

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Diagnostischer und prognostischer Nutzen
der Handgrip-Echokardiographie bei Patienten mit
ischämischer Mitralklappeninsuffizienz

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jonas Sidabras

2025

Angabe der Referenten

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

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Maximilian Claus Spieker

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Payam Akhyari

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Originalarbeiten:

Maximilian Spieker, Hannah Lagarden, Jonas Sidabras, Verena Veulemans, Lucas Christian, Alex Bejinariu, Payam Akhyari, Obaida Rana, Amin Polzin, Patrick Horn, Malte Kelm, Ralf Westenfeld. Prevalence, mechanisms, and prognostic impact of dynamic mitral regurgitation assessed by isometric handgrip exercise. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* (2023).

<https://doi.org/10.1093/ehjci/jead230>

Impact Factor 2022: 6.2

Maximilian Spieker, Jonas Sidabras, Hannah Lagarden, Lucas Christian, Stephan Angendoehr, Elric Zweck, Alexandru Bejinariu, Verena Veulemanns, Christian Schulze, Amin Polzin, Obaida Rana, Ralf Westenfeld, Malte Kelm, Patrick Horn. Prevalence and prognostic impact of dynamic atrial functional mitral regurgitation assessed by isometric handgrip exercise. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* (2023).

<https://doi.org/10.1093/ehjci/jead336>

Impact Factor 2022: 6.2

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) stellt in den Industrieländern die zweithäufigste Herzklappenerkrankung bei Patienten über 65 Jahren dar. Die sekundäre ischämische MI kann sich nach einem stattgehabten Myokardinfarkt entwickeln und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Da sich die Insuffizienz abhängig von der hämodynamischen Situation variabel präsentieren kann, kommt der Belastungsuntersuchung eine wichtige Bedeutung zu, um eine Insuffizienz auf ihre hämodynamische Relevanz auch unter Belastung zu überprüfen. Die Handgrip-Belastung bietet neben dem Goldstandard, der fahrradergometrischen Belastung, eine weitere Möglichkeit, die Dynamik der MI unter Belastung zu provozieren.

Hypothese: Die Handgrip-Belastung steigert den diagnostischen und prognostischen Nutzen der echokardiographischen Bewertung einer MI.

Methode: In diese klinisch-prospektive Studie wurden insgesamt 205 Patienten mit ischämischer MI, die eine transthorakale Echokardiographie in Ruhe und unter Handgrip-Belastung erhalten haben, eingeschlossen. Die Studie wurde anhand detaillierter und umfassender echokardiographischer Auswertungen durchgeführt, wobei ein hochstandardisiertes Protokoll angewendet wurde. Die Patienten wurden ein Jahr nach Studieneinschluss nachverfolgt und die Ein-Jahres-Mortalität erfasst.

Ergebnisse: Die Prävalenz der dynamischen MI (Anstieg der EROA $>0,1 \text{ cm}^2$) unter isometrischer Handgrip-Belastungsuntersuchung betrug 16 %. Bei 28 % der Patienten konnte ein Anstieg des Schweregrades der MI um eine Stufe beobachtet werden.

Prädiktoren für eine dynamische MI waren: der WMSi, der endsystolische sowie enddiastolische Annulusdiameter und die Länge des AML.

Zusätzlich zeigte sich bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion eine Korrelation zwischen den Veränderungen der EROA, des effektiven LVSVi ' und des CI'. Die Patienten mit dynamischer hochgradiger MI unter Belastung zeigten höhere kombinierte Ereignisraten und wiesen die gleiche Häufigkeit hinsichtlich Mitralklappenoperationen und Interventionen wie die Patienten mit hochgradiger MI in Ruhe auf.

Zusammenfassung: Die Handgrip-Belastungsuntersuchung zeigte einen diagnostischen und prognostischen Nutzen bei Bewertung der ischämischen MI. Die Handgrip-Belastungsuntersuchung sollte bei Patienten mit leichtgradiger oder mittelgradiger ischämischer MI durchgeführt werden, um die Dynamik dieser Insuffizienz zu detektieren. Um

den weiteren diagnostischen und prognostischen Nutzen der Handgrip-Echokardiographie bei Patienten mit sekundärer ischämischer MI zu beurteilen, müssen noch weitere prospektive multizentrische Studien durchgeführt werden.

