38	79 $\pm$ 35	0,5325	1,004 (0,9918 - 1,015)	0,5370
TAPSE (mm)	18 $\pm$ 5	16 $\pm$ 4	0,0880	0,9125 (0,8168 - 1,005)	0,0647
RV FAC (%)	41 $\pm$ 11	36 $\pm$ 9	0,0551	0,9549 (0,9083 - 1,000)	0,0517
VC (mm)	4,54 $\pm$ 1,31	4,53 $\pm$ 1,84	0,9749	0,9938 (0,6625 - 1,440)	0,9746
PISA (mm)	5,65 $\pm$ 1,18	5,84 $\pm$ 1,19	0,4377	1,147 (0,8090 - 1,619)	0,4373
EROA (cm ²)	0,13 $\pm$ 0,05	0,14 $\pm$ 0,05	0,3438	34,85 (0,0173 - 50794)	0,3500
RVol (ml)	23 $\pm$ 9	23 $\pm$ 10	0,8990	1,003 (0,9581 - 1,045)	0,8986
MK-Annulus syst. (mm)	35 $\pm$ 4	38 $\pm$ 4	0,0044	1,198 (1,061 - 1,375)	0,0029
MK-Annulus diast. (mm)	37 $\pm$ 5	39 $\pm$ 4	0,0336	1,121 (1,011 - 1,254)	0,0303
Tenting Height (mm)	7,6 $\pm$ 2,9	8,9 $\pm$ 3,9	0,0827	1,135 (0,9843 - 1,316)	0,0818
Tenting Area (cm ²)	1,9 $\pm$ 0,9	2,5 $\pm$ 0,7	0,0098	1,926 (1,156 - 3,309)	0,0119

Variable	Δ RVol ≤ 15 ml	Δ RVol ≥ 15 ml	p	Odds Ratio (95 % KI)	p
PPM Distance (mm)	41 $\pm$ 13	49 $\pm$ 15	0,0311	1,042 (1,004 - 1,086)	0,0313
RV/RA Gradient (mmHg)	35 $\pm$ 12	32 $\pm$ 9	0,2141	0,9755 (0,9366 - 1,013)	0,2034
Druckkraft unter Handgrip (kg)	20 $\pm$ 9	21 $\pm$ 10	0,4240	1,019 (0,9722 - 1,067)	0,4250

Tabelle 12: Prädiktoren für das Vorliegen einer dynamischen FMR

Diese Tabelle vergleicht die echokardiographischen Parameter in Ruhe der Patienten mit einer dynamischen FMR und einer fixierten FMR, gemessen an der Zunahme des RVol um ≥ 15 ml. Um mögliche Prädiktoren für das Vorliegen einer dynamischen MI aufzudecken, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Grau hinterlegt fanden sich signifikante Merkmale von Patienten mit dynamischer DMR. (Wall Motion Score Index (WMSI)).

FMR Patienten mit einem RVol Anstieg um ≥ 15 ml hatten im Vergleich zu den Patienten mit einer RVol Zunahme ≤ 15 ml einen größeren linken Ventrikel, gemessen am LVEDV (166 $\pm$ 61 ml versus 132 $\pm$ 66 ml, p = 0,0154), LVESV (104 $\pm$ 53 ml versus 78 $\pm$ 55 ml, p = 0,0247) und LVEDD (58 $\pm$ 8 mm versus 54 $\pm$ 9 mm, p = 0,0408). Außerdem lag bei dieser Patientengruppe ein höherer *Wall Motion Score Index* vor (1,534 $\pm$ 0,371 versus 1,289 $\pm$ 0,34, p = 0,0003). Weiterhin kennzeichnete die Patienten mit einer Zunahme von ≥ 15 ml ein größerer RVEDD (41 $\pm$ 9 mm versus 37 $\pm$ 7 mm, p = 0,0144). Die RV Funktion bemessen an der TAPSE (16 $\pm$ 4 mm versus 18 $\pm$ 5 mm, p = 0,0880) und der FAC (36 $\pm$ 9 % versus 41 $\pm$ 11 %, p = 0,0551) war bei diesen Patienten ebenfalls tendenziell schlechter. Auch unter den FMR Patienten fiel bei den Patienten mit einer dynamischen MI von ≥ 15 ml RVol Zunahme ein dilatierter Mitralklappenannulus auf, sowohl end-diastolisch (39 $\pm$ 4 mm versus 37 $\pm$ 5 mm, p = 0,0336) als auch mid-systolisch (38 $\pm$ 4 mm versus 35 $\pm$ 4 mm, p = 0,0044) auf. Die *Tenting Area* der Mitralklappensegel bei Patienten dieser Gruppe war vergrößert (2,5 $\pm$ 0,7 cm² versus 1,9 $\pm$ 0,9 cm², p = 0,0098). In der logistischen Regressionsanalyse waren ein vergrößerter linker Ventrikel im Sinne eines vergrößerten LVEDD, LVESV und LVEDV, ein erhöhter WMSI, ein dilatierter rechter Ventrikel und ein vergrößerter Mitralklappenannulus mit einer größeren *Tenting Area* mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer dynamischen MI unter Belastung assoziiert (Tabelle 12).

3.5.4 Korrelation von MI Dynamik und Veränderung der LV Funktion

Um die hämodynamischen Konsequenzen der Dynamik der MI zu beurteilen, führten wir Korrelationsanalysen mit Parametern der LV-Funktion durch. Hierbei zeigte sich keine Korrelation zwischen der Veränderung des RVol und der LVEF (DMR: $r = -0,06621$ $[-0,2719 - 0,1452]$, $p = 0,54$; FMR: $r = 0,0836$ $[-0,08787 - 0,2503]$, $p = 0,3387$), oder des LV Vorwärtsflusses (DMR: $r = -0,1168$ $[-0,3580 - 0,1392]$, $p = 0,3702$; FMR: $r = -0,02661$ $[-0,2336 - 0,1827]$, $p = 0,8045$). Weiterhin ergab sich keine Korrelation der Zunahme der MI und der Abnahme des LVSV, weder unter den DMR noch unter den FMR Patienten. (DMR $r = -0,0405$ $[-0,2884 - 0,0212]$, $p = 0,75$, FMR $r = -0,0092$ $[-0,3014 - 0,1115]$, $p = 0,3414$).

In Bezug auf die Auswirkungen der MI Dynamik auf das CO ergab sich weder für DMR noch für FMR Patienten eine Korrelation zwischen der Veränderung des RVol und des CO (DMR: $r = -0,9823$ $[-0,2016 - 0,1137]$, $p = 0,35$; FMR: $r = 0,03659$ $[-0,2289 - 0,2970]$, $p = 0,78$). Zusammenfassend zeigte sich also kein Zusammenhang zwischen der Zunahme der MI und der Abnahme der Linksherzfunktion.

3.5.5 Korrelation der MI Dynamik und des RV/RA Gradienten als Korrelat für den systolischen pulmonalarteriellen Druck

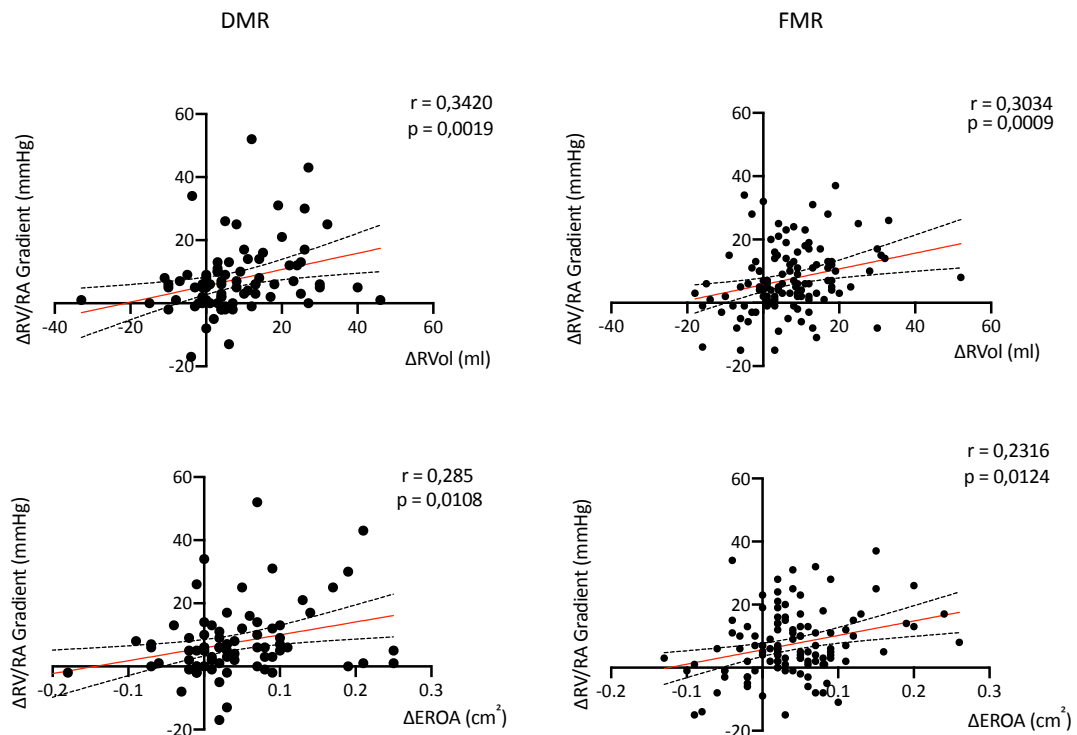


Abb. 21: Korrelation der Veränderungen der MI unter Belastung mit der Veränderung des RV/RA Gradienten

Diese Abbildung zeigt die Korrelation der Veränderung der MI unter Belastung mit der Veränderung des RV/RA Gradienten. Dabei wurde die MI anhand von EROA und RVol quantifiziert. Es fällt auf, dass sowohl bei den DMR als auch bei den FMR Patienten eine Zunahme der MI mit einer Zunahme des RV/RA Gradienten korreliert. (Korrelationsgrade Rot, Konfidenzintervall schwarz gestrichelt).

Um die rückwärtsgerichteten hämodynamischen Auswirkungen der Dynamik der MI unter Handgrip-Belastung auf die pulmonale Strombahn zu erfassen haben wir die Veränderung des RVol unter Belastung mit der Veränderung des RV/RA Gradienten als Korrelat für den SPAP verglichen. Bei den Patienten mit einer DMR korrelierte ein Anstieg des RV/RA Gradienten mit einem Anstieg des RVol ($r = 0,3420$ [0,1258 – 0,5273], $p = 0,0019$) und der EROA ($r = 0,285$ [0,0619 – 0,4815], $p = 0,0108$). Auch bei den Patienten mit einer FMR lag eine Korrelation vor (RVol $r = 0,3034$ [0,1228 – 0,4645], $p = 0,0009$; EROA $r = 0,2316$ [0,04601 – 0,4017], $p = 0,0124$). Die Korrelationsgraphen sind in Abbildung 21 gezeigt. Zusammengefasst lag sowohl bei den DMR als auch unter den FMR Patienten eine Korrelation zwischen einer Zunahme der MI gemessen an RVol und EROA und der Änderung des RV/RA Gradient vor.

3.6 Effekt auf das rechte Herz

3.6.1 Effekt der Handgrip-Belastung auf die Rechtsherzfunktion, Rechtsherzgeometrie und die pulmonale Strombahn

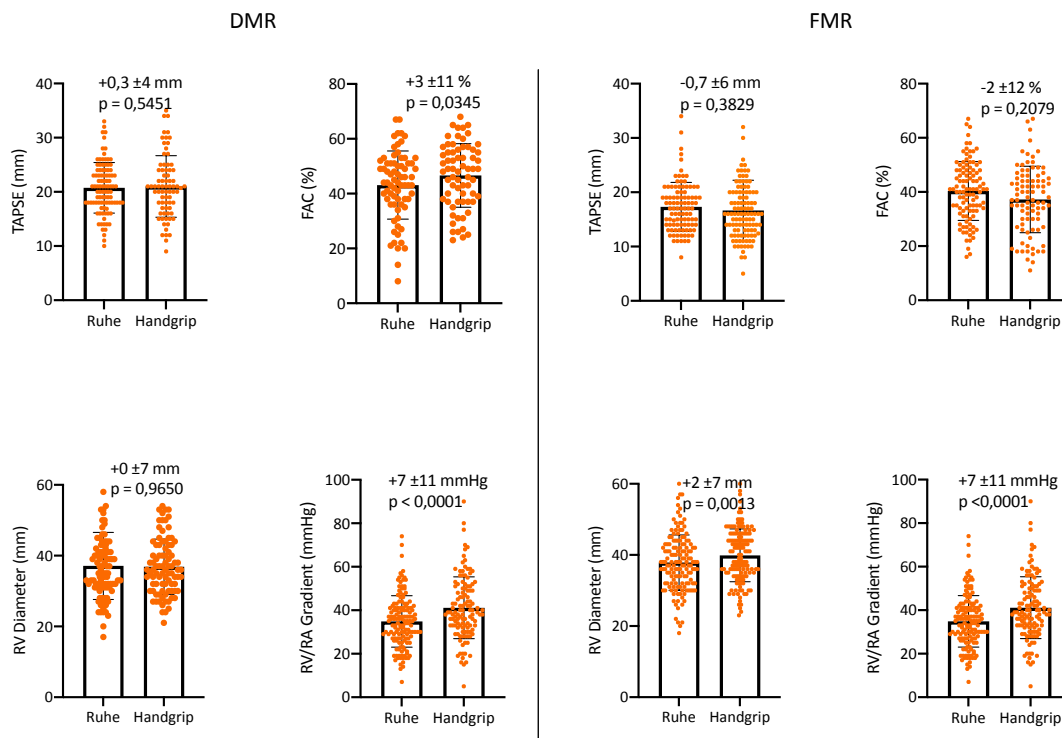


Abb. 22: Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf den rechten Ventrikel

Diese Diagramme zeigen die Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die Rechtsherzfunktion (gemessen an TAPSE und FAC), Rechtsherzgeometrie (RV Diameter) und die pulmonale Strombahn (RV/RA Gradient) bei DMR und FMR Patienten. Insgesamt kam es unter Handgrip-Belastung zu einer Zunahme des RV/RA Gradienten in beiden Kohorten. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichungen und p-Werten.

Um zu beurteilen, welchen Effekt die Handgrip-Belastung auf das rechte Herz hatte, wurden der RV Diameter, die FAC, die TAPSE und der RV/RA Gradient in Ruhe und unter Belastung bestimmt. Unter den DMR Patienten kam es zu einem Anstieg der FAC von 3 % [0,2 % – 6 %] und des RV/RA Gradienten um 7 mmHg [5 mmHg – 9 mmHg]. Unter den FMR Patienten kam es zu einem Anstieg des RV Diameters von 2 mm [1 mm – 3 mm]. Der Anstieg des RV/RA Gradienten betrug 7 mmHg [5 mmHg – 9 mmHg] (Abbildung 22).

3.6.2 Effekt der Handgrip-Belastung auf die Trikuspidalklappeninsuffizienz

Bei 58 Patienten mit einer DMR und bei 105 Patienten mit einer FMR quantifizierten wir die TI in Ruhe und unter Handgrip-Belastung. Daraus ergab sich die in Abbildung 23 dargestellte Häufigkeitsverteilung.

Unter den DMR Patienten hatten in Ruhe von insgesamt 58 Patienten zwei Patienten (3 %) keine TI, 32 Patienten (55 %) eine leichtgradige TI, 17 (30 %) Patienten eine mittelgradige und 7 (12 %) Patienten eine hochgradige TI. Unter Handgrip-Belastung hatten von diesen Patienten 34 Patienten (59 %) eine leichtgradige TI, 13 Patienten (22 %) eine mittelgradige und 11 Patienten (19 %) eine hochgradige TI.

Unter den FMR Patienten hatten in Ruhe von insgesamt 105 Patienten zehn Patienten (10 %) keine TI, 47 Patienten (45 %) eine leichtgradige TI, 37 (35 %) Patienten eine mittelgradige und 11 (11 %) Patienten eine hochgradige TI. Unter Handgrip-Belastung hatten von diesen Patienten 57 (54 %) eine leichtgradige TI, 36 Patienten (34 %) eine mittelgradige und 12 Patienten (11 %) eine hochgradige TI.

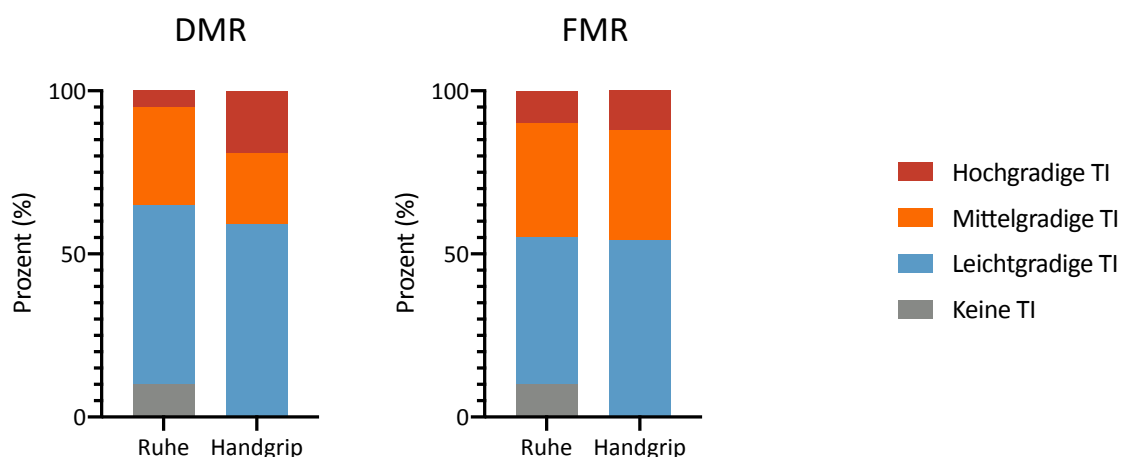


Abb. 23: Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz in Ruhe und unter Handgrip-Belastung

Dieses Diagramm zeigt die Verteilung des Schweregrades der Trikuspidalklappeninsuffizienz in Ruhe und unter Handgrip-Belastung bei DMR und FMR Patienten. Insgesamt fällt auf, dass bei einem Großteil der betroffenen Patienten unter einer mindestens leicht- bis mittelgradigen TI in Ruhe vorlag und dieser Anteil unter Handgrip-Belastung zuzunehmen schien.

3.7 Vergleich Handgrip-Belastung und Fahrrad-Belastung

3.7.1 Basisdaten der Patienten mit Fahrradechokardiographie

Die Charakteristika der Patienten, die sowohl eine Handgrip-Belastungsechokardiographie als auch eine Fahrrad-Belastungsechokardiographie erhielten, können Tabelle 13 entnommen werden. Das Alter der Patienten lag bei 75 ± 10 Jahren.

Variable	Anteil in % (n)
DMR	52 % (11)
FMR	48 % (10)
Geschlecht	
Männlich	42 % (9)
Weiblich	58 % (12)
BMI	$25,93 \pm 4,15 \text{ kg/m}^2$ (19)
BSA	$1,87 \pm 0,18 \text{ m}^2$ (19)
NYHA	
NYHA 1	42 % (8)
NYHA 2	26 % (5)
NYHA 3	26 % (5)
NYHA 4	5 % (1)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Diabetes Mellitus	26 % (5)
Arterielle Hypertonie	68 % (13)
Nikotinabusus	42 % (8)
KHK	79 % (15)
1- Gefäß -KHK	16 % (3)
2- Gefäß -KHK	5 % (1)
3- Gefäß -KHK	53 % (10)
Z.n. koronarer Intervention	37 % (7)
RIVA	21 % (4)
RCX	16 % (3)
RCA	21 % (4)
ACB OP	16 % (3)
Z.n. Myokardinfarkt	37 % (7)
STEMI	21 % (4)
NSTEMI	16 % (3)
ICM	42 % (8)
Z.n. Klappenoperation	5 % (1)
DCM/ Myokarditis	5 % (1)
Device	16 % (3)
Schrittmacher	11 % (2)
ICD	5 % (1)
CRT-System	0 % (0)
VHF	68 % (13)
Medikamente	
β -Blocker	89 % (17)
ACE-Hemmer	53 % (10)
Angiotensin-1-Antagonisten	11 % (2)

Variable	Anteil in % (n)
Aldosteron Rezeptorblocker	11 % (2)
Diuretika	79 % (15)
Calciumantagonisten	21 % (4)
Entresto	0 % (0)
Laborparameter	
Hämoglobin	12,7 ±1,9 g/dl (16)
NT-pro BNP	1594 (894 - 4374) pg/ml (11)
Troponin T	22 ±14,05 pg/ml (11)
Kreatinin	1,17 ±0,56 mg/dl (16)
eGFR	62,19 ±26,73 ml/min (16)

Tabelle 13: Basisdaten der Fahrrad-Belastungsechokardiographie Patienten

Diese Tabelle zeigt die klinischen Basisdaten der Patienten, bei denen eine Fahrrad-Belastungsechokardiographie durchgeführt wurde und die jeweilige Häufigkeitsverteilung in relativen und absoluten Werten.

3.7.2 Messwerte der Echokardiographie in Ruhe, unter Handgrip-Belastung und unter Fahrrad-Belastung

In Tabelle 14 sind die jeweiligen Mittelwerte der Ruheechokardiographie, Handgrip-Belastungsechokardiographie und Fahrrad-Belastungsechokardiographie der 21 eingeschlossenen Patienten aufgelistet.

Variable	Wert Ruhe (n)	Wert Handgrip (n)	Wert Fahrrad (n)
Anzahl	21	21	21
Hämodynamik			
Herzfrequenz	71 ±16 /min	88 ±18 /min	103 ±26 /min
Systolischer Blutdruck	125 ±18 mmHg	148 ±24 mmHg	154 ±35 mmHg
Diastolischer Blutdruck	72 ±12 mmHg	76 ±17 mmHg	82 ±18 mmHg
RPP	8865 ±1513 mmHg/s	12871 ±2712 mmHg/s	14371 ±4977 mmHg/s
Linksherzvolumina und Funktion			
LA-Volumen	97 ±28 ml	95 ±27 ml	92 ±32 ml
LVESV	59 ±28 ml	62 ±30 ml	60 ±28 ml
LVEDV	123 ±37 ml	124 ±40 ml	123 ±41 ml
LVSV	64 ±25 ml	63 ±22 ml	63 ±29 ml
LVEF	54 ±14 %	51 ±13 %	53 ±14 %
CO	4629 ±1341 ml/min	4501 ±2101 ml/min	5007 ±2953 ml/min
Rechter Ventrikel			
RA Volumen	77 ±30 ml	77 ±30 ml	91 ±56 ml
RV-Diameter basal	39 ±7 mm	39 ±8 mm	41 ±8 mm
TAPSE	18 ±7 mm	18 ±7 mm	20 ±8 mm
FAC	41 ±13 %	41 ±13 %	45 ±14 %
MI Schweregrad			
Grad 1	22 %	6 %	11 %
Grad 2	50 %	28 %	28 %
Grad 3	28 %	66 %	61 %
MI Quantifizierung			
VC	5,89 ±2,11 mm	6,95 ±1,67 mm	6,65 ±1,83 mm
PISA	7,49 ±2,48 mm	8,39 ±2,22 mm	7,68 ±2,49 mm
EROA	0,2 ±0,13 cm ²	0,25 ±0,12 cm ²	0,26 ±0,13 cm ²
RVol	35 ±21 ml	45 ±20 ml	41 ±19 ml
dPmean Mitralklappe	1,7 ±0,9 mmHg	2,1 ±0,9 mmHg	2,4 ±0,8 mmHg
TI Schweregrad			
Grad 1	31 %	22 %	22 %
Grad 2	21 %	22 %	16 %
Grad 3	21 %	22 %	22 %
RV/RA Gradient	33 ±14 mmHg	43 ±14 mmHg	48 ±15 mmHg

Tabelle 14: Messwerte der Ruhe-Echokardiographie und der Handgrip- und Fahrrad-Belastungsechokardiographie

Diese Tabelle zeigt die gemessenen Mittelwerte und Standardabweichungen der in Ruhe, unter Handgrip- und unter Fahrrad-Belastung erhobenen echokardiographischen und hämodynamischen Parameter der Patienten, bei denen eine Fahrrad-Belastungsechokardiographie durchgeführt wurde.