Abstract

Background: Mitral regurgitation (MR) is the second most common heart valve disease in industrialized countries among patients over 65 years old. Secondary ischemic MR can develop after a myocardial infarction and is associated with increased mortality. As the insufficiency can present variably depending on the hemodynamic situation, exercise testing plays a crucial role in assessing its hemodynamic relevance under exercise. In addition to the gold standard of bicycle ergometry, handgrip exercise testing provides another means to provoke the dynamics of MR during exercise.

Hypothesis: Handgrip exercise testing enhances the diagnostic and prognostic value of echocardiographic evaluation of mitral regurgitation.

Method: This clinically prospective study included a total of 205 patients with ischemic MI who underwent transthoracic echocardiography at rest and during handgrip exercise. The study employed detailed and comprehensive echocardiographic evaluations using a highly standardized protocol. Patients were followed up one year after study enrolment, and one-year mortality was recorded.

Results: The prevalence of dynamic MR (increase in EROA $>0.1 \text{ cm}^2$) during isometric handgrip exercise testing was 16%. In 28% of patients, an increase in the severity of MI by one stage was observed.

Predictors for dynamic MR included WMSi, end-systolic and end-diastolic annulus diameter, and length of the AML. Additionally, patients with reduced left ventricular systolic function showed a correlation between changes in EROA, effective LVSVi, and CI.

Patients with dynamic severe MI under exercise exhibited higher combined event rates and had the same frequency of mitral valve surgeries and interventions as patients with severe MI at rest.

Summary: Handgrip exercise testing demonstrated diagnostic and prognostic benefits in assessing ischemic MR. Handgrip exercise testing should be performed in patients with mild or moderate ischemic MR to detect the dynamics of this regurgitation. Prospective multicentre future studies are needed to evaluate the diagnostic and prognostic benefits of handgrip echocardiography in patients with secondary ischemic MR further.

Abkürzungsverzeichnis

ABB.	Abbildung
A4CH	Apikaler vier Kammer-Blick
A2CH	Apikaler zwei-Kammer-Blick
A3CH	Apikaler drei-Kammer-Blick
AML- Länge	Länge des anterioren Mitralklappensegels
CO	<i>Cardiac Output</i>
CI	<i>Cardiac Index</i>
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CW-Doppler	<i>Continues Wave</i> Dopplermessung
CABG	<i>Coronary artery bypass graft surgery</i>
DSE	Dobutamin-Stressechokardiographie
EACTS	Europäische Fachgesellschaften für Herzchirurgie
ESC	Europäischen Gesellschaft für Kardiologie
EROA	Effektive Regurgitationsöffnung (<i>effective regurgitation orifice area</i>)
FAC	Flächenverkürzungsfraction des rechten Ventrikels (<i>fractional area change</i>)
IPM <i>Distance</i>	interpapillärer Muskelabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LA Fläche	Fläche des linken Vorhofs
LAI	<i>Leaflet-to-Annulus Index</i>
LAVi	Linksatrialer Volumenindex
LV-EDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LV-ESV	Linksventrikuläres endsystolischer Volumen
LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVESVi	Endsystolischer, linksventrikulärer Volumenindex

LVEDVi	Enddiastolischer, linksventrikulärer Volumenindex
LVSVi	Linksventrikulärer Schlagvolumenindex
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVLd	Linksventrikuläre end-diastolische Länge
LVIDd	Linksventrikulärer, end-diastolischer Innendurchmesser
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt-Diameter
LV-SI	Linksventrikulärer Sphärizitätsindex
MI	Mitralinsuffizienz
MK-Chirurgie	chirurgischer Operationen der Mitralklappen
MK-Interventionen	interventionelle Therapie der Mitralklappen
MKR	Mitralklappenreparatur
MR	<i>mitral regurgitation</i>
PCI	koronarangiographische Interventionen
PISA	<i>Proximal isovelocity surface area</i>
PLAX	Parasternale lange Achse
PML-Länge	Länge des posterioren Mitralklappensegels
PPM-Distance	Papillarmuskeldistanz
PW-Doppler	<i>Pulsed Wave</i> Dopplermessung
PG_{mean}MV	Mittlerer Druckgradient an der Mitralklappe
RAVi	Rechtsatrialer Volumenindex
RIVA	Ramus interventricularis anterior,
RCX	Ramus circumflexus
RCA	Rechte Koronararterie
RVEDDi	Rechtsventrikulärer, enddiastolischer Diameterindex
RV/RA-Gradient	Rechtsventrikulärer/rechtsatrialer Gradient
RVEDDi	Rechtsventrikulärer, enddiastolischer Diameterindex
RV-PA-Uncoupling	Rechtsventrikuläre-pulmonal arterielle <i>Uncoupling</i>