3.7.3 Hämodynamische Auswirkungen der Fahrrad-Belastung im Vergleich zur Handgrip-Belastung

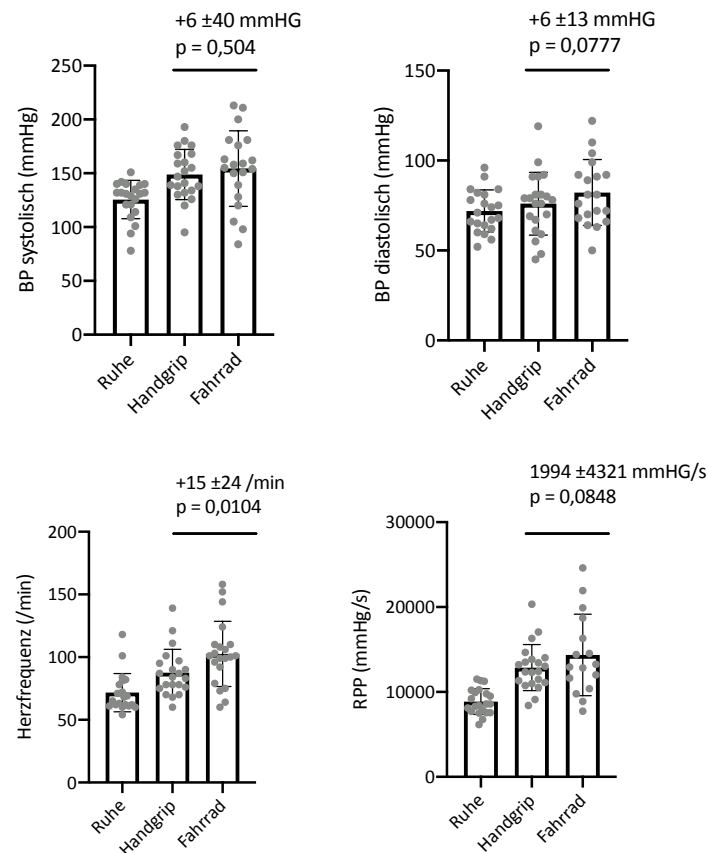


Abb. 24: Vergleich der Handgrip- und Fahrradbelastung bezogen auf die Auswirkungen auf die Hämodynamik

Diese Abbildung vergleicht die Auswirkungen der Handgrip- und Fahrradbelastung auf die Herzfrequenz, den Blutdruck und das Rate Pressure Product. Insgesamt scheinen sich die hämodynamischen Auswirkungen von Handgrip- und Fahrrad-Belastung wenig zu unterscheiden. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichungen und p-Werten.

In Abbildung 24 sind die Unterschiede der hämodynamischen Auswirkungen hinsichtlich des Blutdrucks und der Herzfrequenz bei Fahrrad- und Handgrip-Belastung dargestellt. Unter Fahrrad-Belastung lag die Herzfrequenz höher als unter Handgrip-Belastung (+15 [4 /min – 26 /min] p = 0,0104). Zwischen RPP und Blutdruck lagen keine Unterschiede zwischen Handgrip- und Fahrrad-Belastung vor (BP systolisch p = 0,504, BP diastolisch p = 0,0777, PRR p = 0,0848).

3.7.4 Vergleich der Auswirkungen der Handgrip- und Fahrrad-Belastung auf die Linksherzfunktion und -volumina

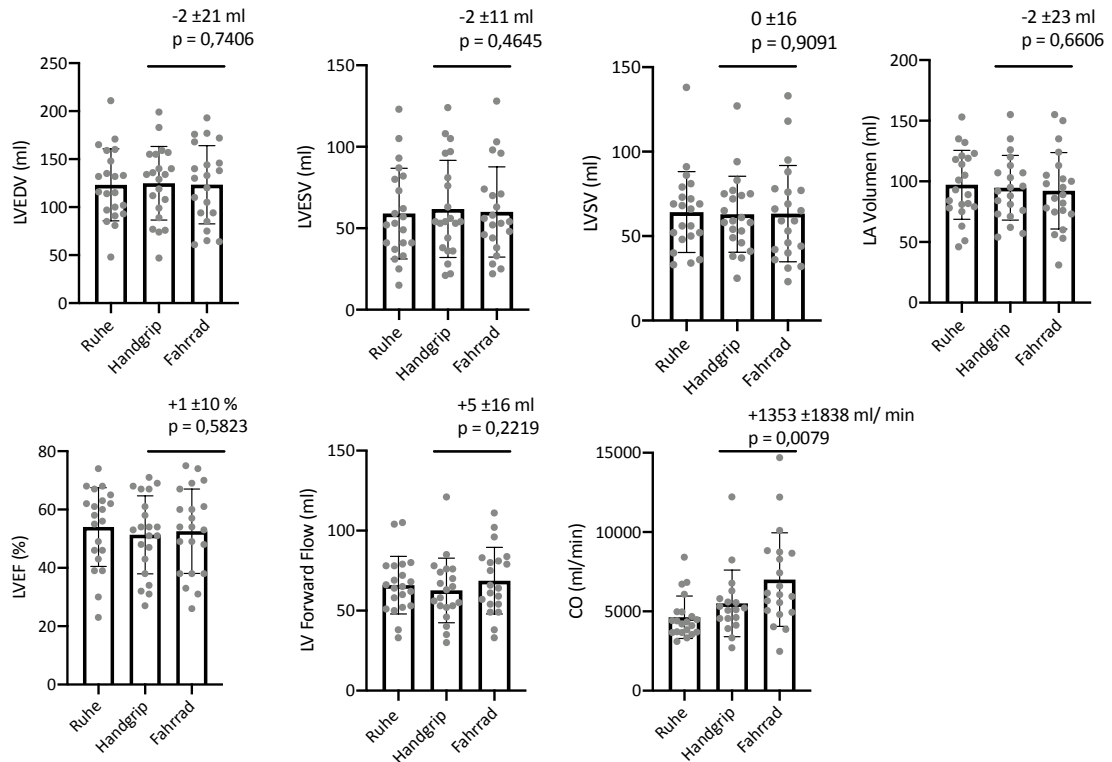


Abb. 25: Vergleich der Handgrip- und Fahrradbelastung bezogen auf die Auswirkungen auf die Linksherzfunktion

Diese Abbildung zeigt, wie ähnlich die Auswirkungen der Handgrip- und Fahrradbelastung auf das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen (LVEDV und LVESV), das linksventrikuläre Schlagvolumen, das linksatriale (LA) Volumen, die LVEF, den linksventrikulären (LV) Forward Flow und den Cardiac Output (CO) sind. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichungen und p-Werten.

In Abbildung 25 sind die Unterschiede zwischen Fahrrad- und Handgrip-Belastung bezogen auf deren Auswirkungen auf die Linksherzvolumina, -funktion und -geometrie dargestellt. Zwischen Handgrip- und Fahrrad-Belastung gab es in Bezug auf LVEDV ($p = 0,7406$), LVESV ($p = 0,4645$), LVSV ($p = 0,9091$), LVEF ($p = 0,5823$), LV Forward Flow ($p = 0,2219$) und LA Volumen ($p = 0,6606$) keine Unterschiede. Unter Fahrrad-Belastung kam es zu einem um 1353 ml/min [408 ml/min – 2299 ml/min] höheren Cardiac Output als unter Handgrip-Belastung ($p = 0,0079$).

3.7.8 Vergleich der Auswirkungen der Handgrip- und Fahrrad-Belastung auf die Mitralklappeninsuffizienz

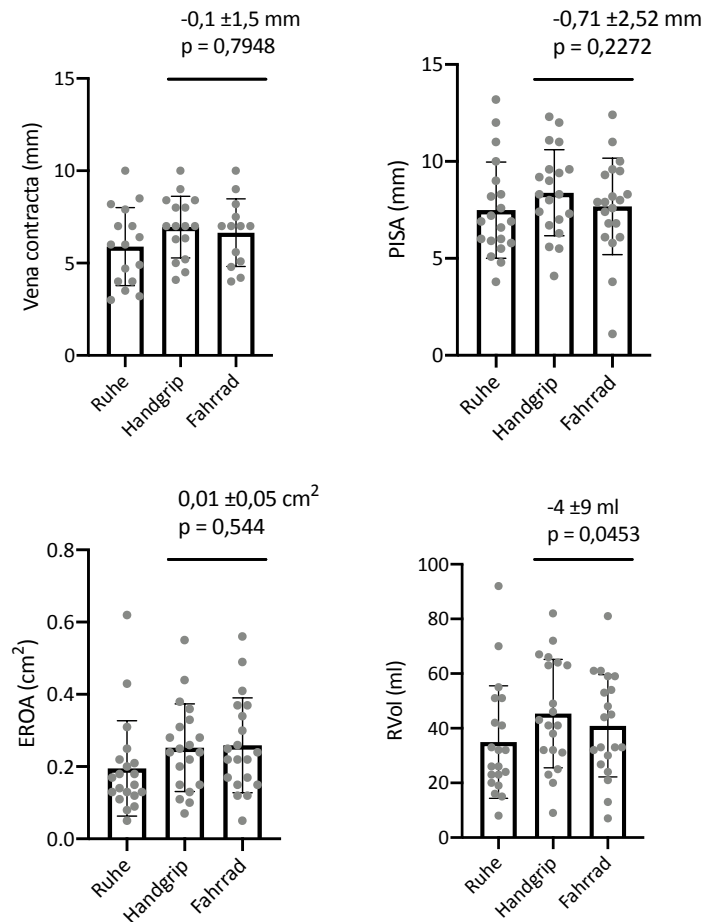


Abb. 26: Vergleich der Handgrip- und Fahrradbelastung bezogen auf die Auswirkungen auf die MI

Diese Abbildung verdeutlicht, dass es kaum Unterschiede in den Auswirkungen der Handgrip- und Fahrrad-Belastung auf die MI, gemessen an der Vena Contracta, der PISA, der EROA und dem RVol gibt. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichungen und p-Werten.

In Abbildung 28 sind die Unterschiede der Auswirkung von Fahrrad- und Handgrip-Belastung bezogen auf die Parameter VC, PISA, EROA und RVol zur Quantifizierung der MI dargestellt. Hier ergaben sich keine Unterschiede zwischen Handgrip- und Fahrrad-Belastung unter Betrachtung der VC ($p = 0,7948$), PISA ($p = 0,2272$) und EROA ($p = 0,544$). Das RVol schien unter Fahrrad-Belastung geringer zuzunehmen als unter Handgrip-Belastung (-4 ml [$-8,827$ ml – $-0,1026$ ml] $p = 0,0453$).

3.7.9 Vergleich der Auswirkungen der Handgrip- und Fahrrad-Belastung auf das rechte Herz

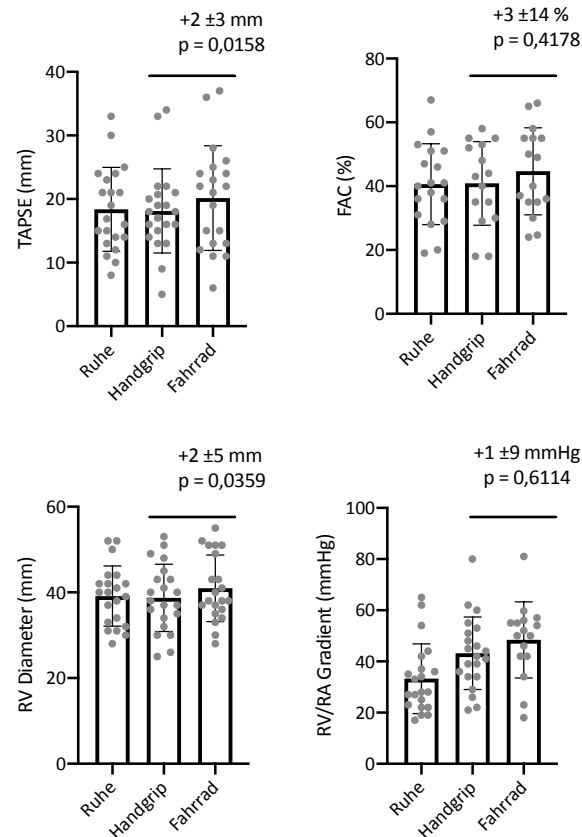


Abb. 27: Vergleich der Handgrip- und Fahrradbelastung bezogen auf die Auswirkungen auf die Rechtsherzfunktion

Diese Abbildung vergleicht die Auswirkungen der Handgrip- und Fahrradbelastung auf die Rechtsherzfunktion, gemessen an der TAPSE, FAC, dem RV Diameter, und dem RV/RA Gradienten. Erneut fällt auf, dass die Unterschiede zwischen Handgrip- und Fahrrad-Belastung nur minimal sind. Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichungen und p-Werten.

In Abbildung 27 sind die Unterschiede zwischen Handgrip- und Fahrrad-Belastung bezogen auf die Auswirkungen auf das rechte Herz dargestellt. Der RV Diameter und die TAPSE schienen unter Fahrrad-Belastung größer zu sein (RV Diameter 2 mm [$0,1 \text{ mm} - 4 \text{ mm}$], $p = 0,0359$; TAPSE 2 mm [$0,4 \text{ mm} - 3 \text{ mm}$], $p = 0,0158$). Bezogen auf den RV/RA Gradient ($p = 0,6144$) und die FAC ($p = 0,4178$) gab es keine Unterschiede zwischen Handgrip- und Fahrrad-Belastung.

3.8 Interobserver Variabilität

In der folgenden Abbildung 28 ist die Interobserver Variabilität mit Hilfe von Bland-Altman-Diagrammen dargestellt.

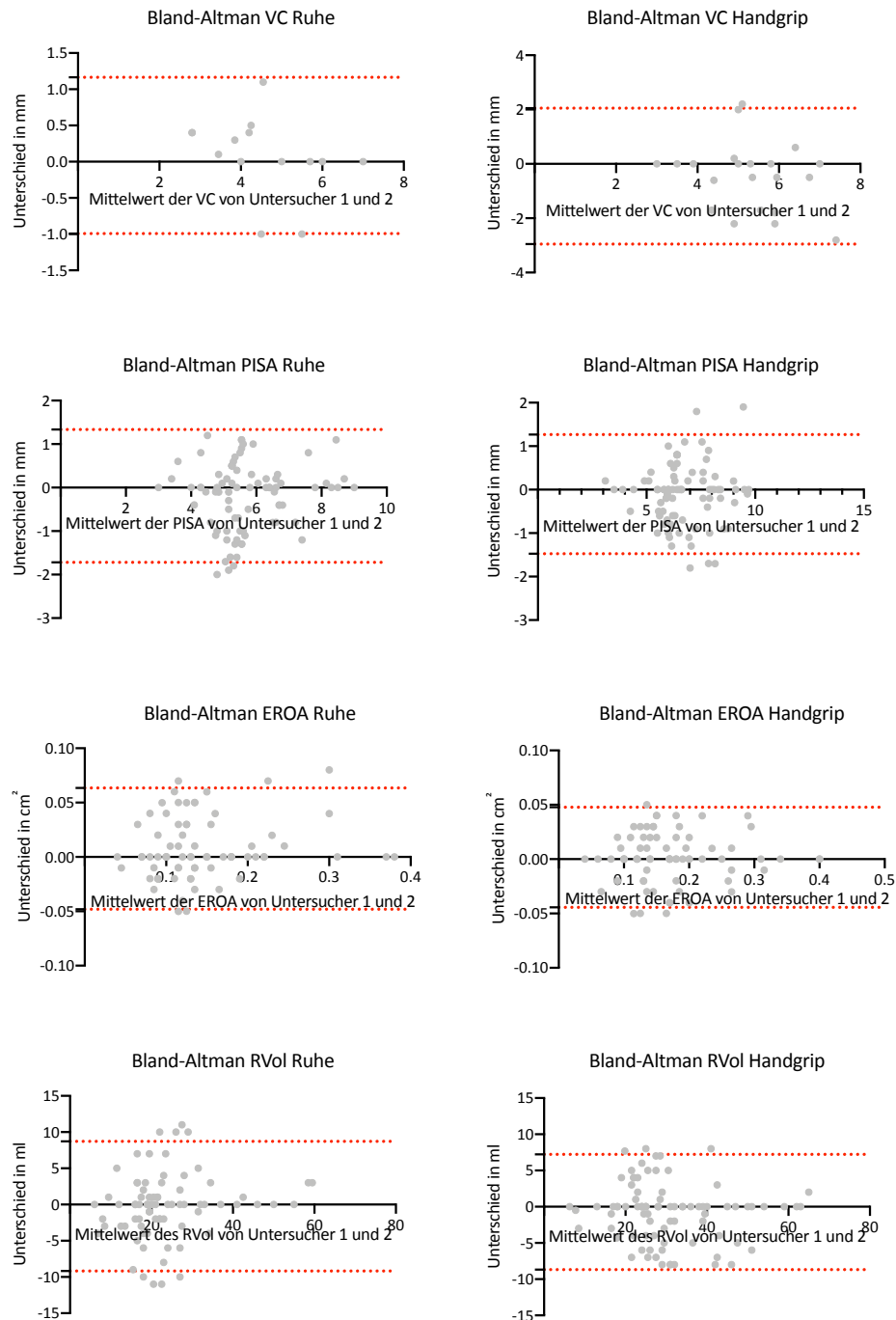


Abb. 28: Bland-Altman-Diagramme zur Interobserver Variabilität

Diese Abbildung zeigt die Bland-Altman-Diagrammen zur Quantifizierung der Interobserver Variabilität für die Parameter VC, PISA, EROA und RVol in Ruhe und unter Handgrip-Belastung. Insgesamt zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der gemessenen Werte. Die 95 % limits of agreement sind durch die rot gestrichelten Linien dargestellt.

Bei der Quantifizierung der VC in Ruhe ergab sich ein Untersucherbias von $0,09 \pm 0,55$ mm, unter Belastung ein Unterschied von $-0,5 \pm 1,3$ mm. Bei der Quantifizierung der PISA lag dieser Untersucherbias bei $-0,19 \pm 0,78$ mm in Ruhe und bei $-0,1 \pm 0,69$ mm unter Handgrip-Belastung. Bei der Quantifizierung der EROA betrug der Untersucherbias in Ruhe $0,008 \pm 0,03$ cm² und $0,002 \pm 0,02$ cm² unter Handgrip-Belastung. Bei der Quantifizierung des RVol lag der Untersucherbias in Ruhe bei $-0,23 \pm 4,6$ ml und unter Belastung bei $-0,73 \pm 4,1$ ml.

3.9 Prognostische Bedeutung einer dynamischen Mitralklappeninsuffizienz

3.9.1 Allgemeine Follow-up Daten

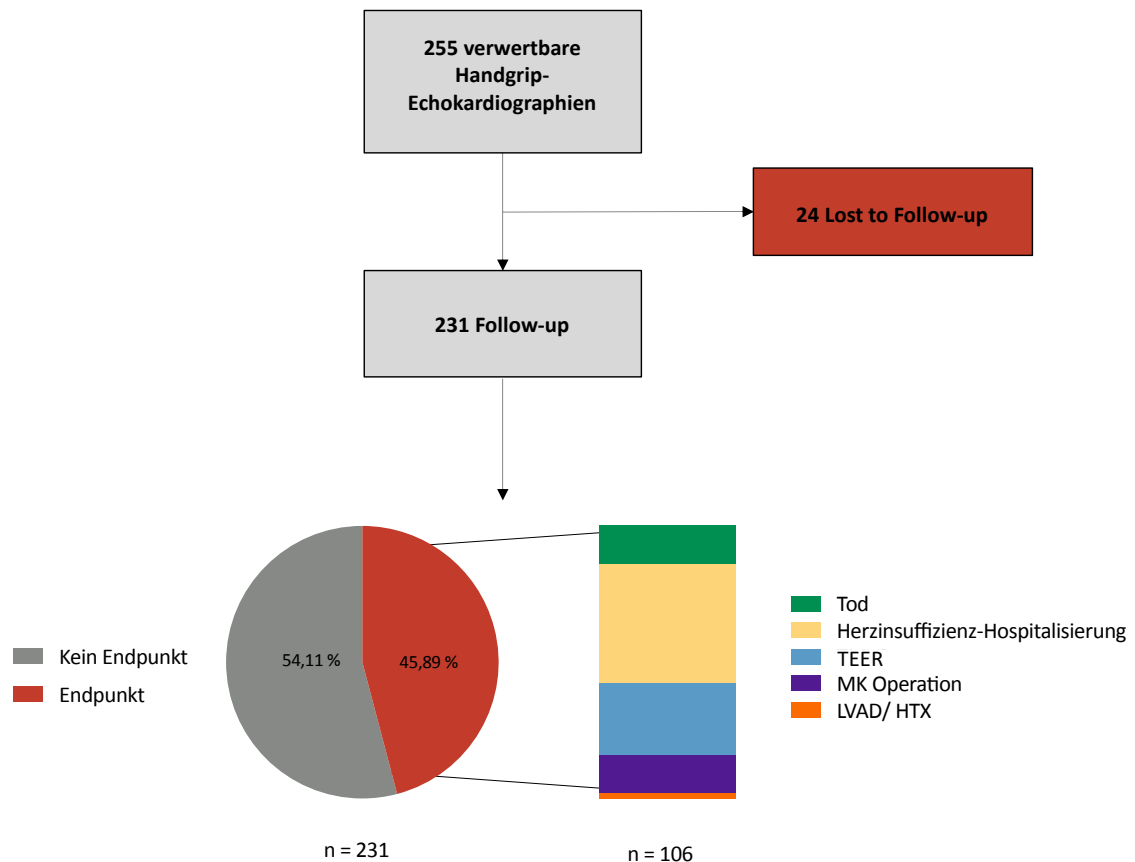


Abb. 29: Übersicht über den Studienablauf und die Follow-up Ergebnisse

Diese Abbildung bietet eine Übersicht über den Studienablauf und dem Follow-up. Im Follow-up Zeitraum wurde der Tod jeglicher Ursache, die Herzinsuffizienz Hospitalisierung, die Mitralklappen TEER, die Mitralklappen-Operation und die LVAD-Implantation/Herztransplantation untersucht.

Abbildung 29 fasst den Studienablauf inklusive der Follow-up Ergebnisse zusammen. Insgesamt lag ein vollständiges *Follow-up* bei 231 Patienten (91%) nach einem Zeitraum von 275 ± 103 Tagen vor. Als Endpunkte dienten eine Mortalität jeglicher Ursache, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, TEER, MK-Operation, LVAD und HTX/ LVAD. Dabei ergab sich die in Abbildung 31 gezeigte Häufigkeitsverteilung. Insgesamt 106 Patienten (45,89 %) hatten einen Endpunkt erreicht. Darunter waren 15 Patienten (14,15 %) die verstarben, 46 Patienten (43,39 %) die wegen ihrer Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, 27 Patienten (26,42 %) die eine TEER bekamen, 15 Patienten (14,15 %) bei denen eine MK-

Operation durchgeführt wurde und zwei Patienten (1,89 %) wurden herztransplantiert. Kein Patient wurde mit einem LVAD versorgt.

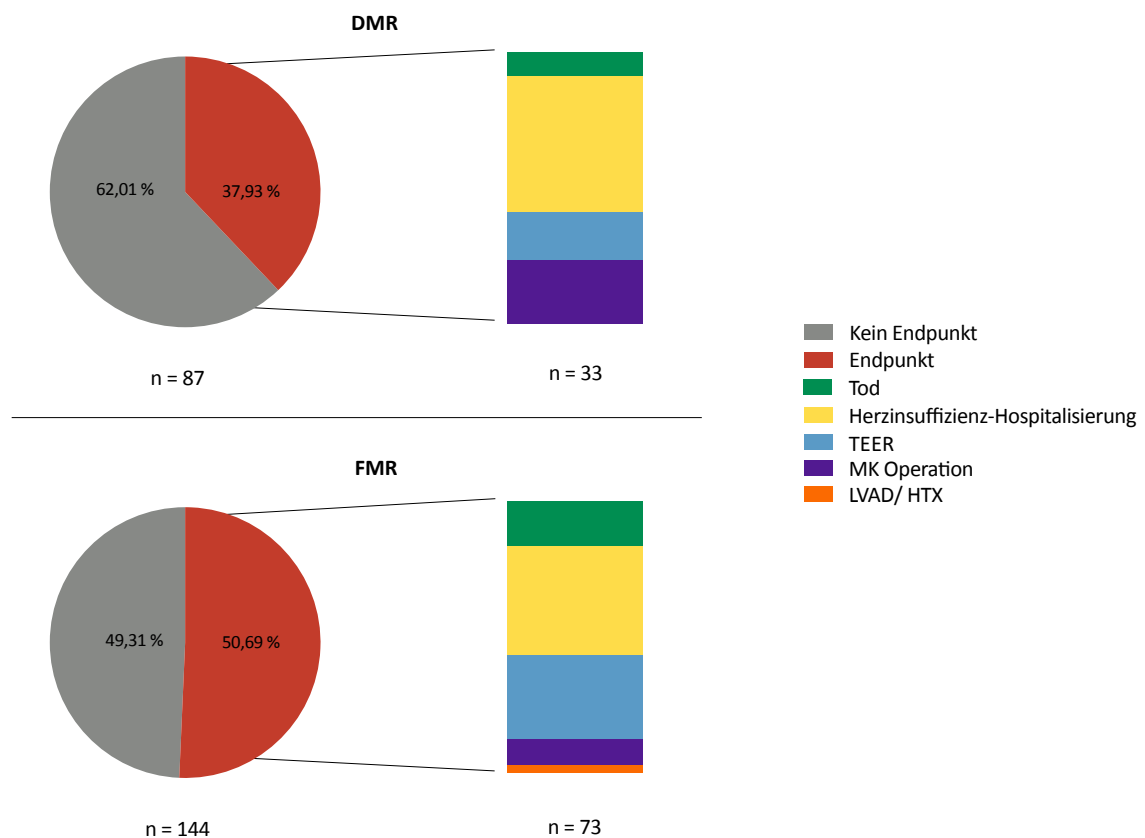


Abb. 30: Verteilung der Endpunkte unter DMR und FMR Patienten

Die Kreis- und Balkendiagramme zeigen die Häufigkeitsverteilung der oben aufgeführten Endpunkte bei DMR und FMR Patienten.

Wie in Abbildung 30 zu erkennen ist, erreichten 33 Patienten (37,93 %) mit einer DMR einen der Endpunkte. Darunter waren drei Patienten (8,82 %) die verstarben, 17 Patienten (50 %) die aufgrund von Herzinsuffizienz-Symptomen hospitalisiert wurden, sechs Patienten (17,65 %) die eine TEER erhielten und 8 Patienten (23,53 %) bei denen eine operative Mitralklappenversorgung durchgeführt wurde.

Unter den Patienten mit einer FMR (siehe Abbildung 32) erreichten 73 Personen (50,69 %) einen der Endpunkte. Darunter waren zwölf Patienten (16,67 %) die verstarben, 29 Patienten (40,28 %) die wegen ihrer Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, 22 Patienten (30,56 %) die eine TEER erhielten, sieben Patienten (9,72 %) bei denen eine Mitralklappen-Operation durchgeführt wurde und zwei

Patienten (2,78 %), die transplantiert wurden. Kein Patient wurde mit einem LVAD versorgt.

In den folgenden Analysen wurden die verschiedenen Endpunkte teilweise zu einem kombinierten Endpunkt zusammengefasst.

3.9.2 Einfluss der Dynamik der Mitralklappeninsuffizienz auf das endpunktfreie Überleben

Um zu untersuchen, ob die eine Dynamik der MI unter Handgrip-Belastung einen Unterschied für das endpunktfreie Überleben von Patienten mit MI darstellt, nahmen wir Kaplan-Meier Analysen vor. Dabei betrachteten wir jeweils DMR und FMR Patienten getrennt voneinander und unterschiedliche Definitionen der dynamischen MI (RVol und EROA Dynamik) in beiden Gruppen. Zunächst wurde die Dynamik anhand des RVol beurteilt: eine fixierte MI war definiert als Dynamik des RVol um ≤ 15 ml, die dynamische MI als Dynamik des RVol > 15 ml. Die zweite Definition war die Definition anhand der Zunahme der EROA: eine fixierte MI war definiert als EROA Dynamik $< 0,1 \text{ cm}^2$, die dynamische MI als Zunahme der EROA um $\geq 0,1 \text{ cm}^2$. Erst erfolgt die Ergebnisdarstellung für die DMR Patienten, dann für die FMR Patienten.

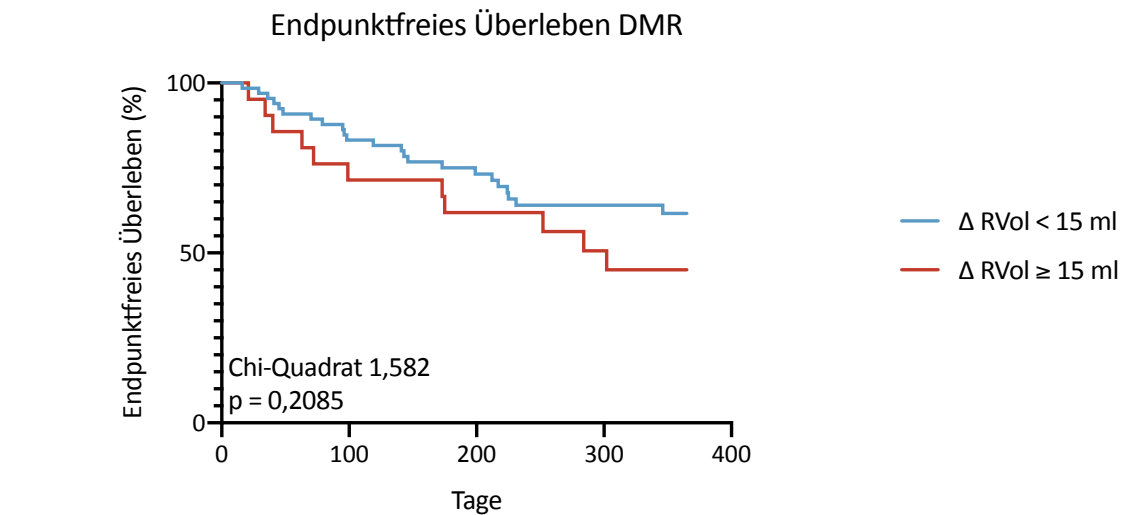


Abb. 31: Kaplan-Meier Kurve zum endpunktfreien Überleben bei DMR Patienten mit und ohne RVol Dynamik

Die Kaplan-Meier Kurven vergleichen das endpunktfreie Überleben von DMR Patienten mit und ohne RVol Dynamik von $\geq 15 \text{ ml}$ unter Handgrip Belastung. Es zeigte sich kein relevanter Unterschied im Überleben der einzelnen Gruppen.

In der Gruppe der DMR Patienten lag kein Unterschied im endpunktfreien Überleben bei Patienten mit einer dynamischen oder fixierten DMR, gemessen am RVol (Chi-Quadrat 1,582, p = 0,2085) vor (siehe Abbildung 31).

Eine Analyse der einzelnen Endpunkte ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Überleben bei den Patienten mit einer DMR gemessen am RVol (Tabelle 15).

Endpunkt	Häufigkeit bei Δ RVol ≥ 15 ml (n = 21)	Häufigkeit bei Δ RVol < 15 ml (n = 66)	Chi Quadrat	p	HR [KI]
Kombinierter Endpunkt	52,38 % (11)	33,33% (22)	1,582	0,2085	1,579 [0,713-3,499]
Mortalität	0,00 % (0)	4,55 % (3)	1,061	0,3029	0,258 [0,020-3,397]
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	28,57 % (6)	18,18 % (12)	0,7635	0,3822	1,542 [0,527-4,517]
TEER	23,81 % (5)	6,06 % (4)	2,44	0,1183	2,319 [0,616-8,738]
MK-OP	9,52 % (2)	13,64 % (9)	0,3345	0,5630	0,639 [0,166-2,465]
MK-OP/ TEER	33,33 % (7)	19,69 % (13)	1,315	0,2514	1,698 [0,609-4,733]
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,0000	> 0,999	-----

Tabelle 15: Häufigkeiten der erreichten Endpunkte und Ergebnisse der Überlebensanalyse bei DMR Patienten mit und ohne RVol Dynamik

Diese Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten, mit denen der kombinierte und die einzelnen Endpunkte von DMR Patienten mit und ohne dynamische MI erreicht wurden. Die dynamische MI wurde definiert als Dynamik des RVol um ≥ 15 ml. Außerdem zeigt die Tabelle die Ergebnisse der Überlebensanalyse der DMR Patienten.

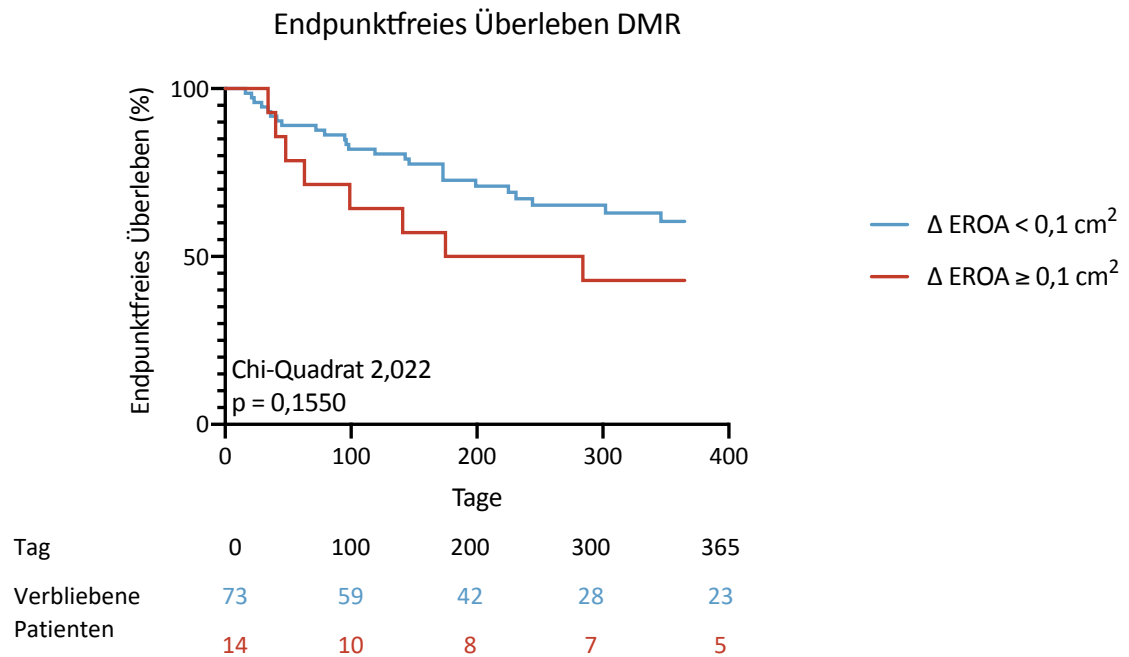


Abb. 32 Kaplan-Meier Kurve zum endpunktfreien Überleben bei DMR Patienten mit und ohne EROA Dynamik

Die Kaplan-Meier Kurven vergleichen das endpunktfreie Überleben von DMR Patienten mit und ohne EROA Dynamik von $\geq 0,1 \text{ cm}^2$ unter Handgrip Belastung. Hier fällt ebenfalls auf, dass es keinen relevanten Unterschied im Überleben beider Gruppen gab.

Betrachtete man die Definition der dynamischen MI anhand der Zunahme der EROA um $< 0,1 \text{ cm}^2$ oder $\geq 0,1 \text{ cm}^2$, so zeigte sich ebenfalls kein Unterschied im endpunktfreien Überleben der Patienten (Chi Quadrat 2,022, p = 0,1550, HR 0,567 [0,219 – 1,460] (Abbildung 32).

Eine Analyse der einzelnen Endpunkte ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Überleben bei den Patienten mit einer DMR (Tabelle 16).

Endpunkt	Häufigkeit bei Δ EROA $\geq 0,1 \text{ cm}^2$ (n = 14)	Häufigkeit bei Δ EROA < $0,1 \text{ cm}^2$ (n = 73)	Chi Quadrat	p	HR [KI]
Kombinierter Endpunkt	57,14 % (8)	34,25 % (25)	2,022	0,1550	0,567 [0,219-1,460]
Mortalität	0,00 % (0)	3,11 % (3)	0,5484	0,4590	-----
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	35,71 % (5)	17,81 % (13)	2,081	0,149	2,098 [0,585-7,522]
TEER	14,29 % (2)	9,59 % (7)	0,2528	0,6151	1,491 [0,252-8,830]
MK-OP	21,43 % (3)	10,96 (8)	1,119	0,2902	2,015 [0,397-10,23]
MK-OP/ TEER	28,57 % (5)	9,59 % (7)	1,069	0,3011	1,686 [0,519-5,472]
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,000	>0,9999	-----

Tabelle 16 Häufigkeiten der erreichten Endpunkte und Ergebnisse der Überlebensanalyse bei DMR Patienten mit und ohne EROA Dynamik

Diese Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten, mit denen der kombinierte - und die einzelnen Endpunkte von DMR Patienten mit und ohne dynamische MI erreicht wurden. Die dynamische MI wurde definiert als Dynamik der EROA um $\geq 0,1 \text{ cm}^2$. Außerdem zeigt die Abbildung die Ergebnisse der Überlebensanalyse der DMR Patienten.

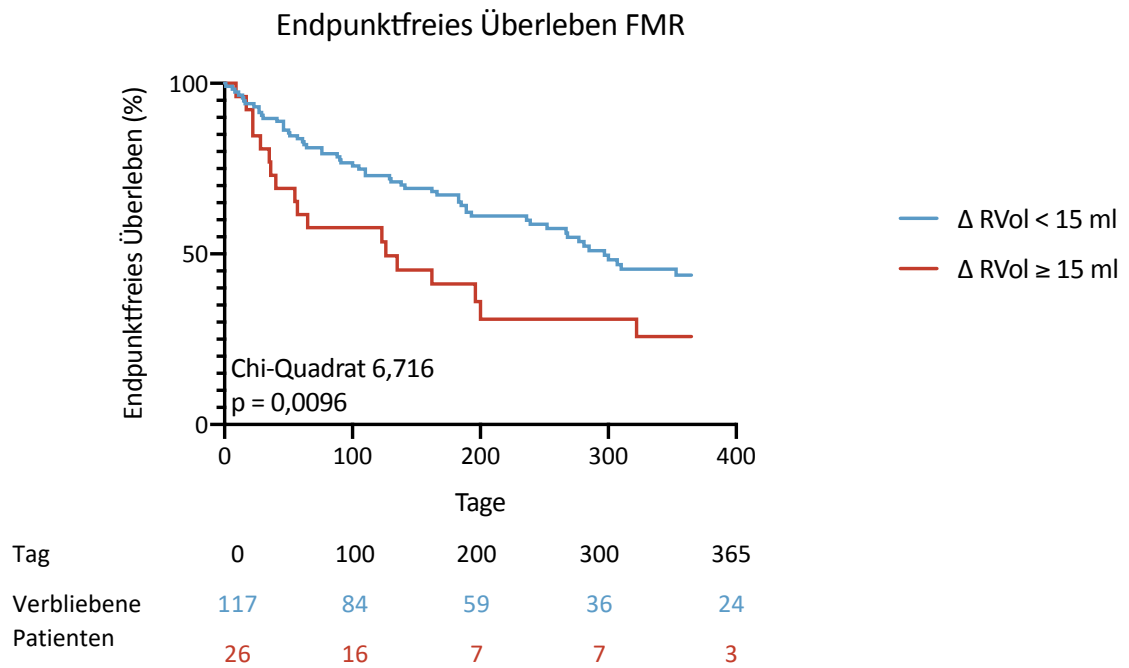


Abb. 33 Kaplan-Meier Kurve zum endpunktfreien Überleben bei FMR Patienten mit und ohne RVol Dynamik

Die Kaplan-Meier Kurven vergleichen das endpunktfreie Überleben von FMR Patienten mit und ohne RVol Dynamik von ≥ 15 ml unter Handgrip Belastung. Hierbei fällt auf, dass die Patienten mit einer dynamischen MI ein kürzeres endpunktfreies Überleben aufwiesen.

In der Gruppe der FMR Patienten zeigte sich ein anderes Bild. Bei den Patienten mit einer fixierten FMR zeigte sich ein medianes endpunktfreies Überleben von 297 Tagen im Vergleich zu 126 Tagen bei Patienten mit einer dynamischen MI, gemessen am RVol (Chi Quadrat 6,716, p = 0,0096, HR 1,882, [0,9868 – 3,588]) (siehe Abbildung 33).

Bei den Patienten mit einer dynamischen FMR, gemessen am RVol, zeigte sich ein kürzeres interventionsfreies (MKR oder TEER) Überleben als bei Patienten mit fixierter MI (Chi-Quadrat 17,26, $p = <0,0001$), HR 3,619 [1,495 – 8,761]. Die einzelne Analyse der weiteren Endpunkte ergab bei den FMR Patienten keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 17).

Endpunkt	Häufigkeit bei Δ RVol ≥ 15 ml (n = 26)	Häufigkeit bei Δ RVol < 15 ml (n = 118)	Chi Quadrat	p	HR [KI]
Kombinierter Endpunkt	69,23% (18)	45,76 % (54)	6,716	0,0096	1,882 [0,987-3,588]
Mortalität	11,54 % (3)	7,63 % (9)	0,5561	0,4558	1,636 [0,362-7,395]
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	23,08% (6)	23,73 % (28)	0,0002	0,9917	0,996 [0,413-2,0]
TEER	38,46 % (10)	16,10 % (19)	7,435	0,0064	2,771 [1,026-7,486]
MK-OP	19,23 % (5)	3,39 % (4)	8,254	0,0041	5,533 [1,026-29,84]
MK-OP/ TEER	53,85 % (14)	18,64 % (22)	17,26	<0,0001	3,619 [2,695-15,83]
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	1,69 % (2)	0,4603	0,4975	-----

Tabelle 17: Häufigkeiten der erreichten Endpunkte und Ergebnisse der Überlebensanalyse bei FMR Patienten mit und ohne RVol Dynamik

Diese Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten, mit denen der kombinierte - und die einzelnen Endpunkte von FMR Patienten mit und ohne dynamische MI erreicht wurden. Die dynamische MI wurde definiert als Dynamik des RVol um ≥ 15 ml. Außerdem zeigt die Tabelle die Ergebnisse der Überlebensanalyse der FMR Patienten.

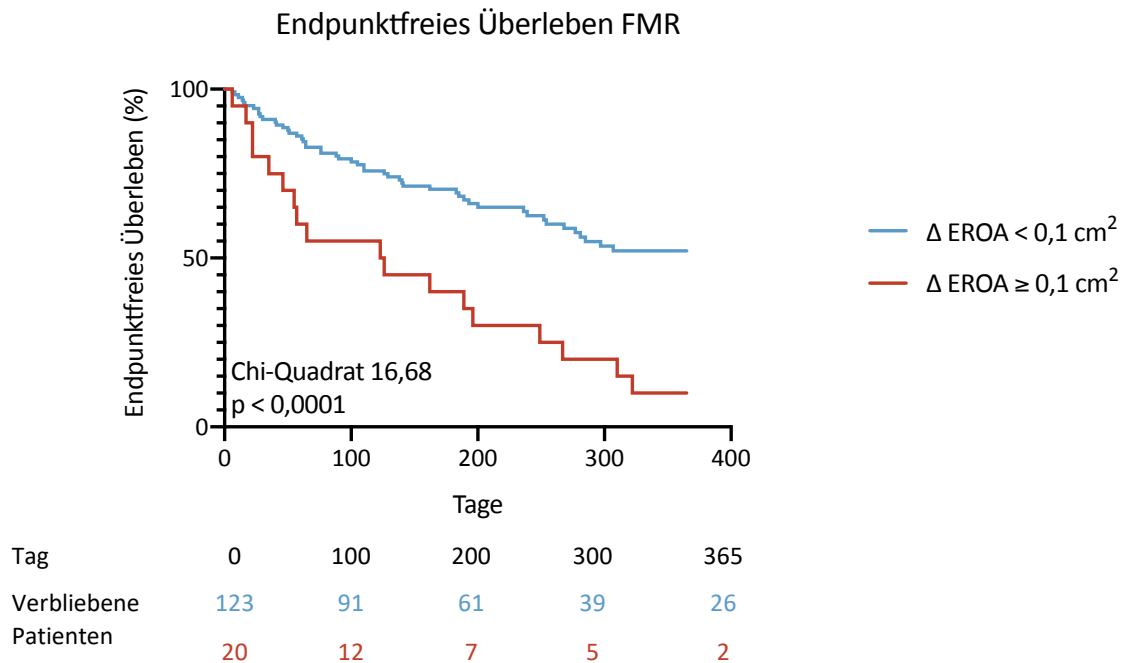


Abb. 34 Kaplan-Meier Kurven zum endpunktfreien Überleben bei FMR Patienten mit und ohne EROA Dynamik

Die Kaplan-Meier Kurven vergleichen das endpunktfreie Überleben von FMR Patienten mit und ohne EROA Dynamik von $\geq 0,1 \text{ cm}^2$ unter Handgrip Belastung. Auch nach dieser Definition kam es zu einem relevant kürzeren, endpunktfreien Überleben.

Betrachtete man die Definition einer fixierten MI als EROA Dynamik $< 0,1 \text{ cm}^2$ und einer dynamischen MI als EROA Dynamik $\geq 0,1 \text{ cm}^2$ so zeigte sich, dass FMR Patienten mit einer dynamischen MI ein kürzeres endpunktfreies Überleben als diejenigen mit fixierter MI (Zunahme der EROA $< 0,1 \text{ cm}^2$) hatten (Abbildung 34).

Dies zeigt sich bei der Betrachtung des kombinierten Endpunktes und der einzelnen Endpunkte Mortalität, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, TEER und MK-OP. Die Überlebenskurven, HR und Chi-Quadrat Tests können der Abbildung 35 und Tabelle 18 entnommen werden.

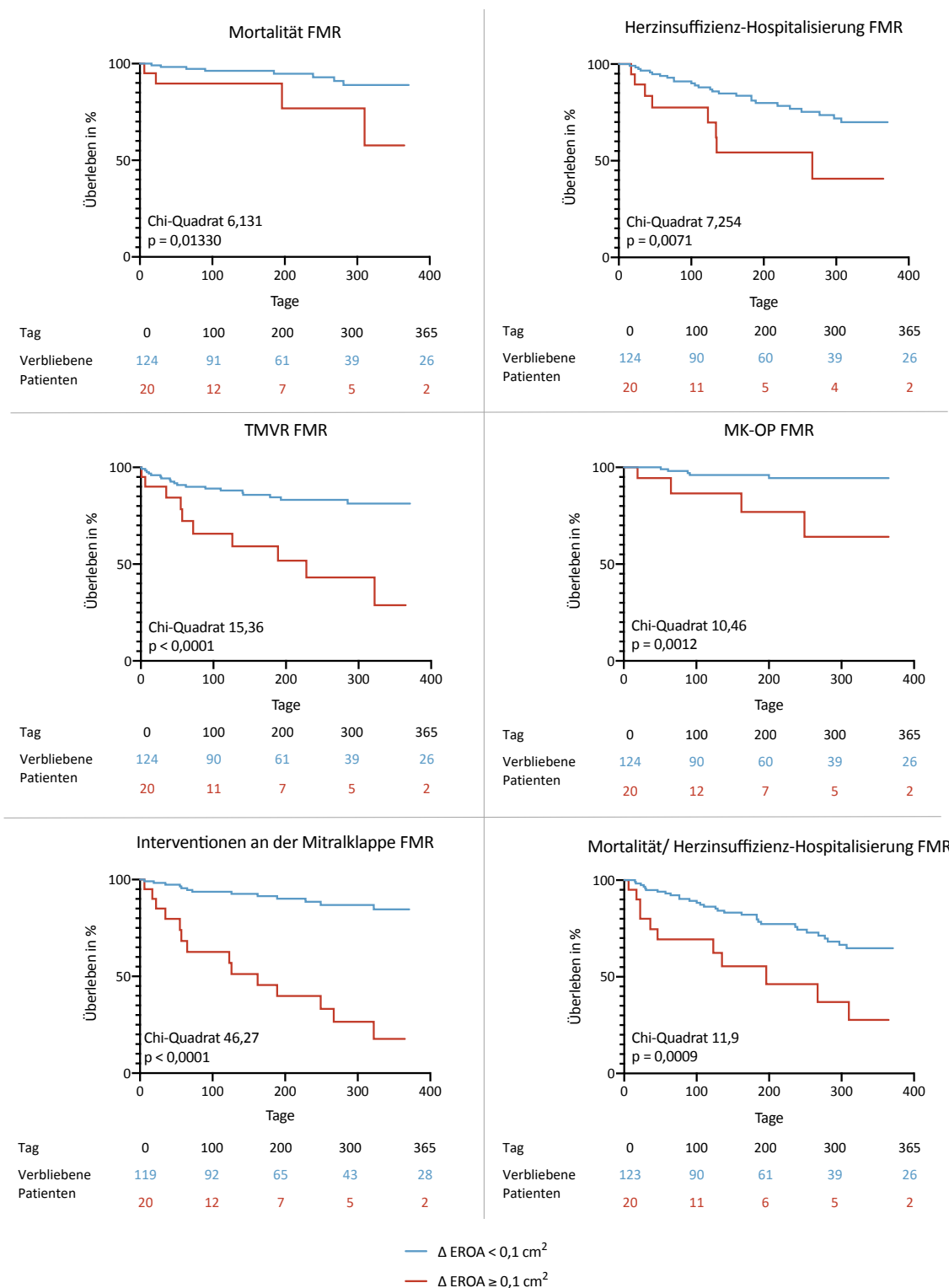


Abb. 35: Kaplan-Meier Kurven zu einzelnen Endpunkten bei FMR Patienten mit und ohne EROA Dynamik

Diese Kaplan-Meier Kurven vergleichen Mortalität jeglicher Ursache, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, TEER, Mitralklappen- Operationen, Interventionen an der Mitralklappe und Left Ventricular Assist Devices oder Herztransplantationen bei FMR Patienten mit und ohne EROA Dynamik von $\leq 0,1 \text{ cm}^2$. Hierbei zeigte sich für jeden Endpunkt ein kürzeres endpunktfreies Überleben für Patienten mit einer EROA Dynamik $\geq 0,1 \text{ cm}^2$.