RV-PA-Coupling	Rechtsventrikuläre-pulmonal arterielle <i>Coupling</i>
RVol	Regurgitationsvolumen
SPAP	Systolischer, pulmonal arterieller Druck
TAPSE	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TH	<i>Tenting</i> Höhe
TF	<i>Tenting</i> Fläche
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TEER	Transkatheter-gestützter <i>Edge-to-Edge-Repair</i>
TMVR	<i>Transcatheter Mitral Valve Replacement</i>
TGF-β	Transformierender Wachstumsfaktor-β
VCI	Durchmesser der Vena cava inferior
VC	<i>Vena contracta</i>
VTI_{LVOT}	Geschwindigkeits-Zeit-Integral des LVOT-Flusses
V_{max}MV	Maximale Blutflussgeschwindigkeit durch die Mitralklappe
VTI_{MV}	Geschwindigkeits-Zeitintegrales transmitralen Vorwärts-Flusses
WMSi	Wandbewegungsindex (<i>Wall Motion Score Index</i>)
Z.n.	Zustand nach
2D-Bild	zweidimensionales Bild

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition der Mitralklappeninsuffizienz	1
1.2	Epidemiologie	1
1.3	Anatomie der Mitralklappe	2
1.4	Ätiologie und Klassifikation	4
1.5	Pathophysiologie	5
1.6	Dynamische Mitralklappeninsuffizienz	9
1.7	Symptomatik	11
1.8	Diagnostik	11
1.8.1	Körperliche Untersuchung	11
1.8.2	Labor	11
1.8.3	Echokardiographie	11
1.8.4	Echokardiographische Parameter zur Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz.	12
1.8.5	Echokardiographie unter Belastung	12
1.9	Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz	16
1.9.1	ESC-Leitlinien/DGK-Positionspaper	16
1.9.2	Konservative Therapie	16
1.9.3	Chirurgische Therapie	16
1.9.4	Interventionelle Therapie	16
1.10	Ziele der Arbeit	20
1.10.1	Fragestellungen	20
1.10.2	Zielsetzungen	20
2	Methodik	21
2.1	Studienaufbau allgemein	21
2.2	Einschlusskriterien	21

2.3	Ausschlusskriterien	21
2.4	Klinische Datenerhebung.....	21
2.5	Genehmigung durch Ethikkommission	23
2.6	Echokardiographie	23
2.6.1	Echokardiographie in Ruhe	26
2.6.2	Handgrip-Echokardiographie	30
2.7	Follow-Up (Nachbeobachtung)	32
2.8	Datenanalyse und statistische Methoden	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	34
3.1.1	Patientencharakteristika.....	36
3.1.2	Echokardiographische Parameter	40
3.2	Hämodynamische Effekte der Handgrip-Belastung	44
3.2.1	Effekte auf Herzfrequenz, Blutdruck und <i>Rate Pressure Product</i>	44
3.2.2	Interobserver Variabilität der Handgrip-Belastung.....	45
3.3	Dynamik der ischämischen MI	47
3.3.1	Prävalenz der Dynamik der ischämischen MI.....	47
3.3.2	Prädiktoren für eine Dynamik der MI	49
3.3.3	Pathophysiologische Mechanismen der Dynamik.....	54
3.4	Effekte der Handgrip-Belastung auf Volumina und Funktion des linken Ventrikels	57
3.5	Effekte der Handgrip-Belastung auf die pulmonale Strombahn.....	59
3.6	Effekte auf die Funktion des rechten Herzens	61
3.6.1	Rechtsventrikuläre Volumina und Funktion, rechtsatriale Volumina	61
3.6.2	<i>RV-PA-Uncoupling</i>	62
3.7	Allgemeiner klinischer Verlauf.....	63
3.7.1	1-Jahresmortalität	63
3.7.2	Dynamische MI als Prädiktor für den klinischen Verlauf.....	63