Endpunkt	Häufigkeit bei Δ EROA $\geq 0,1 \text{ cm}^2$ (n = 20)	Häufigkeit bei Δ EROA < 0,1 cm^2 (n = 124)	Chi Quadrat	p	HR
Kombinierter Endpunkt	90 % (18)	43,55 % (54)	16,68	<0,0001	2,910 [1,362-6,217]
Mortalität	20 % (4)	6,45 % (8)	6,131	0,0133	4,043 [0,663-60,32]
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	40 % (8)	20,97 % (26)	7,254	0,0071	2,824 [0,913-8,736]
Mortalität/ Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	55 % (11)	25 % (31)	11,9	0,0009	3,039 [1,129-8,127]
TEER	50 % (10)	15,32 % (19)	15,36	<0,0001	4,093 [1,302-12,87]
MK-OP	20 % (4)	4,03 % (5)	10,46	0,0012	6,551 [0,804-53,38]
MK-OP/ TEER	70 % (14)	10,48 % (13)	46,27	< 0,0001	8,669 [2,603-28,88]
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	1,61 % (2)	0,2680	0,6047	-----

Tabelle 18: Häufigkeiten der erreichten Endpunkte und Ergebnisse der Überlebensanalyse bei FMR Patienten mit und ohne EROA Dynamik

Diese Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten, mit denen der kombinierte - und die einzelnen Endpunkte von FMR Patienten mit und ohne dynamische MI erreicht wurden. Die dynamische MI wurde definiert als Dynamik der EROA um $\geq 0,1 \text{ cm}^2$. Außerdem zeigt sie die Ergebnisse der Überlebensanalyse der FMR Patienten.

Zusammengefasst konnten wir im Rahmen des *follow-ups* zeigen, dass eine Dynamik der MI bei DMR Patienten keine Auswirkungen auf das endpunktfreie Überleben hatte. Bei FMR Patienten zeigten wir, dass eine Zunahme der EROA unter Handgrip-Belastung bei Patienten mit einer FMR zu einer erhöhten Mortalität, einer erhöhten Rate an Herzinsuffizienz-Hospitalisierung und erhöhten Rate an Interventionen an der Mitralklappe führte.

3.9.3 Einfluss der EROA und des RVol in Ruhe und unter Handgrip-Belastung auf das endpunktfreie Überleben

Um herauszufinden, ob das Ausmaß der MI in Ruhe und unter Belastung einen Einfluss auf das endpunktfreie Überleben hatte, wurden die DMR und FMR Patienten getrennt voneinander in vier Quartile der jeweiligen Ruhe und Handgrip-Belastung bezüglich EROA und RVol aufgeteilt. Dies ergab die in Abbildung 36 und Abbildung 37 dargestellten Kurven und Tabellen 19 und 20.

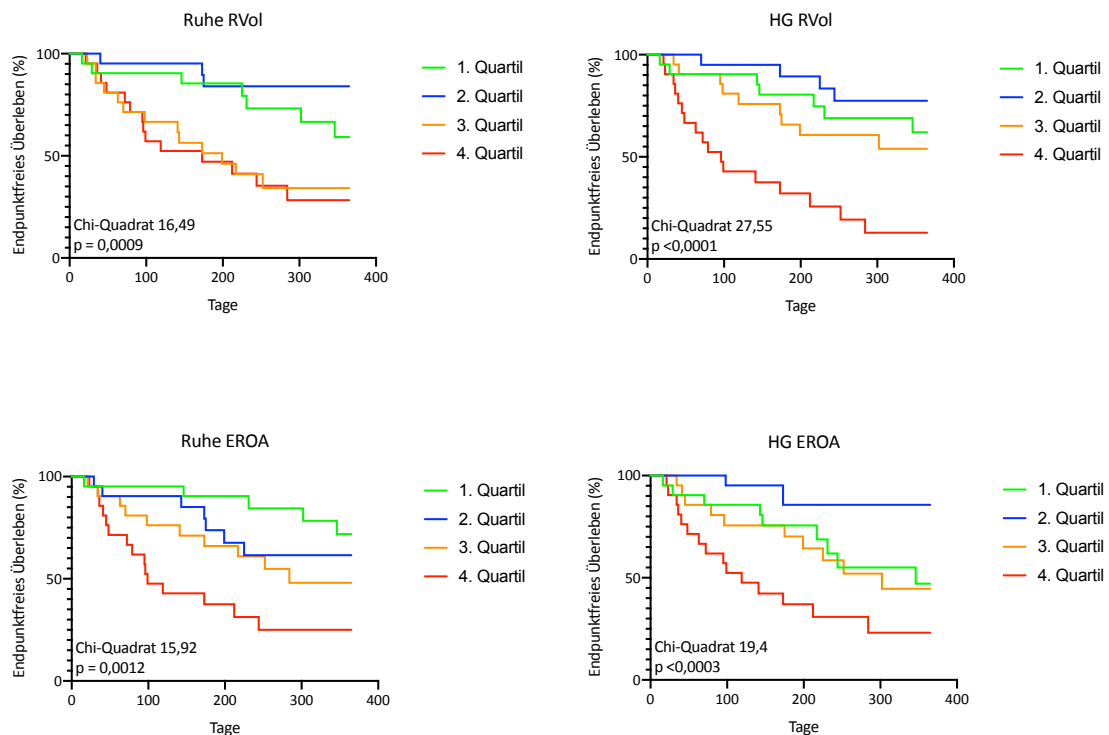


Abb. 36: Kaplan-Meier Kurven zum endpunktfreien Überleben nach Schweregrad der MI in Ruhe und unter Handgrip-Belastung bei DMR Patienten

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen das endpunktfreie Überleben von Patienten nach Schweregrad der DMR in Ruhe und unter Handgrip-Belastung. Dabei wurde die Patientenkohorte jeweils in Ruhe und unter Handgrip-Belastung nach den erhobenen EROA und RVol Werten in Quartile unterteilt, um zu schauen, ob Patienten mit hochgradigerer MI ein kürzeres endpunktfreies Überleben vorweisen. Hierbei zeigte sich ein kürzeres endpunktfreies Überleben, je schwergradiger die MI in Ruhe oder unter Belastung war.

Endpunkt	1. Quartil (n = 21)	2. Quartil (n = 21)	3. Quartil (n = 21)	4. Quartil (n = 21)
RVol Ruhe				
Ruhe RVol Messwerte	6 - 15 ml	16 - 22 ml	22 - 37 ml	38 - 92 ml
Kombinierter Endpunkt	33,33 % (7)	9,52 % (2)	52,38 % (11)	61,90 % (13)
Mortalität	4,76 % (1)	0,00 % (0)	9,52 % (2)	0,00 % (0)
Herzinsuffizienz- Hospitalisierung	33,33 % (7)	4,76 % (1)	19,05 % (4)	28,57 % (6)
TEER	4,76 % (1)	4,76 % (1)	9,52 % (2)	23,81 % (5)
MK-OP	0,00 % (0)	0,00 % (0)	19,05 % (4)	33,33 % (7)
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)
p Kurvenvergleich	0,001			
RVol HG				
HG RVol Messwerte	5 - 20 ml	20 - 31 ml	31 - 45 ml	45 - 102 ml
Kombinierter Endpunkt	28,57 % (6)	14,29 % (3)	47,62 % (10)	80,95 % (17)
Mortalität	4,76 % (1)	0,00 % (0)	9,52 % (2)	28,57 % (6)
Herzinsuffizienz- Hospitalisierung	28,57 % (6)	9,52 % (2)	19,05 % (4)	28,57 % (6)
TEER	4,76 % (1)	4,76 % (1)	4,76 % (1)	28,57 % (6)
MK-OP	0,00 % (0)	0,00 % (0)	23,81 % (5)	0,00 % (0)
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)
p Kurvenvergleich	< 0,001			
EROA Ruhe				
Ruhe EROA Messwerte	0,03 - 0,09 cm ²	0,09 - 0,13 cm ²	0,13 - 0,22 cm ²	0,2 - 0,62 cm ²
Kombinierter Endpunkt	19,05 % (4)	38,10 % (8)	28,57 % (6)	71,43 % (15)
Mortalität	4,76 % (1)	4,76 % (1)	0,00 % (0)	4,76 % (1)
Herzinsuffizienz- Hospitalisierung	19,05 % (4)	23,81 % (5)	19,05 % (4)	23,81 % (5)
TEER	19,05 % (4)	9,52 % (2)	4,76 % (1)	23,81 % (5)
MK-OP	4,76 % (1)	0,00 % (0)	9,52 % (2)	42,86 % (9)
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)
p Kurvenvergleich	0,001			
EROA HG				
HG EROA Messwerte	0,05 - 0,1 cm ²	0,11 - 0,17 cm ²	0,17 - 0,26 cm ²	0,26 - 0,55 cm ²
Kombinierter Endpunkt	33,33 % (7)	19,05 % (4)	42,86 % (9)	61,90 % (13)
Mortalität	4,76 % (1)	0,00 % (0)	9,52 % (2)	0,00 % (0)
Herzinsuffizienz- Hospitalisierung	33,33 % (7)	9,52 % (2)	19,05 % (4)	23,81 % (5)
TEER	4,76 % (1)	4,76 % (1)	9,52 % (2)	23,81 % (5)
MK-OP	0,00 % (0)	4,76 % (1)	19,05 % (4)	28,57 % (6)
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)
p Kurvenvergleich	0,001			

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Endpunkte unter DMR Patienten nach Schwere der MI in Ruhe und unter Belastung

Diese Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Endpunkte der DMR Patienten aufgeteilt in Quartile in absoluten und relativen Häufigkeiten. Dabei wurde die Patientenkohorte jeweils in Ruhe und unter Handgrip-Belastung nach den erhobenen EROA und RVol Werten in Quartile unterteilt, um zu schauen, ob Patienten mit einer jeweils höheren MI die einzelnen Endpunkte häufiger erreichen.

Die Patienten mit einer DMR und einem größeren RVol (3. Quartil und 4. Quartil) in Ruhe und unter Handgrip-Belastung wiesen ein kürzeres endpunktfreies Überleben auf als die DMR Patienten mit einem geringerem RVol (1. Quartil und 2. Quartil). In Ruhe erfuhren in diesem Sinne 52,38 % der Patienten im 3. Quartil und 61,90 % der Patienten im 4. Quartil im *Follow-up* Zeitraum einen Endpunkt. Unter Belastung waren dies 47,62 % der Patienten im 3. Quartil und 80,95 % der Patienten im 4. Quartil. Die Patienten aus den ersten beiden Quartilen (sowohl in Ruhe als auch unter Belastung) wiesen ein deutlich besseres endpunktfreies Überleben auf (Ruheuntersuchung: kombinierter Endpunkt 1. Quartil 33,3 %; 2. Quartil 9,52 %; Belastungsuntersuchung: kombinierter Endpunkt 1. Quartil 28,57 %; 2. Quartil 14,29 %). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der Beurteilung der EROA in Ruhe und unter Belastung (siehe Abbildung 36 und Tabelle 19). Der Schweregrad der MI unter Handgrip Belastung weist eine bessere Trennschärfe im Hinblick auf die Prognose eines ungünstigeren klinischen Outcomes auf (bemessen am endpunktfreien Überleben) als der Schweregrad der MI in Ruhe. Dies zeigt sich sowohl wenn man das RVol (Chi-Quadrat Ruhe vs. Handgrip: 16,49 ($p = 0,009$) vs. 27,55 ($p < 0,001$)), als auch die EROA (Chi-Quadrat Ruhe vs. Handgrip: 15,92 ($p = 0,001$) vs. 19,4 ($p < 0,001$)) als echokardiographischen Parameter heranzieht.

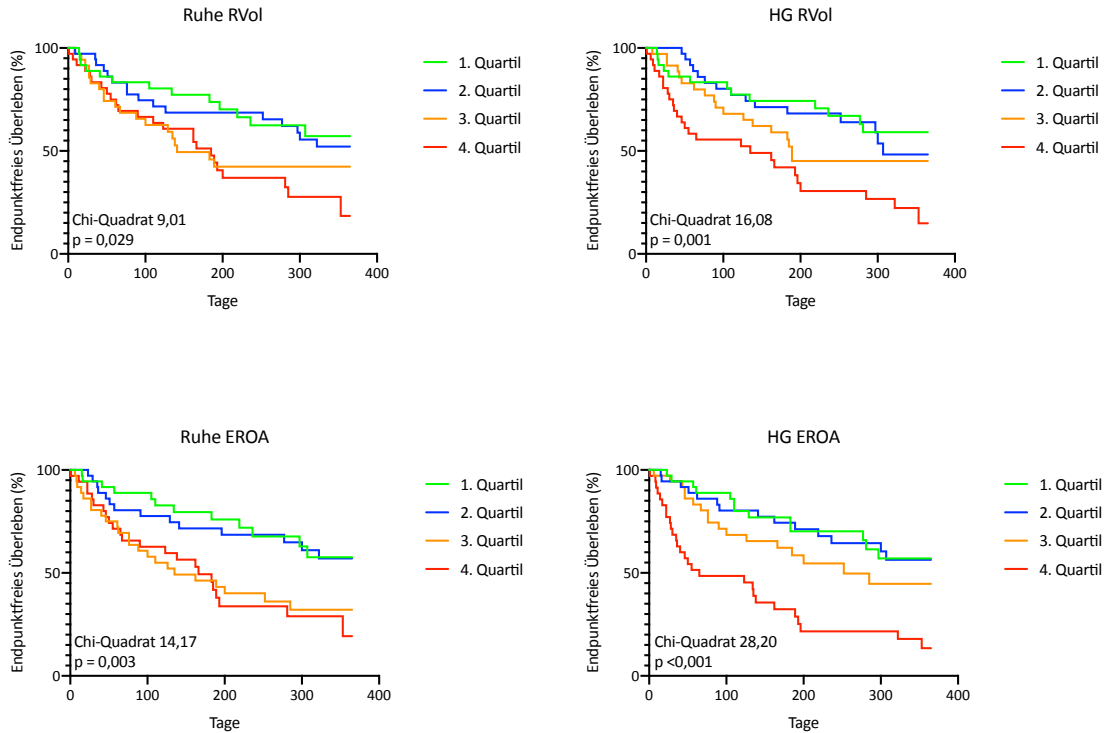


Abb. 37: Kaplan-Meier Kurven zum endpunktfreien Überleben nach Schweregrad der MI in Ruhe und unter Handgrip-Belastung bei FMR Patienten

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen das endpunktfreie Überleben von Patienten nach Schweregrad der FMR in Ruhe und unter Handgrip-Belastung. Dabei wurde die Patientenkohorte jeweils in Ruhe und unter Handgrip-Belastung nach den erhobenen EROA und RVol Werten in Quartile unterteilt, um zu schauen, ob Patienten mit einer jeweils höheren MI ein kürzeres endpunktfreies Überleben aufweisen. Hierbei zeigte sich ein kürzeres endpunktfreies Überleben, je schwergradiger die MI in Ruhe oder unter Belastung war.

Endpunkt	1. Quartil (n = 36)	2. Quartil (n = 36)	3. Quartil (n = 36)	4. Quartil (n = 36)
RVol Ruhe				
Ruhe RVol Messwerte	5 - 16 ml	16 - 22 ml	22 - 27 ml	27 - 36 ml
Kombinierter Endpunkt	38,89 % (14)	38,89 % (14)	58,33 % (21)	63,89 % (23)
Mortalität	11,12 % (4)	2,78 % (1)	5,56 % (2)	13,89 % (5)
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	25,00 % (9)	25,00 % (9)	27,78 % (10)	16,67 % (6)
TEER	8,34 % (3)	8,34 % (3)	27,78 % (10)	36,11 % (13)
MK-OP	0,00 % (0)	8,34 % (3)	5,56 % (2)	11,12 % (4)
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	0,00 % (0)	5,56 % (2)	0,00 % (0)
p Kurvenvergleich	0,029			
RVol HG				
HG RVol Messwerte	7 - 20 ml	20 - 27 ml	27 - 37 ml	37 - 89 ml
Kombinierter Endpunkt	36,11 % (13)	44,44 % (16)	52,78 % (19)	66,67 % (24)
Mortalität	13,89 % (5)	2,78 % (1)	8,34 % (3)	8,34 % (3)
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	25,00 % (9)	25,00 % (9)	25,00 % (9)	19,44 % (7)
TEER	2,78 % (1)	11,12 % (4)	25,00 % (9)	41,67 % (15)
MK-OP	0,00 % (0)	8,34 % (3)	2,78 % (1)	13,89 % (5)
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	2,78 % (1)	2,78 % (1)	0,00 % (0)
p Kurvenvergleich	0,001			
EROA Ruhe				
Ruhe EROA Messwerte	0,04 - 0,1 cm ²	0,1 - 0,13 cm ²	0,13 - 0,16 cm ²	0,16 - 0,34 cm ²
Kombinierter Endpunkt	36,11 % (13)	44,44 % (16)	55,56 % (20)	63,89 % (23)
Mortalität	8,34 % (3)	8,34 % (3)	0,00 % (0)	16,67 % (6)
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	22,22 % (8)	25,00 % (9)	25,00 % (9)	22,22 % (8)
TEER	11,12 % (4)	11,12 % (4)	27,78 % (10)	30,56 % (11)
MK-OP	0,00 % (0)	8,34 % (3)	8,34 % (3)	8,34 % (3)
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)	5,56 % (2)
p Kurvenvergleich	0,003			
EROA HG				
HG EROA Messwerte	0,04 - 0,11 cm ²	0,11 - 0,16 cm ²	0,16 - 0,22 cm ²	0,22 - 0,49 cm ²
Kombinierter Endpunkt	33,33 % (12)	41,67 % (15)	50,00 % (18)	75,00 % (27)
Mortalität	5,56 % (2)	5,56 % (2)	11,12 % (4)	11,12 % (4)
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	25,00 % (9)	19,44 % (7)	22,22 % (8)	27,78 % (10)
TEER	2,78 % (1)	13,89 % (5)	19,44 % (7)	44,44 % (16)
MK-OP	2,78 % (1)	8,34 % (3)	2,78 % (1)	11,12 % (4)
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	2,78 % (1)	0,00 % (0)	2,78 % (1)
p Kurvenvergleich	< 0,001			

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Endpunkte unter FMR Patienten nach Schwere der MI in Ruhe und unter Belastung

Diese Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Endpunkte der FMR Patienten aufgeteilt in Quartile in absoluten und relativen Häufigkeiten. Dabei wurde die Patientenkohorte jeweils in Ruhe und unter Handgrip-Belastung nach den erhobenen EROA und RVol Werten in Quartile unterteilt, um zu schauen, ob Patienten mit einer jeweils höheren MI die einzelnen Endpunkte häufiger erreichen.

Die Patienten mit einer FMR und einem größeren RVol (3. Quartil und 4. Quartil) in Ruhe und unter Handgrip-Belastung wiesen ein kürzeres endpunktfreies

Überleben auf als die FMR Patienten mit einem geringerem RVol (1. Quartil und 2. Quartil). In Ruhe erfuhren in diesem Sinne 58,33 % der Patienten im 3. Quartil und 63,89 % der Patienten im 4. Quartil im *Follow-up* Zeitraum einen Endpunkt. Unter Belastung waren dies 52,78 % der Patienten im 3. Quartil und 66,67 % der Patienten im 4. Quartil. Die Patienten aus den ersten beiden Quartilen (sowohl in Ruhe als auch unter Belastung) wiesen ein deutlich besseres endpunktfreies Überleben auf (Ruheuntersuchung: kombinierter Endpunkt 1. Quartil 38,89 %; 2. Quartil 38,89 %; Belastungsuntersuchung: kombinierter Endpunkt 1. Quartil 36,11 %; 2. Quartil 44,44 %). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der Beurteilung der EROA in Ruhe und unter Belastung (siehe Abbildung 37 und Tabelle 20). Der Schweregrad der MI unter Handgrip Belastung weist eine bessere Trennschärfe im Hinblick auf die Prognose eines ungünstigen klinischen Outcomes (kombinierter Endpunkt) auf als der Schweregrad der MI in Ruhe. Dies ergibt sich sowohl wenn man das RVol (Chi-Quadrat Ruhe vs. Handgrip: 9,01 ($p = 0,0029$) vs. 16,08 ($p = 0,001$)), als auch die EROA (Chi-Quadrat Ruhe 14,17 ($p = 0,029$) vs. Handgrip 28,20 ($p < 0,001$)) als Parameter untersucht.

3.9.4 Einfluss der Veränderung des RV/RA Gradienten in Ruhe und unter Belastung auf das endpunktfreie Überleben

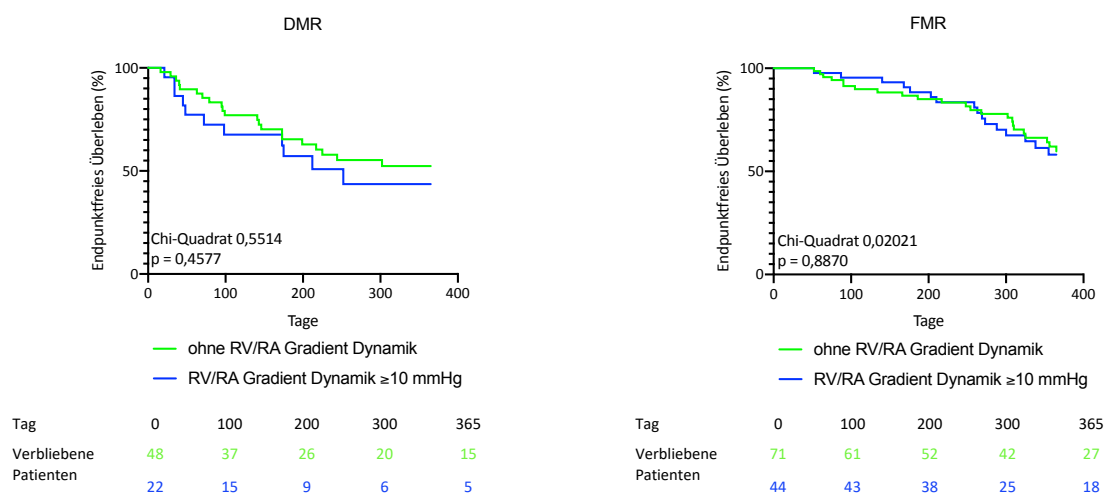


Abb. 38: Kaplan-Meier Kurven zum endpunktfreien Überleben bei DMR und FMR Patienten mit und ohne Dynamik des RV/RA Gradienten

Die Kaplan-Meier Kurven vergleichen das endpunktfreie Überleben von Patienten mit und ohne Dynamik des RV/RA Gradienten unter Handgrip Belastung. Eine Trennung nach Ätiologie der MI (DMR und FMR) wurde vorgenommen. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede im endpunktfreien Überleben.

Um herauszufinden, ob eine Dynamik des pulmonalarteriellen Drucks (RV/RA Gradient) unter Handgrip-Belastung einen Einfluss auf das endpunktfreie Überleben hat, wurden Kaplan-Meier Analysen mit anschließendem Chi Quadrat Test durchgeführt. Hier zeigte sich weder bei den Patienten mit einer DMR noch bei den Patienten mit einer FMR ein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Veränderung des pulmonalarteriellen Drucks unter Belastung (DMR Chi-Quadrat 0,5514, $p = 0,4577$, FMR Chi-Quadrat 0,02021, $p = 0,881$) (Abbildung 38).

Genauere Informationen zu den Häufigkeiten der einzelnen Endpunkte können den Tabellen 21 und 22 entnommen werden.

Endpunkt	Häufigkeit bei Δ RV/RA < 10 mmHg (n = 48)	Häufigkeit bei Δ RV/RA ≥ 10 mmHg (n = 22)
Kombinierter Endpunkt	39,58 % (19)	40,91 % (9)
Mortalität	2,08 % (1)	4,55 % (1)
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	22,92 % (11)	13,64 % (3)
TEER	8,33 % (4)	9,09 % (2)
MK-OP	10,42 % (5)	18,18 % (4)
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	0,00 % (0)
p Kurvenvergleich	0,458	

Tabelle 21: Häufigkeiten der erreichten Endpunkte bei DMR Patienten mit und ohne Dynamik des RV/RA Gradienten

Diese Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten, mit denen der kombinierte - und die einzelnen Endpunkte von DMR Patienten mit und ohne Dynamik des RV/RA Gradienten erreicht wurden. Eine Dynamik des RV/RA Gradienten wurde definiert als Zunahme um ≥ 10 mmHg unter Handgrip-Belastung.

Endpunkt	Häufigkeit bei Δ RV/RA < 10 mmHg (n = 70)	Häufigkeit bei Δ RV/RA ≥ 10 mmHg (n = 44)
Kombinierter Endpunkt	50,00 % (35)	54,55 % (24)
Mortalität	11,43 % (8)	4,55 % (2)
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	22,86 % (16)	27,73 % (10)
TEER	15,71 % (11)	29,55 % (13)
MK-OP	7,14 % (5)	6,82 % (3)
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	4,55 % (2)
p Kurvenvergleich	0,881	

Tabelle 22: Häufigkeiten der erreichten Endpunkte bei FMR Patienten mit und ohne Dynamik des RV/RA Gradienten

Diese Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten, mit denen der kombinierte - und die einzelnen Endpunkte von FMR Patienten mit und ohne Dynamik des RV/RA Gradienten erreicht wurden. Eine Dynamik des RV/RA Gradienten wurde definiert als Zunahme um ≥ 10 mmHg unter Handgrip-Belastung.

3.9.5 Einfluss des pulmonalarteriellen Druckes in Ruhe und unter Handgrip-Belastung auf das endpunktfreie Überleben

Um zu beurteilen, ob ein erhöhter RV/RA Gradient, in Ruhe oder unter Handgrip-Belastung zu einem kürzeren endpunktfreien Überleben führt, wurden die DMR Patienten nach ihrem RV/RA Gradienten in Quartile aufgeteilt und deren endpunktfreies Überleben analysiert. Hierbei ergab sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Quartilen in Ruhe (Chi-Quadrat 3,974, $p = 0,264$) und unter Handgrip-Belastung (Chi-Quadrat 1,086, $p = 0,781$) bezogen auf das Endpunktfreie Überleben (Abbildung 39). Informationen zu den Häufigkeiten der einzelnen Endpunkte je Quartil können Tabelle 23 entnommen werden.

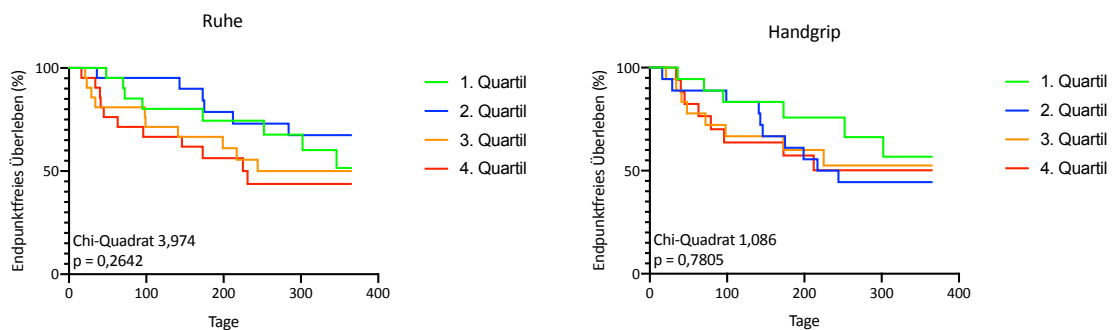


Abb. 39: Kaplan-Meier Kurven zum endpunktfreien Überleben nach Höhe des RV/RA Gradienten in Ruhe und unter Handgrip-Belastung bei DMR Patienten

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen das endpunktfreie Überleben von DMR Patienten nach Ausmaß des RV/RA Gradienten in Ruhe und unter Handgrip-Belastung. Dabei wurde die Patientenkohorte jeweils in Ruhe und unter Handgrip-Belastung nach den erhobenen Werten für den RV/RA Gradienten in Quartile unterteilt, um zu schauen, ob Patienten mit einem jeweils höheren RV/RA Gradienten ein kürzeres endpunktfreies Überleben vorweisen.

Endpunkt	1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil
RV/RA Gradient Ruhe (n = 21 pro Quartil)				
Messwert	11 - 21 mmHg	23 - 28 mmHg	28 - 37 mmHg	37 - 63 mmHg
Kombinierter Endpunkt	28,57 % (6)	23,81 % (5)	42,86 % (9)	61,90 % (13)
Mortalität	4,76 % (1)	0,00 % (0)	4,76 % (1)	4,76 % (1)
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	9,52 % (2)	14,29 % (3)	19,05 % (4)	42,86 % (9)
TEER	9,52 % (2)	4,76 % (1)	14,29 % (3)	14,29 % (3)
MK-OP	14,29 % (3)	9,52 % (2)	9,52 % (2)	19,05 % (4)
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)
p Kurvenvergleich	0,264			
RV/RA Gradient Handgrip (n = 18 pro Quartil)				
Messwert	18 - 29 mmHg	29 - 40 mmHg	40 - 49 mmHg	50 - 70 mmHg
Kombinierter Endpunkt	22,22 % (4)	50,00 % (9)	44,44 % (8)	38,89 % (7)
Mortalität	0,00 % (0)	5,56 % (1)	0,00 % (0)	5,56 % (1)
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	5,56 % (1)	38,89 % (7)	11,11 % (2)	22,22 % (4)
TEER	5,56 % (1)	5,56 % (1)	11,11 % (2)	11,11 % (2)
MK-OP	11,11 % (2)	5,56 % (1)	22,22 % (4)	16,66 % (3)
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)	0,00 % (0)
p Kurvenvergleich	0,781			

Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Endpunkte unter DMR Patienten nach Höhe des RV/RA Gradienten in Ruhe und unter Belastung

Diese Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Endpunkte der DMR Patienten aufgeteilt in Quartile in absoluten und relativen Häufigkeiten. Dabei wurde die Patientenkohorte jeweils in Ruhe und unter Handgrip-Belastung nach den erhobenen RV/RA Gradienten in Quartile unterteilt, um zu schauen, ob Patienten mit einem höheren RV/RA Gradienten die einzelnen Endpunkte häufiger erreichen.

Ein ähnliches Bild ohne Unterschiede im endpunktfreien Überleben ergab sich in der Kohorte der FMR Patienten (Ruhe Chi-Quadrat 4,634, $p = 0,2007$; Handgrip-Belastung Chi-Quadrat 1,356, $p = 0,7158$) (Abbildung 40). Nähere Informationen zu den Häufigkeiten der einzelnen Endpunkte können Tabelle 24 entnommen werden.

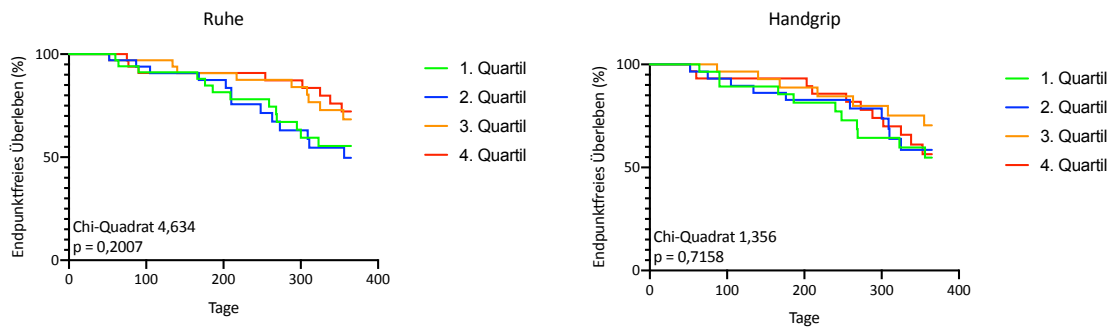


Abb. 40: Kaplan-Meier Kurven zum endpunktfreien Überleben nach Höhe des RV/RA Gradienten in Ruhe und unter Handgrip-Belastung bei FMR Patienten

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen das endpunktfreie Überleben von FMR Patienten nach der Höhe des RV/RA Gradienten in Ruhe und unter Handgrip-Belastung. Dabei wurde die Patientenkohorte jeweils in Ruhe und unter Handgrip-Belastung nach den erhobenen Werten für den RV/RA Gradient in Quartile unterteilt, um zu schauen, ob Patienten mit einem jeweils höherem RV/RA Gradienten ein kürzeres endpunktfreies Überleben aufweisen.

Endpunkt	1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil
RV/RA Gradient Ruhe (n = 34 pro Quartil)				
Messwert	7 - 27 mmHg	27 - 35 mmHg	35 - 42 mmHg	42 - 74 mmHg
Kombinierter Endpunkt	47,06 % (16)	52,94 % (18)	55,88 % (19)	55,88 % (19)
Mortalität	5,88 % (2)	8,82 % (3)	2,94 % (1)	17,65 % (6)
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	29,41 % (10)	20,59 % (7)	26,47 % (9)	23,53 % (8)
TEER	20,59 % (7)	20,59 % (7)	29,41 % (10)	14,71 % (5)
MK-OP	5,88 % (2)	8,82 % (3)	5,88 % (2)	5,88 % (2)
HTX/ LVAD	2,94 % (1)	2,94 % (1)	0,00 % (0)	0,00 % (0)
p Kurvenvergleich	0,2007			
RV/RA Gradient Handgrip (n = 29 pro Quartil)				
Messwert	16 - 33 mmHg	33 - 40 mmHg	40 - 51 mmHg	51 - 90 mmHg
Kombinierter Endpunkt	55,17 % (16)	37,93 % (11)	55,17 % (16)	58,62 % (17)
Mortalität	17,24 % (5)	6,90 % (2)	0,00 % (0)	13,79 % (4)
Herzinsuffizienz-Hospitalisierung	31,03 % (9)	17,24 % (5)	24,14 % (7)	17,24 % (5)
TEER	17,24 % (5)	10,34 % (3)	24,14 % (7)	31,03 % (9)
MK-OP	0,00 % (0)	10,34 % (3)	6,90 % (2)	10,34 % (3)
HTX/ LVAD	0,00 % (0)	3,45 % (1)	3,45 % (1)	0,00 % (0)
p Kurvenvergleich	0,7157			

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Endpunkte unter FMR Patienten nach Höhe des RV/RA Gradienten in Ruhe und unter Belastung

Diese Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Endpunkte der FMR Patienten aufgeteilt in Quartile, in absoluten und relativen Häufigkeiten. Dabei wurde die Patientenkohorte jeweils in Ruhe und unter Handgrip-Belastung nach den erhobenen RV/RA Gradienten in Quartile unterteilt, um zu schauen, ob Patienten mit einem höheren RV/RA Gradienten die einzelnen Endpunkte häufiger erreichen.

Ein ähnliches Bild ohne Unterschiede im endpunktfreien Überleben ergab sich in der Kohorte der FMR Patienten (Ruhe Chi-Quadrat 4,634, $p = 0,2007$; Handgrip-Belastung Chi-Quadrat 1,356, $p = 0,7158$) (Abbildung 40). Nähere Informationen zu den Häufigkeiten der einzelnen Endpunkte können Tabelle 24 entnommen werden.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit untersuchten wir die folgende Ausgangshypothese:

Die Handgrip-Belastung demaskiert bei einem relevanten Anteil der Patienten mit MI unterschiedlicher Genese eine Dynamik der MI, was durch die hämodynamischen Konsequenzen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vergesellschaftet ist.

Wir zeigen erstmals, dass die Handgrip-Belastung gemessen an echokardiographischen Parametern zu einer Zunahme des Schweregrades der MI bei jedem 4. bis 5. Patienten führt und dass dieser Anstieg vergleichbar mit der Auswirkung der fahrradergometrischen Belastung ist. Diese Ergebnisse sind konsistent bei Patienten mit DMR und FMR.

Weiterhin können wir zeigen, dass die Handgrip Belastung zu einer Steigerung des systolischen, diastolischen Blutdrucks, sowie der Herzfrequenz und konsekutiv auch des RPP führt. Diese dynamischen Veränderungen der MI unter Handgrip-Belastungen gehen einher mit Veränderungen der links- (LVEDV, LVESV, LVEF, LVSV) und rechtsventrikulären (TAPSE, FAC) Volumina und der LV- sowie RV-Funktion und sie führen zu einer Steigerung des pulmonalarteriellen Drucks (RV/RA Gradient) unter Belastung.

Patienten mit einer dynamischen MI zeigen gewisse Charakteristika, die als Prädiktoren für eine Dynamik gewertet werden können. Diese sind bei den DMR Patienten größere LV Volumina (LVEDV) sowie die Größe des MK-Annulus (sowohl systolisch als auch diastolisch). Bei den FMR Patienten sind folgende Parameter prädiktiv für das Vorliegen einer Dynamik unter Handgrip-Belastung: größere LV Volumina (LVEDV, LVESV), MK-Annulus (systolisch und diastolisch), sowie die *Tenting Area* und die *PPM distance*.

In den durchgeführten *Follow-up* Untersuchungen zeigen wir, dass zum einen der Schweregrad der MI in Ruhe mit dem klinischen Outcome bei DMR und FMR Patienten korreliert. Außerdem können wir erstmals darlegen, dass die Dynamik der MI unter Handgrip-Belastung bei FMR Patienten (aber nicht bei DMR Patienten) eine prognostische Relevanz hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Mortalität jeglicher Genese, HF-Hospitalisierung, MK Intervention/Chirurgie, sowie LVAD Implantation und Transplantation aufweist,

dahingehend, dass Patienten mit einer echokardiographisch dargestellten Zunahme der MI unter Handgrip-Belastung ein verkürztes endpunktfreies Überleben aufweisen.

Somit kann bei DMR und FMR Patienten die Eingangshypothese bestätigt werden, dass die Handgrip-Belastung bei einem relevanten Anteil an Patienten eine Dynamik der MI demaskiert, was hämodynamische Konsequenzen für die links- und rechtsventrikuläre Funktion sowie für die pulmonale Strombahn aufweist und bei FMR Patienten (nicht aber bei DMR Patienten) mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der Folge vergesellschaftet ist.

4.1.1 Tabellarische Übersicht über die Literatur

Tabelle 25 liefert eine Übersicht über die diskutierte Literatur.

Autor & Jahr	Kohorte & Methode	Definition Dynamik	Prävalenz Dynamik	Ausmaß Dynamik	Sonstige Ergebnisse, MI und SPAP	Limitation	Zitation
McCraw 1972	14 MI Patienten, DMR+FMR. Insuffizienz im Herzkatheter nachgewiesen. Isometrisches HG mit Maximalbelastung, Quantifizierung per Phonokardiogramm.	-	79 %	-	Anstieg von RR und HF unter HG.	Kleine Kohorte. Veraltete Methode der Quantifizierung. Keine Definition der Dynamik.	(86)
Zdrengha 1997	25 MI Patienten, DMR+FMR. Isometrisches HG mit Maximalbelastung.	-	50 %	42 % Zunahme der Jetfläche	Zunahme stärker bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, verglichen mit DCM Patienten.	Kleine Kohorte. Unklar strukturiert. Keine Definition der Dynamik.	(43)
Keren 1998	17 FMR Patienten, NYHA 3-4, Isometrische Maximalbelastung über 5-7 min und invasive Druckmessungen.	-	-	RVol: 14±11ml → 27±15ml EROA: 0,15±0,12cm ² → 0,31±0,23cm ²	Assoziation von <i>pulmonary capillary wedge pressure</i> mit einer Zunahme der MI.	Kleine, vorerkrankte Kohorte. Keine Informationen zur Methode der isometrischen Belastung.	(40)

Autor & Jahr	Kohorte & Methode	Definition Dynamik	Prävalenz Dynamik	Ausmaß Dynamik	Sonstige Ergebnisse, MI und SPAP	Limitation	Zitation
Keren 1998	12 FMR Patienten, NYHA 3-4 und DCM. Isometrisches HG mit 30% der Maximalkraft über 5-7 Min. und Rechtsherzkatheter.	-	-	RVol: 18±13ml → 31±17ml	-	Kleine, sehr vorerkrankte Kohorte	(41)
Lapu-Bula 2002	25 Patienten mit LV Dysfunktion. Fahrrad-Belastung mit jeweils 30%, 60% und 90% der maximalen <i>peak VO₂</i> .	-	-	Zunahme des MR Jet zu Vorhof Quotient 15±8 % → 33±15 %	Zunahme des Schweregrads korreliert mit Sphärizität und Coadaptionsdistanz.	Kleine Kohorte, Jetfläche als alte Methode der Quantifizierung.	(37)
Lancellotti 2003	89 FMR Patienten, chronisch-ischämische LV-Dysfunktion Fahrrad-Belastung 6 min. 25W, dann alle 2 Min. Steigerung um 25W.	EROA Zunahme um ≥0,13cm ²	27 %	RVol: 12±13ml → 20±21ml EROA: 0,15±0,09cm ² → 0,22±0,14cm ²	Höhere Mortalität in der Nachbeobachtung bei Patienten mit Dynamik und bei Patienten mit höherer EROA in Ruhe.	Vorselektierte Kohorte. Nur Patienten die Fahrrad fahren können wurden eingeschlossen.	(35)
Lancellotti 2003	70 FMR Patienten, Z.n. Myokardinfarkt, LVEF <45 %, Fahrrad-Belastung 6 min. 25W, dann alle 2 Min. Steigerung um 25W.	EROA Zunahme um ≥0,13cm ²	28 % nach der gegebenen Definition, Zunahme ≥0,13 cm ² bei 54 %	RVol 21±12 → 33±21ml EROA 0,17±0,09 → 0,24±0,14 cm ²	-	Vorselektierte Kohorte. Nur Patienten die Fahrrad fahren können wurden eingeschlossen.	(32)

Autor & Jahr	Kohorte & Methode	Definition Dynamik	Prävalenz Dynamik	Ausmaß Dynamik	Sonstige Ergebnisse, MI und SPAP	Limitation	Zitation
Giga 2005	40 FMR Patienten, ischämische Genese, Z.n. Myokardinfarkt, LVEF <45%, Laufband-Belastung nach dem <i>Bruce Treadmill Protocol</i> .	-	78 %	-	Zunahme der MI assoziiert mit Coadaptionsdistanz, <i>Tenting Area</i> , Mitral Annulus Diameter, Sphärizität und WMSI.	Keine Definition der Dynamik gegeben.	(68)
Lancellotti 2005	161 FMR Patienten, ischämische Genese und Herzinsuffizienz. Fahrrad-Belastung 6 Min. 25W, dann alle 2 Min. Steigerung um 25W.	EROA Zunahme um $\geq 0,13 \text{ cm}^2$	29 %	-	Dynamische MI → erhöhte Mortalität, Verschlechterung Herzinsuffizienz, mehr Hospitalisierungen. Hohe EROA in Ruhe → erhöhte Mortalität.	Nur Patienten die Fahrrad fahren können wurden eingeschlossen.	(33)
Lancellotti 2005	35 FMR Patienten, ischämische Genese, LVEF <45 %, Fahrrad-Belastung 25W für 3 Min, danach 25W Steigerung alle 2 Min.	EROA Zunahme um $\geq 0,13 \text{ cm}^2$	34 %	EROA: $0,12 \pm 0,06 \text{ cm}^2 \rightarrow 0,21 \pm 0,12 \text{ cm}^2$	-	Kleine Kohorte. Nur Patienten die Fahrrad fahren können wurden eingeschlossen.	(31)
Ennezat 2008	104 FMR Patienten, Herzinsuffizienz und LVEF <45 %. Fahrrad-Belastung 25W für 3 min, danach 20W Steigerung alle 2 Min.	EROA Zunahme um $\geq 0,13 \text{ cm}^2$	8% gemessen an der genannten Definition, Zunahme $\leq 0,13 \text{ cm}^2$ bei 52 %.	-	Zunahme der EROA hatte keinen Einfluss auf das Überleben.	Einzigster Endpunkt war die Mortalität. Nur Patienten die Fahrrad fahren können wurden eingeschlossen.	(34)

Autor & Jahr	Kohorte & Methode	Definition Dynamik	Prävalenz Dynamik	Ausmaß Dynamik	Sonstige Ergebnisse, MI und SPAP	Limitation	Zitation
Yamano 2008	32 asymptotische DCM Patienten, 23 davon mit FMR Fahrrad-Belastung 25W initial, danach 25W Steigerung alle 2 min.	-	-	EROA: 0,065 cm ² → 0,11cm ²	EROA Zunahme assoziiert mit Zunahme der <i>Tenting Area</i> und als Prädiktor für die Dauer der Belastung	Nur DCM Patienten, davon nur wenige mit MI. Nur Patienten die Fahrrad fahren können wurden eingeschlossen.	(38)
Magne 2010	61 asymptotische DMR Patienten, mind. mittelgradige MI Fahrrad-Belastung.	EROA Zunahme um ≥0,1cm ² , RVol Zunahme um ≥15ml	32 %, sowohl für EROA als auch RVol Dynamik.	-	RVol oder EROA Dynamik führte zu einem kürzeren symptomfreien Überleben. Korrelation zwischen SPAP und MI Dynamik.	Nur Patienten mit DMR und Klappenprolaps, Ausschluss bei exzentrischem Jet. Nur Patienten, die Fahrrad fahren konnten.	(29)
Magne 2010	78 asymptotische DMR Patienten, mind. mittelgradige MI Fahrrad-Belastung 25W initial, danach 25W Steigerung alle 2 Min.	-	-	-	Korrelation des Schweregrads der MI mit der Zunahme des SPAP.	Vorselektierte Kohorte. Nur Patienten die Fahrrad fahren können wurden eingeschlossen.	(28)
Izumo 2011	30 FMR Patienten, chronische Herzinsuffizienz. 3 Min Fahrrad-Belastung bei 10W, danach 5W Zunahme pro Min.	EROA Zunahme um ≥0,13cm ²	33 %	-	Patienten, die die Untersuchung abbrechen mussten, zeigten öfter eine Dynamik.	Patienten mit NYHA 4 oder hochgradiger MI wurden ausgeschlossen. Nur Patienten, die Fahrrad fahren konnten.	(39)

Autor & Jahr	Kohorte & Methode	Definition Dynamik	Prävalenz Dynamik	Ausmaß Dynamik	Sonstige Ergebnisse, MI und SPAP	Limitation	Zitation
Szymanski 2011	77 ischämische FMR Patienten mit KHK und Wandbewegungsstörungen Laufband nach <i>Bruce Treadmill Protocol</i> .	-	-	-	Patienten mit einer VC >2mm zeigten eine höhere Mortalität.	Retrospektives Studiendesign. 5 Jahre Nachbeobachtung.	(36)
Lancellotti 2015	159 FMR Patienten, LV-Dysfunktion Fahrrad-Belastung 25W für 2 Min., dann Steigerung um 25W alle 2 Min.	-	-	EROA: $+0,085 \pm 0,11 \text{ cm}^2$, RVol: $+12 \pm 15 \text{ ml}$	RVol und EROA Zunahme korrelierten mit der Veränderung des SPAP unter Belastung. Der SPAP nahm signifikant zu.	Fokus lag nicht auf Dynamik der MI. Nur Patienten die Fahrrad fahren können wurden eingeschlossen.	(87)
Kamijima 2017	40 asymptotische DMR Patienten, gute LV-Funktion und mittel/ hochgradige MI. Fahrrad-Belastung für 3 Min bei 25W, dann alle 2 Min. 25W Steigerung.	Zunahme im Schweregrad (ohne weitere Angaben).	68 % von Grad 2 auf 3	EROA: $+0,008 \pm 0,01 \text{ cm}^2$	-	Der Hauptfokus der Studie lag nicht auf der dynamischen MI.	(30)
Antoine 2018	3914 DMR Patienten. Keine Belastungs-Untersuchung.	-	-	-	Die EROA ist der am stärksten mit der Mortalität assoziierte Parameter.	Retrospektive Studie, anderer Fokus als die dynamische MI.	(88)

Autor & Jahr	Kohorte & Methode	Definition Dynamik	Prävalenz Dynamik	Ausmaß Dynamik	Sonstige Ergebnisse, MI und SPAP	Limitation	Zitation
Spieker 2020	33 DMR und 60 FMP Patienten vor TEER, bei denen die Symptome nicht zu den Ruhe-Echokardiographie Befunden passten. Isometrisches HG mit halbmaximaler Belastung.	Zunahme auf eine Hochgradige MI (EROA $\geq 0,2\text{cm}^2$ und RVol $\geq 30\text{ml}$ unter Belastung).	DMR 78% und FMR 84% von mittel- auf hochgradig.	PISA: 6,5 $\pm$ 1,4mm → 8,0 $\pm$ 1,5mm VC: 5,4 $\pm$ 1,3mm → 6,9 $\pm$ 1,3mm EROA: 0,22 $\pm$ 0,11 cm ² → 0,27 $\pm$ 0,11cm ² RVol: 23 $\pm$ 16ml → 46 $\pm$ 15ml	SPAP: 42 $\pm$ 12mmHg → 50 $\pm$ 13mmHg	Sehr vorselektierte Kohorte, die die hohen Raten an der Zunahme um einen Schweregrad erklären könnte.	(44)
Alachkar 2021	132 DMR und 590 FMR Patienten. Dynamisches HG mit einem Ball in beiden Händen über 3 Min.	Jegliche Zunahme.	DMR 50 %, FMR 55 %	FMR: EROA +0,04 $\pm$ 0,06cm ² , RVOL +7 $\pm$ 9 ml DMR: EROA +0,04 $\pm$ 0,05cm ² , RVOL +6,5 $\pm$ 9 ml	-	Kein Monitoring der Druckfrequenz oder -stärke.	(89)
Harada 2021	36 DMR und 40 FMR Patienten. Isometrisches HG mit 30% der Maximalkraft, Messung der 3D VC in einer TEE am wachen Patienten.	-	-	Zunahme der 3D VC DMR: 46,4 $\pm$ 19,0 mm ² → 53,8 $\pm$ 21,1 mm ² FMR: 36,7 $\pm$ 17,5 mm ² → 52,6 $\pm$ 24,0 mm ²	-	Frage der Qualität der Belastung bei einem Patienten bei dem eine TEE im Wachzustand durchgeführt wird.	(90)
Kagiyama 2021	53 FMR Patienten. 8 Min. halbmaximale isometrische HG Belastungen und Fahrrad-Belastung.	Hochgradig bedeutet EROA $\geq 0,2\text{cm}^2$ und RVol $\geq 30\text{ml}$.	-	Zunahme um +12 [6-12] ml unter HG.	Dynamik (egal ob unter HG oder Fahrrad) habe keinen Einfluss auf die Prognose. Zunahme SPAP +11 [7-18] mmHg.	Vor allem leicht-mittelgradige MI, junge Kohorte.	(57)

Autor & Jahr	Kohorte & Methode	Definition Dynamik	Prävalenz Dynamik	Ausmaß Dynamik	Sonstige Ergebnisse, MI und SPAP	Limitation	Zitation
Promotion Lagarden 2024	256 Patienten (101 DMR, 155 FMR), 3 Min HG mit 30-50% der Maximalkraft	Dynamik RVol $\geq 15\text{ml}$ EROA $\geq 0,1\text{cm}^2$	DMR: RVol Dynamik: 24 %, EROA Dynamik: 17 % FMR: RVol Dynamik: 18 % EROA Dynamik: 14 %	Zunahme DMR RVol: $+8 \pm 13\text{ml}$ EROA: $+0,03 \pm 0,08\text{cm}^2$ FMR RVol: $+6 \pm 11$ EROA: $+0,04 \pm 0,09\text{cm}^2$	Korrelation zwischen SPAP und Zunahme der MI Höhere Mortalität, Rate an Interventionen und Hospitalisierungen bei FMR Patienten mit einer EROA Dynamik.	Das Herzteam, welches die Indikation zur Intervention stellte, kannte die Ergebnisse der Belastungsuntersuchung.	