3.7.3	Schweregrade der MI als Prädiktor für den klinischen Verlauf	65
3.7.4	Pulmonale Hypertonie als Prädiktor für den klinischen Verlauf.....	67
4	Diskussion	69
4.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	71
4.2	Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die Hämodynamik.....	73
4.3	Beurteilung der Prävalenz der Dynamischen MI.....	74
4.4	Auswirkungen auf linksventrikulären- und linksatrialen- Volumina und Funktion..	82
4.5	Effekte der Handgrip-Belastung auf die pulmonale Strombahn.....	84
4.6	Effekte der Handgrip-Belastung auf das rechte Herz	86
4.7	Prognostische Bedeutung.....	91
4.7.1	Dynamische MI als Prädiktor für den klinischen Verlauf.....	91
4.7.2	Schweregrade der MI als Prädiktor für den klinischen Verlauf	91
4.7.3	Pulmonale Hypertonie als Prädiktor für den klinischen Verlauf.....	95
4.8	Stärken und Limitationen.....	98
4.8.1	Stärken	98
4.8.2	Limitationen.....	98
4.9	Schlussfolgerungen und Ausblick	98
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	99
6	Anhang	107
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	107
6.2	Tabellenverzeichnis	109
7	Danksagung.....	

1 Einleitung

1.1 Definition der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist definiert als Undichtigkeit der Mitralklappe, wodurch es während der Systole zu einem retrograden Blutfluss vom linken Ventrikel zurück in das linke Atrium kommt [1].

1.2 Epidemiologie

Bei der Verteilung der erworbenen Herzklappenerkrankungen ist die MI nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Vitium in Europa [2] und ist mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet [3]. Die Prävalenz der MI steigt mit zunehmendem Alter, auch aufgrund der demographischen Entwicklung kontinuierlich an [3, 4]. Dieses Herzklappenvitium erreicht seine höchste Inzidenz im siebten bis achten Lebensjahrzehnt [5] und liegt in der Population der über 75-jährigen bei mehr als 10 % [3]. Momentan leben ungefähr eine Million Menschen mit behandlungsbedürftiger MI in Deutschland [6].

Die Prävalenz ischämischer Herzerkrankungen liegt in den USA bei 17 Millionen [7]. Daraus ergibt sich, dass die sekundäre ischämische MI ebenfalls häufig vorkommt; die Prävalenz liegt bei etwa 20 bis 25 Tausend Fällen pro eine Million Einwohner [7]. Des Weiteren wird aufgrund des demographischen Wandels in den Industrieländern und der zunehmenden Belastung durch ischämische Herzkrankheiten in den Entwicklungsländern eine Zunahme der Prävalenz der ischämischen MI erwartet [8]. Etwa 15–60 % der Patienten entwickeln nach stattgehabtem Myokardinfarkt eine ischämische MI [9], welche mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit vergesellschaftet ist.

1.3 Anatomie der Mitralklappe

Die Mitralklappe ist eine von vier Herzklappen und stellt die Verbindung zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel dar. Die Funktion der Mitralklappe besteht darin, während der Diastole sauerstoffreiches Blut vom linken Vorhof in den linken Ventrikel strömen zu lassen. Die Mitralklappe hat einen Mitralring (Annulus), zwei Segel und einen subvalvulären Apparat, der aus Chordafäden und Papillarmuskeln besteht [10].

Mitralklappenring

Der Mitralklappenring ist eine Verbindungszone zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel, an dem die Mitralklappe befestigt ist. Der Mitralklappenring besteht aus einem muskulären und einem fibrösen Anteil [11]. Der Annulus ist eine dynamische Struktur, die biegsam ist und ihre Form während des Herzzyklus verändert kann [11]. Im dreidimensionalen Modell ähnelt er einem Sattel [11, 12]. Die Aortenklappe steht in fibröser Kontinuität mit dem vorderen Mitralklappensegel und den rechten und linken Trigonon [11].