Tabelle 25: Übersicht über die diskutierte Literatur

Diese Tabelle liefert eine Übersicht über einen Teil der diskutierten Literatur. In der Tabelle sind nur signifikante Ergebnisse angegeben ($p < 0,05$). Der Übersicht wegen sind die genauen p -Werte nicht angegeben. Bei den Studien handelt es sich so weit nicht anders markiert um prospektive Studien, die sich zur Erhebung der Werte TTE Untersuchungen zunutze machen.

4.2 Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die MI

In der vorliegenden Studie zeigen wir, dass die Handgrip-Belastung zu einer Zunahme der MI führt.

Bei DMR Patienten kommt es zu einem Anstieg der VC um $0,6 \pm 1,6$ mm ($p = 0,0067$), der PISA um $1,0 \pm 1,8$ mm ($p < 0,0001$), der EROA um $0,03 \pm 0,08$ cm² ($p = 0,0019$) und des RVol um 8 ± 13 ml ($p < 0,0001$).

Bei Patienten mit einer FMR zeigt sich ein Anstieg der VC um $0,5 \pm 1,5$ mm ($p = 0,0027$), der EROA um $0,04 \pm 0,09$ cm² ($p < 0,0001$) und des RVol um 6 ± 11 ml ($p < 0,0001$). Die PISA verändert sich nicht hierbei nicht wesentlich.

In der Literatur finden sich aktuell noch wenige Studien, die den Einfluss der isometrischen Handgrip-Belastung auf die MI untersucht haben. Eine Publikation von Spain et al. aus dem Jahr 1990 (42) beschreibt eine Zunahme der MI Jetfläche unter Handgrip-Belastung bei 23 Patienten mit einer höhergradigen MI von $6,2 \pm 5,9$ auf $8,2 \pm 1,4$ cm². Hierbei wird allerdings nicht zwischen DMR und FMR Patienten differenziert. Außerdem wird die Quantifizierung der MI Jetfläche mittlerweile als nachrangig im Rahmen der Quantifizierung einer MI gewertet und sollte nicht als alleiniger Parameter hierzu verwendet werden (22). McCraw et al. berichten 1972 über eine Zunahme der MI unter Handgrip-Belastung bei 11 von 14 Patienten (86), allerdings ohne Angaben zur Quantifizierung der MI mittels Echokardiographie. Keren et al. zeigen in zwei Studien aus dem Jahr 1989 bei Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz und einer FMR eine Zunahme der MI unter Handgrip-Belastung von 14 ± 11 ml auf 27 ± 15 ml beziehungsweise 18 ± 13 ml auf 31 ± 17 ml RVol und der EROA von $0,15 \pm 0,12$ cm² auf $0,31 \pm 0,23$ cm². Diese Studien umfassen lediglich geringe Patientenzahlen (17 und 12 Patienten). Außerdem wurden nur Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) eingeschlossen (40, 41). Im Vergleich zu den oben aufgeführten Studien zeigt sich in unserer wesentlich größeren Kohorte insgesamt ein deutlich geringer Anstieg des Schweregrades der MI. Die Diskrepanzen in der Dynamik der MI unter Handgrip-Belastung können sicherlich durch die heterogenen und geringen Patientenzahlen in den oben genannten Studien bedingt sein. Zudem lagen die Möglichkeiten der Echokardiographie damals deutlich unter dem technischen Niveau von heute.

Spieker et al. zeigen 2020 in einer vorselektierten Kohorte von 93 DMR und FMR Patienten die im *Follow-up* Zeitraum eine kathetergestützte Mitralklappenintervention erhielten, eine Zunahme der PISA von $6,5 \pm 1,4$ auf $8,0 \pm 1,5$ mm ($p < 0,001$), der VC von $5,4 \pm 1,3$ mm auf $6,9 \pm 1,3$ mm ($p < 0,001$), der EROA von $0,22 \pm 0,11$ cm² auf $0,27 \pm 0,11$ cm² ($p < 0,002$) und des RVol von 37 ± 16 ml auf 46 ± 15 ml ($p < 0,001$) unter Handgrip-Belastung (44).

Eine aktuelle Studie von Kagiya et al. aus 2021 beschreibt bei einer Kohorte von 53 Patienten mit einer FMR eine Zunahme unter Handgrip-Belastung um 12 ml [6 – 12 ml]. Hier unterschieden sich die Patientenkohorten zum einem in der Größe, zum anderen in ihrer Zusammensetzung. Das Patientenkollektiv von Kagiya et al. ist deutlich jünger und umfasst mehr Patienten mit einer leichtgradigen MI (57).

Zu den Auswirkungen der isometrischen Handgrip-Belastung auf die DMR berichten Harada et al. bei 36 Patienten mit einer DMR von einer Zunahme der MI, gemessen an der 3D *Vena Contracta Area* von $46,4 \pm 19,0$ mm² auf $53,8 \pm 21,1$ mm² in der TEE Bildgebung. Bei 40 Patienten mit einer FMR beschreiben sie eine Zunahme der 3D *Vena Contracta Area* von $36,7 \pm 17,5$ mm² auf $52,6 \pm 24,0$ mm² (90).

Eine Studie von Alachkar et al. mit 132 DMR und 590 FMR Patienten evaluiert die Auswirkungen der dynamischen Handgrip-Belastung auf die MI und beschreibt eine Zunahme der FMR ($\Delta\text{EROA} = 4 \pm 6$ mm², $\Delta\text{RVOL} = 7 \pm 9$ ml) und DMR ($\Delta\text{EROA} = 3,5 \pm 5$ mm², $\Delta\text{RVOL} = 6,5 \pm 9$ ml) (89). Trotz der unterschiedlichen Methodik (dynamische Handgrip-Belastung vs. isometrische Handgrip-Belastung) zeigen sich in unserer Studienkohorte ähnliche Werte hinsichtlich der Veränderung der MI unter isometrischer Belastung. Allerdings bietet die Studie keine Daten zu den hämodynamischen Konsequenzen (Veränderung von Blutdruck und Herzfrequenz) der dynamischen Handgrip-Belastung. Dennoch scheinen beide Methoden der Handgrip-Belastung (isometrisch vs. dynamisch) ähnliche Auswirkungen auf die Veränderung der MI zu haben.

Zusammenfassend zeigt sich in den oben genannten Studien eine Steigerung der MI unter Handgrip Belastung bei einem unterschiedlichen Anteil von Patienten. In der vorliegenden Studie können wir die Ergebnisse der bisher vorliegenden Studienergebnisse einerseits an einem deutlich größeren

Patientenkollektiv bestätigen und andererseits auch die Veränderung der MI unter Belastung präzise quantifizieren.

4.3 Prävalenz der Dynamik bei Patienten mit MI

In der in unserer Studie betrachteten Patientenkohorte kommt es zu einem relevanten Anstieg der MI gemessen am RVol bei jedem 4. DMR Patienten (24%) und bei jedem 5. FMR Patienten (18%). Gemessen an der EROA kam es bei 17 % der DMR Patienten und 14 % der FMR Patienten zu einer relevanten Zunahme der MI. Die Dynamik der MI wurde bei einer Zunahme des RVol um ≥ 15 ml oder der EROA um $\geq 0,1 \text{ cm}^2$ als relevant definiert. Diese Definitionen wurden gewählt, da diese Werte in Studien zur Fahrrad-Belastungsechokardiographie in DMR und FMR Kohorten mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert sind (29, 33, 35).

Lancellotti et al. berichten in ihrer Studie aus dem Jahr 2003 mit 89 Patienten mit chronischer, ischämisch bedingter linksventrikulärer Dysfunktion und begleitender FMR über einen Anstieg der EROA von $\geq 0,13 \text{ cm}^2$ bei 24 Patienten (27 %) unter Fahrrad-Belastung (35). Im gleichen Jahr publizierten Lancellotti et al. eine Studie, die 70 Patienten nach Myokardinfarkt mit einer LVEF von < 45 % und begleitender FMR unter Fahrrad-Belastung betrachtet. Hier ergibt sich ein Anstieg der MI von $\geq 0,13 \text{ cm}^2$ bei 19 Patienten (28 %) (32).

2005 veröffentlichen Lancellotti et al. zwei weitere Studien. In einer Studie zum Krankheitsverlauf bei 161 Patienten mit Herzinsuffizienz und ischämischer FMR berichten sie über eine relevante Dynamik unter Fahrrad-Belastung von $\geq 0,13 \text{ cm}^2$ bei 48 Patienten, was einem Anteil von 29 % der Patienten entspricht (33). In einer zweiten Studie wird eine Gruppe von 35 Patienten betrachtet, ebenfalls mit ischämischer FMR und einer LVEF < 45 %, unter denen es bei 12 Patienten (34 %) zu einer relevanten Zunahme ($\geq 0,13 \text{ cm}^2$) unter Fahrrad-Belastung kommt (31). Giga et al. berichten im selben Jahr von einer Studie mit 40 Patienten mit ischämie-bedingter FMR nach Myokardinfarkt über eine Zunahme der MI unter Laufbandbelastung bei 31 Patienten (78%). Allerdings wird die Zunahme der MI dabei lediglich unpräzise als Zunahme der EROA definiert, ohne dass weitere Eingrenzungen oder Definitionen vorgenommen werden (68). Insgesamt zeigt sich bei den hier aufgeführten Studien eine erhöhte

Prävalenz der dynamischen MI (27 – 34 % bzw. 78 % der Patienten weisen eine Dynamik der MI unter Belastung auf) verglichen mit unserer Studie, wobei das Patientenkollektiv von Giga et al. auf Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und FMR beschränkt ist. Daher erscheint in diesem Kollektiv unter Fahrrad-Belastung eine Dynamik der MI etwas häufiger vorzukommen. In der vorliegenden Studie haben wir zwischen Patienten mit DMR und FMR differenziert, allerdings nicht explizit Patienten mit ischämisch-bedingter MI untersucht. Dies sollte in folgenden Arbeiten adressiert werden, da dies entsprechend den aufgeführten Vorarbeiten in der Literatur eine Patientengruppe mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Dynamik der MI unter Belastung zu sein scheint.

In der erst kürzlich publizierten Studie von Alachkar et al. mit 722 Patienten (davon 590 mit FMR) wird eine Zunahme der MI bei 55 % der Patienten mit FMR unter dynamischer Handgrip-Belastung beschrieben, unabhängig von der exakten Genese der FMR (z.B. ischämisch versus nicht-ischämisch). Hierbei wird jegliche Form der Zunahme der MI als Dynamik betrachtet. Weitere Eingrenzungen werden nicht vorgenommen (89). 2008 publizieren Ennezat et al. eine Studie mit 104 Patienten mit einer FMR und Herzinsuffizienz mit einer LVEF < 45 % und berichtet von 9 Patienten (8 %) mit einer dynamischen MI von $\geq 0,13 \text{ cm}^2$. Ebenfalls beschreiben sie eine Zunahme der MI unter Belastung bei 52 % der Patienten (34).

Des Weiteren beschreiben Izumo et al. in einer Kohorte von 30 Patienten eine Zunahme der EROA um $\geq 0,13 \text{ cm}^2$ bei 10 Patienten (33 %) unter Fahrrad-Belastung (39). Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass bisher wenige Studien die Veränderung der FMR unter Handgrip-Belastung untersucht haben. Dagegen liegen einige Studien zur Veränderung der MI unter Fahrrad- oder Laufband-Belastungsechokardiographie vor (29-35, 68). In den vorgestellten Studien wird die Dynamik der MI als sehr heterogen definiert, sodass eine direkte Vergleichbarkeit der Studien nicht gegeben ist (30, 68, 89). Außerdem werden unterschiedliche Patientenkollektive betrachtet, was einen Vergleich mit unserer Studie ebenfalls erschwert. Betrachtet man lediglich Studien, in denen eine Dynamik als Zunahme der MI um 15 ml RVol oder $0,13 \text{ cm}^2$ EROA definiert wird, so lässt sich die Prävalenz für eine dynamische FMR auf 8 % - 34 % eingrenzen (31-35). Allerdings wurden hierbei weiterhin unterschiedliche Patientenkollektive

untersucht (z.B. lediglich Patienten mit LV Dysfunktion (34, 35), fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA Stadien III und IV) (33), Zustand nach Myokardinfarkt und/ oder reduzierter linksventrikulärer Funktion (LVEF < 45%) (31, 32)).

Für DMR Patienten finden sich nur wenige Daten, die Prävalenzen der dynamischen MI zwischen 32 % und 78 % (29, 30, 44, 89) darlegen.

Magne et al. beschreiben im Jahr 2010 in einer Studie mit 61 DMR Patienten mit einer mindestens mittelgradigen MI eine Zunahme der MI unter Fahrrad-Belastung bei 18 Patienten (32 %) gemessen an einer EROA Zunahme um $\geq 0,1 \text{ cm}^2$. Gemessen an einer Zunahme des RVol von $\geq 15 \text{ ml}$ beschreibt er ebenfalls eine Zunahme bei 32 % der Patienten (29).

2017 beschreiben Kamijima et al. eine Zunahme der MI bei 27 von 40 Patienten mit mittelgradiger MI um einen Schweregrad zur hochgradigen MI unter Fahrrad-Belastung. Allerdings fehlt eine Angabe nach welchen Kriterien der Schweregrad festgelegt wurde (30).

2020 beschreiben Spieker et al. in einer Kohorte aus 33 DMR und 60 FMR Patienten, bei denen vor interventioneller Mitralklappenversorgung eine Handgrip-Belastungsechokardiographie durchgeführt wurde, eine Zunahme der MI um einen Schweregrad von mittel- auf hochgradig bei 78 % der DMR und 84 % der FMR Patienten (44).

In der bereits erwähnten Studie von Alachkar et al. wird eine Prävalenz der dynamischen MI bei DMR Patienten mit 50 % unter dynamischer Handgrip-Belastung beschrieben. Hier wurde allerdings jegliche Zunahme der MI als Dynamik gewertet (89).

Insgesamt erscheint daher die aktuelle Datenlage für die DMR noch dünner. Die einzige Arbeit die eine ähnliche Definition für die Dynamik der MI unter Belastung aufführt (Anstieg $\geq 15 \text{ ml}$ RVol oder $0,1 \text{ cm}^2$ EROA) beschreibt eine Prävalenz der dynamischen MI in diesem Patientenkollektiv von 32 % (29). Hier wurde allerdings eine Fahrrad-Belastung durchgeführt.

Lediglich die Publikation von Alachkar et al. aus 2021 befasst sich auch mit der Handgrip-Belastung in einer großen, heterogenen Kohorte. Wie bereits erwähnt erfolgte hier nicht eine isometrische sondern eine dynamische Handgrip Belastung und es liegt zudem keine klare Definition der Dynamik der MI vor.

In unserer Studie wird daher erstmalig in einem großen, gemischten, *all-comer* Patientenkollektiv die Dynamik der MI unter isometrischer Handgrip Belastung

präzise quantifiziert und die Prävalenz der dynamischen MI in Abhängigkeit von der Genese der MI (DMR versus FMR) beschrieben.

4.4 Prädiktoren für das Vorliegen einer dynamischen MI

Im Rahmen einer logistischen Regressionsanalyse wurden Parameter der Ruheechokardiographie herausgearbeitet, die mit einer Dynamik der MI (definiert als Zunahme des RVol ≥ 15 ml) einhergingen und somit als Prädiktoren dieser Dynamik gewertet werden.

Bei den FMR Patienten finden sich ein LVEDD von $\geq 58 \pm 8$ mm (OR 0,0408, $p = 0,0411$), ein LVEDV von $\geq 116 \pm 61$ ml (OR 0,0154, $p = 0,0186$), ein LVESV von $\geq 104 \pm 53$ ml (OR 0,247, $p = 0,0302$), ein WMSI von $\geq 1,534 \pm 0,317$ (OR 5,561, $p = 0,0044$), ein RVEDD von $\geq 41 \pm 9$ mm (OR 1,071, $p = 0,0146$), ein systolischer MK Annulus von $\geq 38 \pm 4$ mm (OR 1,198, $p = 0,0029$), ein diastolischer MK Annulus von $\geq 39 \pm 4$ mm (OR 1,121, $p = 0,0303$) eine *Tenting Area* von $\geq 2,47 \pm 0,68$ cm² (OR 1,926, $p = 0,0119$) und ein PPM Abstand von 49 ± 15 mm (OR 1,042, $p = 0,0311$) als prädiktiv für das Vorliegen einer Dynamik unter Handgrip-Belastung.

Yiu et al. analysieren in einer Studie mit 128 Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und einer LVEF unter 50%, unter denen 107 Patienten eine FMR haben den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der MI und Parametern der Ruhe-Echokardiographie. Eine Analyse der Dynamik der MI wird jedoch in dieser Arbeit nicht geboten. Es zeigt sich, dass eine größere EROA mit einer vergrößerten systolischen *Tenting Area* ($r = 0,74$, $p = 0,0001$), einer hohen *Tenting Height* (hier adaptationshöhe) ($r = 0,63$, $p = 0,0001$) und einer größeren systolischen ($r = 0,62$, $p = 0,0001$) und diastolischen ($r = 0,49$ und $p = 0,0001$) Mitralklappenannulusfläche assoziiert ist (8).

Lancellotti et al. beschreiben in ihrer Studie aus dem Jahr 2003 mit 70 FMR Patienten nach Myokardinfarkt mit einer LVEF < 45 % und Evaluation der MI Dynamik unter Fahrrad-Belastung, eine Korrelation zwischen systolischer Mitralklappen *Tenting Area* und EROA Zunahme ($r = 0,76$, $p = < 0,0001$). Ebenfalls zeigt deren Studie eine Korrelation zwischen der Zunahme der EROA und systolischer ($r = 0,78$, $p = 0,0001$) und diastolischer Mitralklappenannulusfläche ($r = 0,54$, $p = 0,00002$) und *Tenting Height* (hier:

Coadaptationshöhe) ($r = 0,81$, $p = 0,0001$). Weiterhin sind in der untersuchten Kohorte Verbesserungen des WMSI unter Fahrrad-Belastung mit einer Verkleinerung der EROA assoziiert ($r = 0,68$, $p < 0,0001$) (32).

Yamano et al. zeigen in einer Studie mit 32 asymptomatischen oder milde symptomatischen Patienten mit einer DCM, darunter 23 Patienten mit einer FMR, dass eine Zunahme der EROA mit einer Zunahme der Tenting Area ($r = 0,9$, $p < 0,001$) und Tenting Height (Coadaptationshöhe) ($r = 0,62$, $p = 0,001$) korreliert (38). Harada et al. führen 2021 eine Studie mit 40 FMR Patienten mit symptomatischer, mindestens mittelgradiger MI durch. Hier wird die MI mittels TEE Untersuchung in Ruhe und unter isometrischer Handgrip-Belastung untersucht. Als Parameter für die dynamische MI wird das Delta der 3D *Vena Contracta Area* beurteilt. Hierbei zeigt sich bei den FMR Patienten eine Korrelation zwischen dem Delta der 3D *Vena Contracta Area* und der *Tenting Height* ($r = 0,47$, $p = 0,002$), welches sich in einer multivarianten schrittweisen linearen Regressionsanalyse als unabhängiger Prädiktor für die Zunahme der MI herausstellt gemessen am Delta der 3D *Vena Contracta Area* ($B = 1,456$, $\beta = 0,366$, KI $[0,318 - 2,593]$, $p = 0,014$) (90). Kagiya et al. demonstrieren in einer Studie mit 53 FMR Patienten eine Korrelation zwischen der Zunahme des RVol unter Handgrip-Belastung und der Zunahme des diastolischen Blutdrucks ($r = 0,32$, $p = 0,021$). Unter Fahrrad-Belastung wird eine Korrelation der Zunahme des RVol und der Zunahme LVESV ($r = -0,28$, $p = 0,040$) dargestellt (57). Zusammenfassend zeigen sich die von Yiu et al. herausgearbeiteten Korrelationen von Ruheparameter und Ausmaß der MI in Ruhe in den Folgestudien von Lancellotti et al., Yamano et al. und Harada et al. unter Belastung bestätigt. Giga et al. beschreiben dagegen in einer Studie mit 40 FMR Patienten nach Myokardinfarkt und mit linksventrikulärer Dysfunktion, dass es keine Korrelationen zwischen echokardiographischen Ruheparametern und Zunahme der EROA gebe (68).

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Studienlage zu den Prädiktoren für eine Dynamik unter allen Formen der Belastungsanalyse schmal ist. Eine Schwierigkeit im Vergleich der Daten der Literatur und aus unseren Ergebnissen liegt unter anderem in den unterschiedlichen verwendeten statistischen Methoden (Korrelation versus Regression) (32, 38, 57, 68), den verschiedenen Belastungsuntersuchungen (Fahrrad versus Handgrip) (32, 38, 68) und den

abweichenden Untersuchungsmodalitäten (TEE versus TTE) (90). Dennoch zeigen sich auch Übereinstimmungen mit unseren Daten, sodass vor allem das Ausmaß des *Tentings* (*Tenting Area*, *Tenting Height*) sowie die MK Geometrie (MK Annulus Durchmesser/ Fläche) prädiktiv für das Vorliegen einer dynamischen MI erscheinen. Daneben scheinen größere LV Volumina (insbesondere LVESV) als Zeichen eines fortgeschrittenen linksventrikulären Remodeling sowie regionale Wandbewegungsstörungen (WMSI) mit der Dynamik der MI unter Belastung zu korrelieren.

Bei den DMR Patienten korrelieren folgende Parameter mit dem Auftreten einer Dynamik: LVEDV $\geq 112 \pm 34$ ml (Odds Ratio 1,014, $p = 0,0478$), MK Annulus $\geq 35 \pm 5$ mm systolisch (Odds Ratio 1,140, $p = 0,0198$) und $\geq 37 \pm 5$ mm diastolisch (Odds Ratio 0,030, $p = 0,0316$).

Hierzu findet sich in der Literatur bisher nur eine Studie, welche den Sachverhalt im Rahmen einer TEE Untersuchung bei 36 DMR Patienten ebenfalls untersucht hat. Nach Harada et al. sind Parameter der MK Deformität mit der Dynamik der MI unter Handgrip-Belastung vergesellschaftet ((Prolaps Höhe ($r = 0,36$, $p = 0,29$), Prolaps Volumen ($r = 0,34$, $p = 0,044$), *Flail Gap* ($r = 0,44$, $p = 0,020$), *Flail Width* ($0,44$, $p = 0,007$)), wobei sich lediglich die *Flail Width* als unabhängiger Prädiktor für die Zunahme der MI herausstellte ($B = 0,611$, $\beta = 0,445$, KI $[0,182 - 1,039]$, $p = 0,007$) (90).

Aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungsmodalitäten und der geringen Patientenzahlen erscheinen weitere Studien notwendig, welche die Prädiktoren der dynamischen MI bei DMR Patienten genauer untersuchen. Unsere Studie erscheint daher hilfreich als Grundlage für weitere Folgestudien auf diesem Gebiet.

4.5 Zusammenhang zwischen der MI Dynamik und dem RV/RA Gradienten

Um die hämodynamischen Auswirkungen der isometrischen Handgrip-Belastung auf die pulmonale Strombahn erfassen zu können, haben wir die Veränderung des RVol unter Belastung mit der Veränderung des RV/RA Gradienten als Korrelat für den SPAP verglichen. Dabei zeigt sich bei den DMR und FMR

Patienten eine Korrelation zwischen der Veränderung der MI gemessen an der Dynamik des RVol und der Dynamik der EROA und der Veränderung des RV/RA Gradienten.

Bei den DMR Patienten korrelieren Veränderungen des RVol ($r = 0,3420$ [0,1258 – 0,5273] ($p = 0,0019$)) und der EROA ($r = 0,285$ [0,0619 – 0,4815] ($p = 0,0108$)) mit Veränderungen des RV/RA Gradienten. Auch bei den Patienten mit einer FMR liegt eine ähnliche Korrelation vor (RVol $r = 0,3034$ [0,1228 – 0,4645], $p = 0,0009$; EROA $r = 0,2316$ [0,04601 – 0,4017], $p = 0,0124$). Lancellotti et al. zeigen in einer Studie mit 159 FMR Patienten mit LV Dysfunktion und einer LVEF von 36 ± 7 % eine Korrelation der Veränderung des RVol bzw. der EROA mit einer Veränderung des SPAP unter Fahrrad-Belastung (RVol $r = 0,41$, $p < 0,001$ und EROA $r = 0,46$, $p < 0,0001$) (87). Magne et al. untersuchen in zwei Studien Patienten mit asymptomatischer, mindestens mittelgradiger DMR unter Fahrrad-Belastung und zeigen ebenfalls eine Korrelation der Veränderung der MI im Verhältnis zum SPAP. Bei 61 asymptomatischen Patienten legen sie eine Korrelation zwischen der Veränderung des RVol und dem SPAP ($r = 0,60$, $p = 0,02$) bzw. der EROA und des SPAP ($r = 0,59$, $p = 0,02$) dar (29). In einer zweiten Studie mit 78 Patienten demonstrieren sie eine Korrelation der Veränderungen der EROA und des RVol unter Fahrrad-Belastung mit dem Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie unter Belastung (definiert als SPAP > 60 mmHg) (Veränderung der EROA $r = 0,62$, $p < 0,001$ und Veränderung des RVol ebenfalls $r = 0,62$ $p < 0,0001$). Außerdem beschrieben sie eine Korrelation zwischen einer vergrößerten EROA bzw. einem vergrößerten RVol und dem Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie (EROA $r = 0,46$, $p < 0,0001$) (RVol $r = 0,42$, $p < 0,0001$) unter Fahrrad-Belastung (28). In einem Review aus dem Jahr 2015 wird die Evaluation der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit valvulären Erkrankungen unter Belastung empfohlen, da das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie besonders bei asymptomatischen Patienten einen negativen Einfluss auf das Überleben haben kann (28, 91). Auch die aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* empfehlen eine Belastungsuntersuchung bei Patienten, deren klinische Symptomlast nicht zu den echokardiographischen Befunden in Ruhe schlüssig erscheint (22).

Zusammenfassend zeigt sich in der vorliegenden Literatur eine klare Korrelation zwischen Aggravation der MI unter Belastung und der Veränderung des

pulmonalen Drucks (SPAP). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen in der von uns durchgeführten Studie. Die Korrelationskoeffizienten fallen in unserer Studie jedoch etwas geringer aus. Das könnte zum einen an der Betrachtung von unterschiedlichen Patientenkohorten liegen. In unserer Studie wurden alle Patienten mit einer DMR eingeschlossen (56 % mit einer leichtgradigen MI), unabhängig von ihrer Symptomlast, im Gegensatz zu den asymptomatischen Patienten mit mindestens mittelgradiger MI bei Magne et al. (28, 29). Ebenfalls wurde eine heterogenere Kohorte an Patienten mit FMR betrachtet als bei Lancelotti et al. In der vorgenannten Studie wurden Patienten mit einer LVEF von 36 ± 7 % eingeschlossen, welche keine Veränderungen an der Aortenklappe und keine hochgradige TI vorwiesen, kein VHF aufwiesen und eine weniger stark ausgeprägte klinische Symptomatik (NYHA Grad ≤ 3)(87). Außerdem wurde in den aufgeführten Studien die MI unter Fahrrad-Belastung und nicht unter Handgrip-Belastung bewertet. Die unterschiedlichen Belastungsmodalitäten könnte die in unserem Patientenkollektiv schwächer ausfallenden Korrelation ebenfalls begründen.

4.6 Vergleichbarkeit der Handgrip- und Fahrrad-Belastung

Im klinischen Kontext werden bei der Evaluation der MI unter Belastung die Handgrip- und die Fahrrad-Echokardiographie oft gleichgesetzt. Die Studienlage, die diese beiden Belastungsechokardiographie Methoden vergleicht, ist allerdings sehr schmal. Daher haben wir einen direkten Vergleich der beiden Belastungsmethoden bei 21 Patienten mit DMR oder FMR durchgeführt. Die Ergebnisse des Vergleichs und die aktuelle Literatur sind in den folgenden Abschnitten aufgeführt.

4.6.1 Auswirkungen von Fahrrad-Belastung versus Handgrip-Belastung auf die Hämodynamik

In unserer Studie zeigt sich numerisch ein stärker ausgeprägter Anstieg von systolischem und diastolischem BP sowie des RPP, allerdings ohne statistische Relevanz (BP systolisch Handgrip 145 ± 23 mmHg, Fahrrad 154 ± 35 mmHg, $p = 0,504$; BP diastolisch Handgrip 76 ± 17 mmHg, Fahrrad 82 ± 18 mmHg, $p = 0,0777$; RPP Handgrip 12871 ± 2712 mmHg/s, Fahrrad 14371 ± 4799 mmHg/s, $p = 0,0848$). Die Herzfrequenz steigt unter Fahrrad-Belastung stärker an als unter Handgrip-Belastung (Handgrip 88 ± 19 /min, Fahrrad 103 ± 26 /min, $p = 0,0104$).

Crawford et al. beschreiben 1979 in einer Studie mit 20 gesunden Probanden (alle unter 36 Jahre) eine Zunahme der Herzfrequenz unter isometrischer Handgrip-Belastung mit halbmaximaler Kraft von 60 ± 10 /min auf 79 ± 10 /min ($p < 0,001$). Der systolische Blutdruck stieg von 110 ± 11 mmHg auf 139 ± 16 mmHg ($p < 0,001$). Unter Fahrrad-Belastung stieg in der gleichen Kohorte die Herzfrequenz von 66 ± 9 /min auf 124 ± 13 /min ($p < 0,001$) und der systolische Blutdruck von 108 ± 4 mmHg auf 153 ± 13 mmHg ($p < 0,001$). Ein direkter Vergleich des jeweiligen Anstiegs wurde nicht durchgeführt (56).

Stock et al. beschreiben 2020 in einer Studie mit 30 gesunden Patienten zwischen 18 und 33 Jahren eine signifikante Zunahme von Herzfrequenz und systolischem und diastolischem Blutdruck unter Handgrip-Belastung ($p < 0,001$) (92).

Von Knobelsdorff et al. beschreiben 2013 in einer Studie mit 31 gesunden Patienten im Alter von 45 ± 17 Jahren ebenfalls eine Zunahme von Herzfrequenz und Blutdruck ($p < 0,001$) unter Handgrip-Belastung in einer Kardio-MRT Studie (93).

In beiden aufgeführten Studien wurden deutlich jüngere Patienten untersucht als in unserer Kohorte (75 ± 10 Jahre). Jake Samuel et al. zeigen in einer Studie mit 26 Patienten in verschiedenen Altersgruppen, dass die Auswirkungen von Handgrip Belastung in den Altersgruppen vergleichbar sind (94). Alle bisher aufgeführten Quellen bieten allerdings keinen direkten Vergleich der Fahrrad- und Handgrip-Belastung.

Kagiyama et al. vergleichen in einer Studie mit 53 FMR Patienten die Auswirkungen der isometrischen Handgrip-Belastung im Vergleich zur Fahrrad-

Belastung. Unter Fahrrad-Belastung wird ein stärkerer Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks als unter Handgrip-Belastung dargestellt (Herzfrequenz Fahrrad-Belastung +40 /min, Handgrip-Belastung +10 /min, $p < 0,001$, BP systolisch Fahrrad-Belastung +38 mmHg, Handgrip-Belastung +25 mmHg, $p < 0,001$).

Insgesamt zeigt sich unter Handgrip Belastung ein deutlicher Einfluss auf Herzfrequenz und Blutdruck, der allerdings etwas geringer ausfällt als unter fahrradergometrischer Belastung.

4.6.2 Auswirkungen von Fahrrad- versus Handgrip-Belastung auf die linksventrikuläre Funktion und -Volumina

Im Rahmen unserer Studie können wir zeigen, dass es in unserer Kohorte (21 Patienten) keinen Unterschied zwischen den Auswirkungen von Fahrrad- und Handgrip-Belastung in Bezug auf LVEDV, LVESV, LVSV, LVEF, *LV Forward Flow* und LA Volumen gibt. Unter Fahrrad-Belastung kommt es allerdings zu einem um 1353 ml/min [408 ml/min – 2299 ml/min] höheren *Cardiac Output* als unter Handgrip-Belastung ($p = 0,0079$). Dies könnte auf die im vorausgestellten Punkt beschriebene höhere Herzfrequenz ($+15 \pm 24$ /min, $p = 0,0104$) sowie den numerischen stärkeren Anstieg des *LV Forward Flow* ($+5 \pm 16$ ml; $p = 0,222$) unter Fahrrad-Belastung zurückzuführen sein. In der bereits erwähnten Studie von Crawford et al., mit 20 jungen, gesunden Probanden wird vage eine Reduktion der linksventrikulären Leistung unter Handgrip-Belastung beschrieben, ohne dass ein direkter Vergleich mit der Fahrrad-Belastung durchgeführt wird. Außerdem wurde in dieser Studie die Herzleistung mittels M-Mode Echokardiographie untersucht und andere, zum Teil veraltete Parameter zur Beurteilung der LV Funktion herangezogen (56).

Von Knobelsdorff et al. beschreiben in einer mittels Kardio-MRT durchgeführten Studie aus dem Jahr 2013 bei 31 gesunden Patienten keine Zunahme des Schlagvolumens unter isometrischem Handgrip-Manöver mit 30 % der Maximalkraft (78 ± 12 ml auf 80 ± 13 ml, $p = 0,215$), aber ebenfalls eine Zunahme des *Cardiac Outputs* unter Handgrip Belastung (von $5,4 \pm 0,8$ l/min auf $6,9 \pm 1,1$ l/min, $p < 0,001$) (93). Hier fehlt ebenfalls ein direkter Vergleich mit der Fahrradbelastung.

Kagiyama et al. beschreiben lediglich einen Unterschied zwischen der LVEF und dem Schlagvolumen unter Handgrip- vs. Fahrrad-Belastung (LVEF +2 % unter Handgrip-Belastung vs. +6 % unter Fahrrad-Belastung, Schlagvolumen +11 ml unter Fahrrad-Belastung, -1 ml unter Handgrip-Belastung). Auf weitere Unterschiede gehen sie nicht ein (57).

Diese Unterschiede könnten ebenfalls durch die heterogenen Patientenkohorten und die unterschiedlichen Patientenzahlen erklärt werden. Unterschiede zwischen dynamischer und isometrischer Belastung auf die Linksherzfunktion wären ebenfalls durch die verschiedenen Auswirkungen der Kontraktionsformen auf das Herzkreislaufsystem zu erwarten (48).

4.6.3 Auswirkungen der Handgrip- versus Fahrrad-Belastung auf die Mitralklappeninsuffizienz

Bei der Quantifizierung der MI anhand der VC, PISA und EROA ergibt sich kein Unterschied zwischen den Auswirkungen der Fahrrad- und Handgrip-Belastung. Lediglich das RVol stieg unter Handgrip-Belastung um 4 ± 9 ml stärker an als unter Fahrrad-Belastung ($p = 0,0453$). In der Literatur findet sich nur eine Studie von Kagiyama et al., die die Auswirkungen von Fahrrad- vs. Handgrip-Belastung auf die MI in einer Kohorte von FMR Patienten untersucht. Hier ergibt sich ein ähnliches Bild. Das RVol stieg unter Fahrrad-Belastung um $9 [1 - 15]$ ml, unter Handgrip-Belastung dagegen um $12 [6 - 16]$ ml an ($p = 0,013$) (57).

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass obwohl kleine, knapp statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Belastungsmethoden bezogen auf die Vergrößerung des RVol existieren, beide Methoden der Belastungsechokardiographie im klinischen Kontext jedoch sehr vergleichbare Auswirkungen auf die MI zu haben scheinen.

4.7 Interobserver Realibilität

Zur Überprüfung der Interobserver Realibilität wurden 100 zufällig ausgewählte Befunde durch einen zweiten Untersucher verblindet ausgewertet.

Bei der Quantifizierung der VC in Ruhe ergibt sich ein Untersucherbias von $+0,09 \pm 0,55$ mm, unter Handgrip-Belastung ein Unterschied von $-0,5 \pm 1,3$ mm. Bei der Quantifizierung der PISA liegt dieser Untersucherbias bei $-0,19 \pm 0,78$ mm in Ruhe und bei $-0,1 \pm 0,69$ mm unter Handgrip-Belastung. Bei der Quantifizierung der EROA beträgt der Untersucherbias in Ruhe $0,008 \pm 0,03$ cm² und $0,002 \pm 0,02$ cm² unter Handgrip-Belastung. Bei der Quantifizierung des RVol liegt der Untersucherbias in Ruhe bei $-0,23 \pm 4,6$ ml und unter Belastung bei $-0,73 \pm 4,1$ ml.

2010 publizierten Biner et al. eine Studie, in der die MI von 16 Patienten durch 18 unabhängige Untersucher quantifiziert wird. Dabei wird eruiert, wie gut die Übereinstimmung zwischen Untersuchern bei der Klassifikation einer MI als hochgradig ist. Dabei zeigen sie für die PISA eine Übereinstimmung von 78 ± 15 % mit einem Kappa Koeffizienten von 0,37 [0,16 – 0,58] und für die VC eine Übereinstimmung von 75 ± 15 % (Kappa Koeffizient 0,28 [0,11 – 0,45]). Bei Betrachtung der EROA ergibt sich eine gute Übereinstimmung (definiert als ≥ 80 %) in 38 % der Fälle, eine akzeptable Übereinstimmung (60 % - 79 %) in 50 % der Fälle und eine schlechte Übereinstimmung (< 60 %) in 12 % der Fälle (95).

Dall'Aglia et al. berichten über eine Übereinstimmung zwischen zwei Untersuchern von 83 %. Allerdings werden keine einzelnen Parameter gesondert erwähnt, die zur Quantifizierung der MI zu Rate gezogen werden, gesondert erwähnt. Weiterhin wurde die MI in Ruhe quantifiziert (96).

Enriquez-Sarano et al. berichten in einer Studie mit 210 Patienten von einer sehr guten Korrelation $r = 0,98$ ($p < 0,0001$) bei der Messung der EROA in Ruhe durch zwei verschiedenen Untersucher (97).

In einer Studie aus dem Jahr 2001 beschreiben Lebrun et al. bei der Messung des RVol bei 27 FMR Patienten eine Übereinstimmung des RVol in Ruhe ($2 \pm 2,7$ ml) und unter Fahrrad-Belastung ($3,5 \pm 6,2$ ml) (49)

Yamano et al. berichten bei 23 FMR Patienten von einer Abweichung der Ruhe-EROA von $0,08 \pm 0,14 \text{ cm}^2$ und unter Fahrrad-Belastung einer EROA-Abweichung um $0,13 \pm 0,17 \text{ cm}^2$ (38).

Foster et al. beschreiben in einer Substudie der *Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study I* eine sehr gute Korrelation zwischen zwei Untersuchern in einer Analyse von 187 Echokardiographie Untersuchungen der MI in Ruhe (jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Studie bei 55 Patienten) (VC $r = 0,8$, RVol $r = 0,89$, EROA $r = 0,97$) (98).

Magne et al. beschreiben bei der Evaluation der MI von 61 DMR Patienten in Ruhe und unter Fahrrad-Belastung eine sehr gute Übereinstimmung zwischen zwei Untersuchern, gemessen an der EROA mit Abweichungen von $<5 \%$ ($0,7\text{-}0,3 \%$ in Ruhe und $1,1\text{-}3,9 \%$ unter Fahrrad-Belastung) (29).

Insgesamt gibt es eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Untersuchern in unserer Studie, besonders im Vergleich zu anderen Studien die Belastungsuntersuchungen (38, 49) durchgeführt haben, was daran liegen könnte, dass unter Handgrip-Belastung oft bessere Schallbedingungen und daher eine bessere Bildqualitäten vorliegen als unter Fahrrad-Belastung. Letztere geht aufgrund von Bewegungsartefakten oft mit einer eingeschränkten Bildqualität einher.

4.8 Prognostische Relevanz der dynamischen MI unter Handgrip-Belastung

Insgesamt führten wir bei 231 Patienten mit DMR oder FMR in einem Zeitraum von 275 ± 103 Tagen ein *Follow-up* durch. Dabei zeigt sich in der Kohorte der DMR Patienten kein Unterschied im endpunktfreien Überleben von Patienten mit einer dynamischen oder fixierten DMR, definiert als Zunahme des RVol um ≥ 15 ml unter Handgrip-Belastung (Chi-Quadrat 1,049, $p = 0,3056$). Misst man die Dynamik der MI anhand der Zunahme der EROA um $< 0,1 \text{ cm}^2$ oder $\geq 0,1 \text{ cm}^2$, zeigt sich ebenfalls kein Unterschied im endpunktfreien Überleben bei Patienten mit dynamischer oder fixierter DMR (Chi-Quadrat 2,022, $p = 0,1550$).

Bei den Patienten mit einer fixierten FMR zeigt sich ein medianes endpunktfreies Überleben von 297 Tagen im Vergleich zu 126 Tagen bei Patienten mit einer dynamischen MI, bezogen auf das RVol (Chi Quadrat 7,108, $p = 0,0077$, HR 2,397 [1,258 – 4,564]). Dieser Unterschied lässt sich in der Betrachtung der einzelnen Endpunkte allerdings lediglich bei dem Endpunkt Interventionen an der Mitralklappe reproduzieren. Definiert man eine Dynamik als Zunahme der EROA um $\geq 0,1 \text{ cm}^2$, zeigt sich ebenfalls, dass eine dynamische MI bei FMR Patienten zu einem kürzeren endpunktfreien Überleben führt (Chi Quadrat 16,68, $p < 0,0001$, HR 2,910 [1,362 – 6,217]). Außerdem ergibt sich, dass FMR Patienten mit einer EROA Dynamik unter Handgrip-Belastung eine höhere Mortalität jeglicher Ursache, häufigere Herzinsuffizienz Hospitalisierungen und/ oder Interventionen an der Mitralklappe aufwiesen.

Insgesamt gibt es wenige Studien, die die prognostische Wertigkeit einer dynamischen MI unter Handgrip-Belastung untersucht haben. Dagegen finden sich einige Studien, die die prognostische Relevanz der dynamischen MI unter Fahrrad-Belastung beschreiben.

Magne et al. berichten, dass bei 61 Patienten mit einer mindestens mittelgradigen MI eine Dynamik von ≥ 15 ml RVol unter Fahrrad-Belastung mit einem kürzeren symptomfreien Überleben in einem Beobachtungszeitraum von 22 ± 13 Monaten assoziiert ist (symptomfreies Überleben über 12 Monate: 53 ± 12 % mit Dynamik vs. 81 ± 6 % ohne Dynamik, über 24 Monate: 26 ± 11 % mit Dynamik vs. 67 ± 8 % ohne Dynamik, 30 Monate: 13 ± 9 % mit Dynamik vs. 59 ± 9 % ohne Dynamik, $p < 0,0015$). Ähnliche Ergebnisse sind gemessen an der Zunahme der EROA

nachweisbar ($p < 0,03$). Als Symptome wurden im *Follow-Up* Dyspnoe, Angina Pectoris, Synkopen oder Schwindel gewertet (29).

Lancellotti et al. evaluieren über den Zeitraum von 19 ± 8 Monaten in einem Patientenkollektiv von 89 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, dass die Zunahme der EROA um $\geq 0,13 \text{ cm}^2$ unter Fahrrad-Belastung ein unabhängiger Prädiktor für kardiale Mortalität ist ($p = 0,0005$) (35). Zwei Jahre später zeigt die Arbeitsgruppe in einer Kohorte aus 161 Patienten mit FMR über einen Beobachtungszeitraum von 35 ± 11 Monaten, dass eine dynamische MI unter Fahrrad-Belastung mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist. Die betrachteten Endpunkte waren kardiale Mortalität, Herzinsuffizienz Hospitalisierung, Myokardinfarkt und instabile Angina Pectoris Beschwerden. Eine dynamische MI, gemessen an einer Zunahme der EROA um $\geq 0,13 \text{ cm}^2$ unter Fahrrad-Belastung, führt zu einer erhöhten Mortalität (17/23 vs. 31/138, $p < 0,0001$, HR 4,42 [2,61 – 7,53], $p < 0,0001$) und häufiger zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit konsekutiver Hospitalisierung (18/26 vs. 30/135, $p < 0,0001$, HR 3,6 [1,4 – 9,2], $p = 0,0082$) gegenüber den Patienten ohne Dynamik. Eine multivariate Analyse bestätigt die Zunahme der EROA um $\geq 0,13 \text{ cm}^2$ als unabhängigen Prädiktor für kardiale Mortalität (HR 5,0 [1,9 – 13], $p = 0,0009$) (33).

2021 publizieren Kagiya et al., dass in einer Kohorte von 53 Patienten mit einer FMR weder eine Dynamik der MI unter Handgrip-Belastung noch unter Fahrrad-Belastung einen prognostischen Effekt habe. Als Endpunkte wurden die Herzinsuffizienz-Hospitalisierung und kardiale Mortalität über einen Zeitraum von 439 Tagen (Median) beobachtet. Allerdings wird lediglich die Zunahme des MI Schweregrades und des RVol untersucht und keine klare Definition der Dynamik geboten. Lediglich eine fehlende Verbesserung der Kontraktilität, gemessen am globalen longitudinalen Strain unter Fahrrad-Belastung, aber nicht unter Handgrip-Belastung, habe einen negativen Einfluss auf das endpunktfreie Überleben (HR 0,39, [0,16 – 0,91], $p = 0,03$) (57). Dies steht im Kontrast zu den oben aufgeführten Studien von Lancellotti et al. und Magne et al.

Ennezat et al. betrachten in einer Studie aus dem Jahr 2008 die FMR bei 104 Patienten mit einer LVEF $\leq 45 \%$ in Ruhe und unter Fahrrad-Belastung. Nach einem Beobachtungszeitraum von 20 Monaten (Median) beschreiben sie, dass

eine Zunahme der EROA keine Auswirkungen auf das Überleben der Patienten habe (HR 0,99, [0,94 – 1,04], $p = 0,63$) (34).

In unserer Studie zeigte sich unter den DMR Patienten kein Unterschied zwischen denen mit dynamischer und denen mit fixierter MI. Dies steht im Widerspruch zu den Daten von Magne et al., was entweder durch die verschiedenen Formen der Belastungsechokardiographie oder durch die heterogenen Kohorten (61 asymptomatische Patienten mit einer mindestens mittelgradigen MI vs. 100 Patienten mit DMR, ungeachtet der Symptomlast oder des Schweregrads der MI in Ruhe) erklärt werden kann (29).

Unter den FMR Patienten zeigt sich ein Unterschied im endpunktfreien Überleben zwischen Patienten mit fixierter versus dynamischer FMR. Dies könnte allerdings zum Teil dadurch zu Stande kommen, dass in den kombinierten Endpunkt auch bereits vollzogene Interventionen an der Mitralklappe (interventionell oder chirurgisch) eingeflossen sind. Die Entscheidung, ob eine Intervention erfolgte oder nicht, wurde durch ein interdisziplinäres Team getroffen, welchem die Ergebnisse der Belastungsuntersuchung vorlagen. Dies wird dadurch unterstützt, dass in der Betrachtung der einzelnen Endpunkte, lediglich die interventionelle und chirurgische MK Versorgung signifikant waren (HR 3,619 [1,495 – 8,761], $p < 0,0001$). Die schlechtere Prognose von FMR Patienten mit einer EROA Dynamik von $\geq 0,1 \text{ cm}^2$, bezogen auf Mortalität jeglicher Ursache bzw. Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen, ist hierdurch jedoch eindeutig nicht zu erklären. Daher erscheint die EROA im Vergleich zum RVol in unserer Studie der prognostisch wichtigere Parameter zu sein. Antoine et al. zeigen in ihrer Studie aus dem Jahr 2018 bei 3914 DMR Patienten und einem *Follow-up* von $6,7 \pm 3,1$ Jahren, dass die EROA (u.a. im Vergleich zum RVol) der am stärksten mit der Mortalität assoziierte echokardiographische Parameter ist (88). Diese Ergebnisse sollten in größeren Folgestudien und für einzelne Patientensubgruppen in Zukunft präziser untersucht werden.