Segel

Die Mitralklappensegel erstrecken sich vom Annulus ins Zentrum [10]. Im Bereich des Annulus sind die Segel dünner und glatter, während sie im Zentrum (in der Koaptationszone zwischen den Segeln) eine Verdickung und eine Rauigkeit zeigen [10]. Es gibt jeweils ein vorderes (anteriores) und ein hinteres (posteriores) Segel, das jeweils eine unterschiedliche Form aufweist [11]. Das hintere (posteriores) Segel ist halbmondförmig und hat eine relativ kurze radiale Länge [10, 12]. Dieses Segel ist mit dem hinteren Teil des Mitralklappenannulus verbunden [12]. Anhand der chirurgischen Carpentier-Nomenklatur wird das posteriore Segel in drei halbovale Segmente unterteilt: lateral (P1), zentral (P2) und medial (P3) [10, 11]. Im Gegensatz dazu ist das anteriore Segel trapez- und kuppelförmig, länger und dicker [12, 13]. Das anteriore Segel umfasst ein Drittel des ringförmigen Mitralklappenannulus und teilt eine faserige Gewebekontinuität mit der nicht-koronaren Tasche der Aortenklappe [11]. Das vordere Segel ist in drei Regionen – A1 (lateral), A2 zentral, A3 (medial) – eingeteilt, analog zu den jeweiligen Segmenten des angrenzenden posterioren Segels [11, 12].

Chordafäden und Papillarmuskeln

Die Segel der Mitralklappen sind über mehrere ziehende, bindegewebige Chordafäden mit den Papillarmuskeln verbunden. Die Chordafäden verhindern das Zurückschlagen der Segel in den linken Vorhof während der Systole.

Die Papillarmuskeln liegen lateral (anterolateral) und medial (posteromedial) im apikalen Drittel des linken Ventrikels. Die Chordafäden ziehen von den Papillarmuskeln zu dem jeweils dazugehörigen anterioren oder posterioren Segel [12]. Der anterolaterale Papillarmuskel hat meistens einen Papillarmuskelkopf und ist vom Ramus circumflexus und Ramus interventricularis der A. coronaria sinistra dual mit Blut versorgt [12]. Dagegen hat der posteromediale Papillarmuskel meistens zwei Papillarmuskelköpfe und wird entweder von der rechten Koronararterie oder vom Ramus circumflexus der linken Koronararterie versorgt [12].

1.4 Ätiologie und Klassifikation

Die MI kann man nach dem Gesichtspunkt der Zeit in akut/chronisch, nach dem der Ursache in ischämisch/nicht ischämisch, und nach dem des Mechanismus in funktionell (sekundär)/organisch (primär) klassifizieren. Zusätzlich kann in Bezug auf die Segelbeweglichkeit die Carpentier-Klassifikation angewendet werden [1, 6].

Akute versus chronische MI

Die MI kann anhand des zeitlichen Verlaufs in ein akutes oder chronisches Auftreten eingeteilt werden. Die seltener vorkommende akute MI kann durch eine spontane Ruptur der Chorda tendineae, durch die myxomatöse Degeneration der Herzklappe und der Chordae sowie durch infektiöse Endokarditiden oder eine ischämische Papillarmuskelruptur entstehen [6, 14]. Hieraus resultiert häufig eine rasche Dekompensation, die mit linksventrikulärer und atrialer Volumenüberladung einhergehen kann. Daraufhin kann sich eine pulmonale Stauung mit Lungenödem und eine Hypotension mit kardiogenen Schock entwickeln [14, 15]. Die häufiger vorkommende chronische MI ist im frühen Stadium meist kompensiert. Es kann aber aufgrund des schleichend fortschreitenden und unerwünschten linksventrikulären Remodeling zur Dekompensation mit klinischer Symptomatik kommen [15].

Primäre versus sekundäre MI (neue Klassifikation)

Weiterhin kann eine chronische MI anhand der Ätiologie und des Mechanismus in zwei Gruppen (primäre/organische versus sekundäre/funktionelle MI) unterteilt werden. Die primäre MI wird durch strukturelle Schädigungen des Mitralklappenapparates verursacht. Hierzu zählen z.B. der Mitralklappenprolaps, rheumatisches Fieber, die infektiöse Endokarditis oder eine degenerative Mitralklappenringverkalkung [16]. Im Gegensatz zur primären MI ist die sekundäre MI eine funktionelle Erkrankung des Myokards (Vorhöfe oder Ventrikel), sodass bei intaktem Klappenapparat allein aus geometrischen Veränderungen der Vorhöfe oder der Kammern eine insuffiziente Mitralklappe resultiert [15, 17]. Die sekundäre MI kann in zwei Subgruppen unterteilt werden: a) ischämische und b) nicht-ischämische Genese. Die ischämische sekundäre MI ist gekennzeichnet durch eine linksventrikuläre (regionale oder globale) systolische Funktionseinschränkung in Folge einer koronaren Herzerkrankung, die für die Entstehung der Insuffizienz ursächlich ist [16]. Dahingegen können verschiedene Kardiomyopathien (z.B. dilatative, restriktive oder hypertrophe) eine nicht-ischämische MI begünstigen. Eine weitere Entität stellt die atrial funktionelle MI dar. Hierbei kommt es durch eine progrediente Dilatation des linken Atriums, häufig auf dem Boden von langjährigem

Vorhofflimmern zu einer Erweiterung des Mitralklappenannulus, wodurch eine zentrale Insuffizienz entstehen kann [15, 18].

Carpentier-Klassifikation (alte Klassifikation)

Im Jahr 1983 hat der französische Herzchirurg Alain Carpentier in seiner Arbeit „French Correction“ eine funktionelle Klassifikation (Carpentier’s Klassifikation) der Mitralklappenerkrankungen und deren Ursachen anhand der Segelbeweglichkeit publiziert [19]. Der Typ I der Carpentier-Klassifikation ist durch eine normale Segelbeweglichkeit gekennzeichnet; ätiologisch zählen hierzu die Annulusdilatation (bei atrial funktioneller MI) oder eine Segelperforation (z.B. bei Endokarditis). Der Typ II nach Carpentier ist durch eine übermäßige (exzessive) Segelbewegung im Sinne eines Mitralklappenprolaps charakterisiert. Ursache dafür können eine Chordaruptur, eine Papillarmuskelruptur oder eine Papillarmuskelverlängerung sein. Der Typ III in der Carpentier-Klassifikation ist eine eingeschränkte (restriktive) Segelbewegung. Hierzu zählen die Verschmelzung der Kommissuren und die Verdickung der Klappen wie auch die Verschmelzung und Verdickung der Chordae [19]. Zusätzlich wurde der Typ III in die Subgruppen IIIa und IIIb eingeteilt: Der Typ IIIa beschreibt eine restriktive Segelbewegung, die während der Systole und Diastole zum Beispiel bei einer aufgrund einer rheumatischen Erkrankung verdickten Klappe entsteht. Währenddessen beschreibt der Typ IIIb eine restriktive Klappenbewegung, die nur während der Systole, bspw. bei ischämischer Kardiomyopathie, vorliegt [15, 17]. Auf Letztere wird im Rahmen dieser Doktorarbeit genauer eingegangen.

1.5 Pathophysiologie

Die ischämische MI ist, aufgrund des linksventrikulären Remodeling mit Dilatation [20] und reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion des linken Ventrikels [21, 22], eine häufige Komplikation bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK).

Um eine sekundäre/funktionelle MI zu verhindern, spielt ein geometrisches Gleichgewicht zwischen Mitralklappenapparat und dem linken Ventrikel während der gesamten Systole eine wichtige Rolle [9].

Wie in Abb. 1 zu sehen ist, gibt es zwei einander entgegenwirkende Kräfte: Sogenannte *Closing forces* (Schließkräfte) drücken die Mitralklappensegel zur Basis der atrio-ventrikulären Ebene. *Tethering forces* (Haltekräfte) ziehen die Mitralklappensegel zum linken Ventrikel-Apex, um einen Prolaps während der Systole zu verhindern [9]. Bei einem gesunden Herzen entsteht ein geometrisches Gleichgewicht durch die Balance zwischen Haltekräften (von der linken

Ventrikelwand, den Papillarmuskeln und dem Chordae Tendineae-System ausgehend und von der Größe des Annulus und der Segel beeinflusst) und den Schließkräften (bestehend aus linksventrikulärer Kontraktilität und Synchronität sowie der Kontraktionsbewegung des Mitralklappenannulus) [23, 24]. Ein funktionelles Ungleichgewicht zwischen diesen Kräften führt zu einer verminderten Koadaptation der Mitralklappensegel und dadurch zur Entwicklung einer sekundären MI [25].

Diese Imbalance entsteht durch Faktoren wie zum Beispiel die Dilatation des linken Ventrikels [22] und konsekutiv des Mitralklappenannulus [26], eine veränderte linksventrikuläre Sphärizität [27], eine Papillarmuskelverlagerung, eine verminderte linksventrikuläre Kontraktilität und Dyssynchronität sowie eine veränderte Mitralklappenannulusbeweglichkeit [20].