4.9 Prognostische Relevanz der hochgradigen MI in Ruhe und unter Handgrip-Belastung

Im Rahmen unserer Studie zeigt sich ein kürzeres endpunktfreies Überleben bei DMR und FMR Patienten, je ausgeprägter die MI in Ruhe oder unter Belastung ist. So hatten DMR Patienten mit einem RVol von 38 - 92 ml (4. Quartil) in Ruhe in 61,90 % den kombinierten Endpunkt erreicht, wohingegen Patienten mit einem RVol von 6 - 15 ml (1. Quartil) in 33,33 % der Fälle den kombinierten Endpunkt erreichten ($p = 0,001$). Unter Belastung erreichten 80,95 % der Patienten mit einem RVol von 45 - 102 ml (4. Quartil) den kombinierten Endpunkt und 28,57 % der Patienten mit einem RVol zwischen 5 und 20 ml (1. Quartil) ($< 0,001$). Ein ähnliches Bild ergab sich bei Betrachtung der EROA. Unter den FMR Patienten erreichten 38,89 % der Patienten mit einem Ruhe RVol von 5 - 16 ml (1. Quartil) den kombinierten Endpunkt und 63,89 % der Patienten mit einem Ruhe RVol zwischen 27 - 38 ml (4. Quartil) ($p = 0,029$). Unter Belastung erreichten 36,11 % der Patienten des ersten Quartils (7 -20 ml) den kombinierten Endpunkt und 66,67 % des 4. Quartils (37 - 89 ml) ($p = 0,001$).

Lancellotti et al. zeigen in einer bereits oben zitierten Studie mit 89 FMR Patienten, dass eine EROA von $\geq 0,2 \text{ cm}^2$ in Ruhe ein unabhängiger Prädiktor für kardiale Mortalität ist ($p = 0,01$) (35). In einer weiteren, bereits zitierten Studie mit 161 FMR Patienten zeigt die Arbeitsgruppe, dass Patienten mit einer EROA $\geq 0,2 \text{ cm}^2$ eine höhere Mortalitätsrate im Vergleich zu Patienten mit einer EROA $\leq 0,2 \text{ cm}^2$ haben (16/23 vs. 35/138, $p < 0,0001$). Ebenfalls wird eine Ruhe EROA von $\geq 0,2 \text{ cm}^2$ als unabhängigen Prädiktor für kardiale Mortalität herausgearbeitet (HR 4,5 [1,8 – 11], $p = 0,001$) (33). Ennezat et al. beschreiben ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der EROA in Ruhe und der Mortalität jeglicher Ursache in einer Kohorte aus 104 Patienten mit einer FMR und einer LVEF ≤ 45 % in einen Beobachtungszeitraum im Median von 20 Monaten (HR 1,05 [1,00 – 1,09], $p = 0,019$) (34).

Rossi et al. weisen in einer Studie mit 1256 ICM und DCM Patienten mit Herzinsuffizienz in einem Beobachtungszeitraum von $2,7 \pm 2,0$ Jahren einen engen Zusammenhang zwischen hochgradiger FMR und schlechter Prognose nach (HR 2,0 [1,5 – 2,6], $p < 0,0001$) nach. Dieser findet sich dabei in jedem Parameter wieder, der einen Hinweis auf eine hochgradige MI bietet, wieder

(EROA > 0,2 cm², HR 1,8 [1,3 – 2,6], p = 0,0009; RVol > 30 ml, HR 2,0 [1,3 – 2,6], p = 0,001; VC > 0,4 cm, HR 2,5 [2,1 – 3,2], p < 0,0001) (66).

Szymanski et al. zeigen in einer Studie die 77 Patienten mit einer FMR auf Basis einer ICM über 5 Jahre beobachtet, dass eine VC ≥ 0,2 cm mit einem HR von 6,72 ein unabhängiger Prädiktor für einen Tod kardialer Genese ist (p = 0,04) (36).

2018 zeigen Abe et al. in einer Kohorte von 298 Patienten mit einer FMR, einem VHF, und einer LVEF ≥ 50 %, dass eine MI pro höherem Schweregrad ein um ein HR von 4,0 [2,3 – 7,0] höheres Risiko für das Erreichen des kombinierten Endpunktes (aus Tod kardialer Genese, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder Operation an der Mitralklappe) bedeutet (16).

Alles in allem kann in unserer Studie ebenfalls ein kürzeres endpunktfreies Überleben nachgewiesen werden, und zwar je größer die Ruhe MI bei Patienten ist, nachgewiesen werden.

Obwohl keine der aufgeführten Studien einen Zusammenhang zwischen einer schlechten Prognose und einer höhergradigen MI unter Belastung untersucht hat, erscheint aufgrund der übereinstimmenden Daten ein Zusammenhang naheliegend. Allerdings sind diesbezüglich weitere Studien zur Bestätigung notwendig.

4.10 Limitationen

Die in unserer Studie verwendeten Daten wurden lediglich an einem Zentrum gesammelt. Es handelt sich nicht um eine multizentrische Studie. Eine Validierung der Ergebnisse durch eine multizentrische Studie mit einer größeren Patientenkohorte könnte wichtige Aufschlüsse bieten, um die teils widersprüchlichen Literaturergebnisse besser in Bezug zu unseren Ergebnissen einordnen zu können.

Auch wäre eine genauere Analyse einiger Subgruppen sinnvoll, um zu eruieren, ob eine Dynamik der MI in einzelnen Gruppen eine prognostische Wertigkeit aufweist.

Eine weitere Limitation in Bezug auf den prognostischen Stellenwert der dynamischen MI liegt darin, dass das interdisziplinäre Team, welches Behandlungsentscheidungen getroffen hat, die Ergebnisse der Belastungsuntersuchung kannte. Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Team in seiner Entscheidungsfindung beeinflusst wurden. Eine weitere Limitation im Vergleich zwischen der Fahrrad- und der Handgrip-Belastung liegt in der sehr kleinen Anzahl an eingeschlossenen Patienten ($n = 21$).

Ein Problem in der praktischen Anwendung der Handgrip-Belastung liegt in der Verwendung eines Dynamometers, bei dem die gedrückte Kraft durch den Untersucher überprüft werden musste, damit kontinuierlich mit 50 % der Maximalkraft belastet wurde. Eine kontinuierliche Überprüfung ist bei einem Untersucher jedoch nicht möglich. Ein akustisches oder visuelles Signal, welches dem Patienten signalisiert, ob die richtige Kraft aufgewendet wird, wäre zum Beispiel hilfreich.

4.11 Schlussfolgerung

In dieser Studie untersuchten wir, ob die Handgrip-Belastung bei einem relevanten Anteil an Patienten mit MI unterschiedlicher Genese, eine Dynamik demaskiert, was durch die resultierenden hämodynamischen Konsequenzen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität vergesellschaftet ist.

Wir zeigten, dass eine dynamische MI, definiert als Zunahme der EROA um $\geq 0,1 \text{ cm}^2$ unter Handgrip Belastung, bei FMR Patienten mit einer erhöhten Mortalität jeglicher Ursache und einer deutlich gesteigerten Rate an Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen vergesellschaftet ist. Ob ein kausaler Zusammenhang mit den durch die Handgrip-Belastung verursachten hämodynamischen Veränderungen besteht oder eine andere Ursache vorliegt, bleibt offen.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass Handgrip- und Fahrrad-Belastung ähnliche hämodynamische Effekte und Auswirkungen auf die MI aufweisen.

Alles in allem sollten weitere Studien zu den prognostischen Auswirkungen der dynamischen MI und der hochgradigen MI unter Belastung durchgeführt werden, um die Ergebnisse der Belastungsechokardiographie bei der Therapieplanung bei Patienten mit MI besser einordnen zu können. In unserer Ausgangshypothese vermuteten wir, dass die Handgrip-Belastung bei einem relevanten Anteil an Patienten mit MI unterschiedlicher Genese eine Dynamik oder ein besonders hohen Schweregrad der MI demaskiert, was durch die hämodynamischen Konsequenzen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vergesellschaftet ist. Wir fanden heraus, dass die Handgrip-Belastung bei DMR und FMR Patienten eine Dynamik oder einen besonders hohen Schweregrad der MI demaskieren kann. Es scheint bei DMR und FMR Patienten ein hoher Schweregrad der MI und bei FMR Patienten zusätzlich eine EROA Dynamik von $\geq 0,1 \text{ cm}^2$ mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vergesellschaftet zu sein. Somit sehen wir die folgende Hypothese bestätigt:

Die Handgrip-Belastung demaskiert bei 20-25 % der Patienten mit MI eine relevante Dynamik, was bei FMR Patienten mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen einhergeht.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Apostolidou E, Maslow AD, Poppas A. Primary mitral valve regurgitation: Update and review. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017;2017(1):e201703.
2. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, Badhwar V, Bavaria JE, Elmariah S, et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(17):2236-70.
3. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009;373(9672):1382-94.
4. Carpentier A. Cardiac valve surgery—the “French correction”. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1983;86(3):323-37.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
6. Adams DH, Anyanwu AC. Seeking a higher standard for degenerative mitral valve repair: begin with etiology. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136(3):551-6.
7. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation*. 2005;112(5):745-58.
8. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation*. 2000;102(12):1400-6.
9. Monteagudo Ruiz JM, Galderisi M, Buonauro A, Badano L, Aruta P, Swaans MJ, et al. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(5):503-7.
10. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, Vandervoort PM. Exercise Dynamics in Secondary Mitral Regurgitation: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Circulation*. 2017;135(3):297-314.

11. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, et al. 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;7(2):76-90.
12. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016;37(47):3515-22.
13. Kihara T, Gillinov AM, Takasaki K, Fukuda S, Song JM, Shiota M, et al. Mitral regurgitation associated with mitral annular dilation in patients with lone atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Echocardiography*. 2009;26(8):885-9.
14. Hoit BD. Atrial functional mitral regurgitation. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(5):474-81.
15. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2465-76.
16. Abe Y, Akamatsu K, Ito K, Matsumura Y, Shimeno K, Naruko T, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Functional Mitral and Tricuspid Regurgitation Despite Preserved Left Ventricular Ejection Fraction in Atrial Fibrillation Patients. *Circ J*. 2018;82(5):1451-8.
17. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1474-81.
18. Kim DH, Heo R, Handschumacher MD, Lee S, Choi YS, Kim KR, et al. Mitral Valve Adaptation to Isolated Annular Dilation: Insights Into the Mechanism of Atrial Functional Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(4):665-77.
19. Spieker M, Kelm M, Westenfeld R. Moderne Diagnostik der Mitralklappen- und Trikuspidalklappe – was ist wirklich notwendig? *Aktuelle Kardiologie*. 2017;6(04):265-70.
20. Clavel MA, Tribouilloy C, Vanoverschelde JL, Pizarro R, Suri RM, Szymanski C, et al. Association of B-Type Natriuretic Peptide With Survival in

Patients With Degenerative Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1297-307.

21. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi M, Achilli F, Arias A, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(12):1099-106.

22. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021.

23. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303-71.

24. Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, Orszulak TA, Khandheria BK, Seward JB, et al. Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1129-36.

25. Lancellotti P, Dulgheru R, Go YY, Sugimoto T, Marchetta S, Oury C, et al. Stress echocardiography in patients with native valvular heart disease. *Heart*. 2018;104(10):807-13.

26. Levine RA, Hung J. Ischemic mitral regurgitation, the dynamic lesion: clues to the cure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1929-32.

27. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e72-e227.

28. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation*. 2010;122(1):33-41.

29. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Exercise-induced changes in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):300-9.

30. Kamijima R, Suzuki K, Izumo M, Kuwata S, Mizukoshi K, Takai M, et al. Predictors of Exercise-Induced Pulmonary Hypertension in Patients with

Asymptomatic Degenerative Mitral Regurgitation: Mechanistic Insights from 2D Speckle-Tracking Echocardiography. *Sci Rep*. 2017;7:40008.

31. Lancellotti P, Stainier PY, Lebois F, Pierard LA. Effect of dynamic left ventricular dyssynchrony on dynamic mitral regurgitation in patients with heart failure due to coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1304-7.
32. Lancellotti P, Lebrun F, Pierard LA. Determinants of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1921-8.
33. Lancellotti P, Gerard PL, Pierard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1528-32.
34. Ennezat PV, Marechaux S, Huerre C, Deklunder G, Asseman P, Jude B, et al. Exercise does not enhance the prognostic value of Doppler echocardiography in patients with left ventricular systolic dysfunction and functional mitral regurgitation at rest. *Am Heart J*. 2008;155(4):752-7.
35. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003;108(14):1713-7.
36. Szymanski C, Levine RA, Tribouilloy C, Zheng H, Handschumacher MD, Tawakol A, et al. Impact of mitral regurgitation on exercise capacity and clinical outcomes in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2011;108(12):1714-20.
37. Lapu-Bula R, Robert A, Van Craeynest D, D'Hondt AM, Gerber BL, Pasquet A, et al. Contribution of exercise-induced mitral regurgitation to exercise stroke volume and exercise capacity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2002;106(11):1342-8.
38. Yamano T, Nakatani S, Kanzaki H, Toh N, Amaki M, Tanaka J, et al. Exercise-Induced Changes of Functional Mitral Regurgitation in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2008;102(4):481-5.
39. Izumo M, Suzuki K, Moonen M, Kou S, Shimozaoto T, Hayashi A, et al. Changes in mitral regurgitation and left ventricular geometry during exercise affect exercise capacity in patients with systolic heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(1):54-60.

40. Keren G, Katz S, Gage J, Strom J, Sonnenblick EH, LeJemtel TH. Effect of isometric exercise on cardiac performance and mitral regurgitation in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J.* 1989;118(5 Pt 1):973-9.
41. Keren G, Katz S, Strom J, Sonnenblick EH, LeJemtel TH. Dynamic mitral regurgitation. An important determinant of the hemodynamic response to load alterations and inotropic therapy in severe heart failure. *Circulation.* 1989;80(2):306-13.
42. Spain MG, Smith MD, Kwan OL, DeMaria AN. Effect of isometric exercise on mitral and aortic regurgitation as assessed by color Doppler flow imaging. *Am J Cardiol.* 1990;65(1):78-83.
43. Zdrengea D, Predescu D, Ossian V, Gligor E. Effect of isometric effort upon mitral regurgitation severity--echo Doppler study. *Rom J Intern Med.* 1997;35(1-4):13-7.
44. Spieker M, Hellhammer K, Spießhoefer J, Zeus T, Horn P, Kelm M, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip in patients with handgrip exercise-induced dynamic mitral regurgitation. *Vessel Plus.* 2020;2020.
45. Lancellotti P, Magne J. Stress echocardiography in regurgitant valve disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):840-9.
46. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(11):1191-229.
47. Laughlin MH. Cardiovascular response to exercise. *Am J Physiol.* 1999;277(6 Pt 2):S244-59.
48. Manou-Stathopoulou V, Goodwin CD, Patterson T, Redwood SR, Marber MS, Williams RP. The effects of cold and exercise on the cardiovascular system. *Heart.* 2015;101(10):808-20.
49. Lebrun F, Lancellotti P, Pierard LA. Quantitation of functional mitral regurgitation during bicycle exercise in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(6):1685-92.
50. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(24):2251-60.

51. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30(3):278-89.
52. Dubin A, Lattanzio B, Gatti L. The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine - from healthy subjects to septic shock patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(4):490-8.
53. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JRTC. Methodology, Feasibility, Safety and Diagnostic Accuracy of Dobutamine Stress Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(3):595-606.
54. Henri C, Pierard LA, Lancellotti P, Mongeon FP, Pibarot P, Basmadjian AJ. Exercise testing and stress imaging in valvular heart disease. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):1012-26.
55. Heinle SK, Tice FD, Kisslo J. Effect of dobutamine stress echocardiography on mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(1):122-7.
56. Crawford MH, White DH, Amon KW. Echocardiographic evaluation of left ventricular size and performance during handgrip and supine and upright bicycle exercise. *Circulation*. 1979;59(6):1188-96.
57. Kagiya N, Toki M, Yuri T, Aritaka S, Hayashida A, Sengupta PP, et al. Physiological and prognostic differences between types of exercise stress echocardiography for functional mitral regurgitation. *Open Heart*. 2021;8(1).
58. Sjogaard G, Savard G, Juel C. Muscle blood flow during isometric activity and its relation to muscle fatigue. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;57(3):327-35.
59. Kalliokoski KK, Laaksonen MS, Takala TO, Knuuti J, Nuutila P. Muscle oxygen extraction and perfusion heterogeneity during continuous and intermittent static exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2003;94(3):953-8.
60. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Vanoverschelde JL, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007;28(11):1358-65.
61. Playford D, Weyman AE. Mitral valve prolapse: time for a fresh look. *Rev Cardiovasc Med*. 2001;2(2):73-81.

62. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
63. Daimon M, Saracino G, Gillinov AM, Koyama Y, Fukuda S, Kwan J, et al. Local dysfunction and asymmetrical deformation of mitral annular geometry in ischemic mitral regurgitation: a novel computerized 3D echocardiographic analysis. *Echocardiography*. 2008;25(4):414-23.
64. Langer F, Kuniyama T, Miyahara S, Fahrig L, Blumel M, Klar A, et al. Bilateral papillary muscle repositioning: successful repair of functional mitral regurgitation in dilative cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(2):285-92.
65. Stolfo D, Merlo M, Pinamonti B, Poli S, Gigli M, Barbatì G, et al. Early improvement of functional mitral regurgitation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1137-43.
66. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97(20):1675-80.
67. Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, Stolfo D, Zecchin M, Barbatì G, et al. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(3):317-24.
68. Giga V, Ostojic M, Vujisic-Tesic B, Djordjevic-Dikic A, Stepanovic J, Beleslin B, et al. Exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with prior myocardial infarction and left ventricular dysfunction: relation to mitral deformation and left ventricular function and shape. *Eur Heart J*. 2005;26(18):1860-5.
69. Bigi R, Cortigiani L, Bovenzi F, Fiorentini C. Assessing functional mitral regurgitation with exercise echocardiography: rationale and clinical applications. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:57.

70. Lancellotti P, Zamorano JL, Vannan MA. Imaging challenges in secondary mitral regurgitation: unsolved issues and perspectives. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(4):735-46.
71. Gelfand EV, Hughes S, Hauser TH, Yeon SB, Goepfert L, Kissinger KV, et al. Severity of mitral and aortic regurgitation as assessed by cardiovascular magnetic resonance: optimizing correlation with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(3):503-7.
72. Uretsky S, Argulian E, Narula J, Wolff SD. Use of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Assessing Mitral Regurgitation: Current Evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(5):547-63.
73. Uretsky S, Gillam L, Lang R, Chaudhry FA, Argulian E, Supariwala A, et al. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(11):1078-88.
74. Shanks M, Siebelink HM, Delgado V, van de Veire NR, Ng AC, Sieders A, et al. Quantitative assessment of mitral regurgitation: comparison between three-dimensional transesophageal echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(6):694-700.
75. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
76. Lau EM, Tamura Y, McGoon MD, Sitbon O. The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress. *Eur Respir J*. 2015;46(4):879-82.
77. Matsumoto T, Nakamura M, Yeow WL, Hussaini A, Ram V, Makar M, et al. Impact of pulmonary hypertension on outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing percutaneous edge-to-edge repair. *Am J Cardiol*. 2014;114(11):1735-9.
78. Murashita T, Okada Y, Kanemitsu H, Fukunaga N, Konishi Y, Nakamura K, et al. The impact of preoperative and postoperative pulmonary hypertension on long-term surgical outcome after mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;21(1):53-8.
79. Coutinho GF, Garcia AL, Correia PM, Branco C, Antunes MJ. Negative impact of atrial fibrillation and pulmonary hypertension after mitral valve surgery

in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation: a 20-year follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(4):548-55; discussion 55-6.

80. Hayashi H, Abe Y, Morita Y, Nakane E, Haruna Y, Haruna T, et al. The Accuracy of a Large V Wave in the Pulmonary Capillary Wedge Pressure Waveform for Diagnosing Current Mitral Regurgitation. *Cardiology*. 2018;141(1):46-51.

81. Grayburn PA, Weissman NJ, Zamorano JL. Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation*. 2012;126(16):2005-17.

82. Pizzarello RA, Turnier J, Padmanabhan VT, Goldman MA, Tortolani AJ. Left atrial size, pressure, and V wave height in patients with isolated, severe, pure mitral regurgitation. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1984;10(5):445-54.

83. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-96.

84. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-18.

85. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-44.

86. McCraw DB, Siegel W, Stonecipher HK, Nutter DO, Schlant RC, Hurst JW. Response of heart murmur intensity to isometric (handgrip) exercise. *Br Heart J*. 1972;34(6):605-10.

87. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Ancion A, Martinez C, Pierard LA. Clinical significance of exercise pulmonary hypertension in secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2015;115(10):1454-61.

88. Antoine C, Benfari G, Michelena HI, Maalouf JF, Nkomo VT, Thapa P, et al. Clinical Outcome of Degenerative Mitral Regurgitation: Critical Importance of Echocardiographic Quantitative Assessment in Routine Practice. *Circulation*. 2018;138(13):1317-26.

89. Alachkar MN, Kirschfink A, Grebe J, Almalla M, Frick M, Milzi A, et al. Dynamic handgrip exercise for the evaluation of mitral valve regurgitation: an echocardiographic study to identify exertion induced severe mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(3):891-902.
90. Harada Y, Utsunomiya H, Susawa H, Takahari K, Takemoto H, Ueda Y, et al. Determinants of Exercise-Induced Mitral Regurgitation Using Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography Combined With Isometric Handgrip Exercise. *Am J Cardiol*. 2021;151:78-85.
91. Magne J, Pibarot P, Sengupta PP, Donal E, Rosenhek R, Lancellotti P. Pulmonary hypertension in valvular disease: a comprehensive review on pathophysiology to therapy from the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):83-99.
92. Stock JM, Chouramanis NV, Chirinos JA, Edwards DG. Dynamic and isometric handgrip exercise increases wave reflection in healthy young adults. *J Appl Physiol* (1985). 2020;129(4):709-17.
93. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Dieringer MA, Fuchs K, Hezel F, Niendorf T, Schulz-Menger J. Isometric handgrip exercise during cardiovascular magnetic resonance imaging: set-up and cardiovascular effects. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(6):1342-50.
94. Jake Samuel T, Beaudry R, Haykowsky MJ, Sarma S, Park S, Dombrowsky T, et al. Isometric handgrip echocardiography: A noninvasive stress test to assess left ventricular diastolic function. *Clin Cardiol*. 2017;40(12):1247-55.
95. Biner S, Rafique A, Rafii F, Tolstrup K, Noorani O, Shiota T, et al. Reproducibility of proximal isovelocity surface area, vena contracta, and regurgitant jet area for assessment of mitral regurgitation severity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):235-43.
96. Dall'Aglia V, D'Angelo G, Moro E, Nicolosi GL, Burelli C, Zardo F, et al. Interobserver and echo-angio variability of two-dimensional colour Doppler evaluation of aortic and mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 1989;10(4):334-40.
97. Enriquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Effective regurgitant orifice area: a noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(2):443-51.

98. Foster E, Wasserman HS, Gray W, Homma S, Di Tullio MR, Rodriguez L, et al. Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair. *Am J Cardiol.* 2007;100(10):1577-83.

6.2 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei PD Dr. Maximilian Spieker für die freundliche Überlassung dieses spannenden Themas. Insbesondere danke ich PD Dr. Spieker für die mühevollen Einarbeitung in die Echokardiographie und für die zuverlässige Unterstützung über die Dauer der Umsetzung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich Prof. Dr. Malte Kelm für die Bereitstellung entsprechenden der Forschungsressourcen der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie.

Besonderer Dank gilt PD Dr. Verena Veulemans und allen anderen pflegerischen und ärztlichen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Echokardiographie des UKD, besonders Dr. Shazia Afzal und Dr. Yingfeng Lin, die stets ein offenes Ohr für Fragen hatten.

Prof. Dr. Payam Akhyari und im Verlauf Prof. Dr. Udo Boeken, die sich als Co-Betreuer für dieses Projekt bereiterklärt haben.

Als letztes Danke ich meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden und Freundinnen, die mich bei der Datensammlung und Verschriftlichung dieser Arbeit stets moralisch unterstützt und motiviert haben.