Nach einem Hinterwandinfarkt findet in den inferoposterioren Region ein linksventrikuläres Remodeling statt (Abb. 2). Die hierdurch hypokinetische posteriore Hinterwand verlagert die posteromedialen Papillarmuskeln [20]. Dies resultiert in erhöhten *Tethering*-Kräften, die die Mitralklappe von der Annulusebene wegziehen und die Höhe der Koaptationszone vergrößern [28]. Als Folge dieses Umbauprozesses entsteht eine ischämische MI mit restriktiver systolischer Segelbewegung des posterioren Mitralsegels [11].

Die Kompensationsmechanismen nach einem Myokardinfarkt sind weniger effektiv als die eines gesunden Herzens; bei einer vorhandenen MI mit Pendelvolumen kann dies zu einer erhöhten Vorlast führen [29]. Aufgrund der chronischen Volumenbelastung kommt es im Verlauf zu einer exzentrischen Hypertrophie und nachfolgend zur Dilatation des linken Ventrikels [30]. Weiterhin führt dieses Remodeling wegen des fibrotischen Umbaus mit Kollagenablagerung zur Verringerung der ventrikulären Compliance, was in einer erhöhten myokardialen Steifigkeit mit einem damit einhergehenden Kontraktilitätsverlust resultiert [31]. Dadurch steigt der end-diastolische Druck im linken Vorhof und linken Ventrikel [29], was zu einer Dilatation des linken Vorhofes und Ventrikels führen kann. Der erhöhte linksatriale Druck kann im Verlauf auf die pulmonale Strombahn übertragen werden, wovon pulmonale Hypertonie und pulmonalvenöse Stauung die Folge sein können [32].

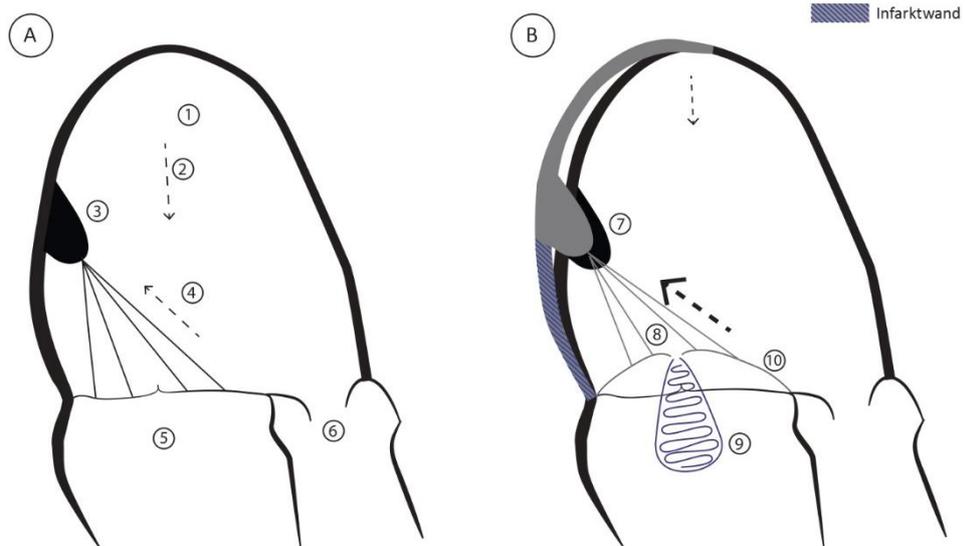


Abb.1: Closing- und Tethering forces bei Patienten ohne Myokardinfarkt (A) und nach Myokardinfarkt (B); 1- Linker Ventrikel, 2- Closing forces (Schließkräfte), 3- Papillarmuskel, 4- Tethering forces (Haltekräfte), 5- Linkes Atrium, 6- Aorta ascendens, 7- Papillarmuskelverlagerung, 8- Mitralsegel-Tethering, 9- MI, 10- Restriktive systolische Segelbewegung des Mitralsegels. (Eigene Zeichnung).

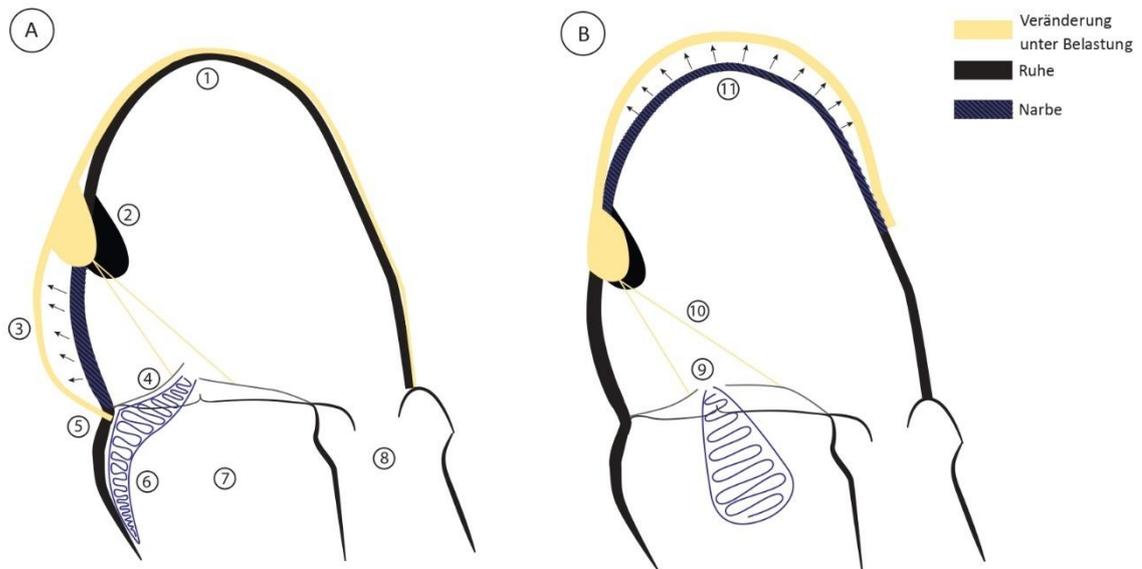


Abb. 2: Ischämische inferobasale Narbe (A) versus ischämische apikale Narbe (B) unter Belastung; 1- Linker Ventrikel, 2- Papillarmuskelverlagerung, 3- Wandbewegungsstörung der inferobasalen Narbe, 4- Restriktive systolische Segelbewegung des posterioren Mitralsegels, 5- Annulusdilatation, 6- MI, 7- Linkes Atrium, 8- Aorta ascendens, 9- Koaptationstiefe, 10- Mitralsegel-Tethering, 11- Wandbewegungsstörung der apikalen Narbe. (Eigene Zeichnung).

1.6 Dynamische Mitralklappeninsuffizienz

Die MI ist ein dynamisches Vitium [33] und kann sich in Abhängigkeit von hämodynamischen Kenngrößen wie Herzfrequenz, Blutdruck und Volumen-/Druckbelastung unterschiedlich stark ausprägen. Speziell die ischämische MI zeigt eine dynamische Natur [24] und wird z.B. durch körperliche Belastung demaskiert [34]. Typische Beispiele aus dem Operationssaal sind zum einen die Erhöhung der Kontraktilität bei intraoperativ eingesetzten Inotropika, zum anderen aber auch das Verschwinden der MI während der Operation durch die Senkung von Vor- und Nachlast [9].

Das dynamische Verhalten der sekundären ischämischen MI wird durch eine Balance zwischen den *tethering*- und *closing forces* bestimmt, die auf die Mitralklappe einwirken (s. Kap. 1.5, Pathophysiologie) [35]. Bei der ischämischen linksventrikulären Distorsion findet eine Papillarmuskelverlagerung mit Annulusdilatation statt, was zu einer Restriktion der Mitralsegel führen kann, woraus wiederum ein *tethering* resultiert [35].

Der dynamische Charakter zeigt sich unter unterschiedlichen Belastungsbedingungen, aber auch unter gleichbleibenden Belastungsverhältnissen [9]. Schwammenthal et al. [36] konnten zeigen, dass sich der Schweregrad der MI während der Systole verändert: Es kommt mid-systolisch zu einer Abnahme und früh- und spät-systolisch zu einer Zunahme der MI. Diese Veränderungen entstehen aufgrund der dynamischen Veränderung des transmitralen Druckgradienten, welcher zum Klappenschluss beiträgt [9]. Der linke Ventrikel erreicht seinen Spitzendruck mid-systolisch; dadurch sind die *closing forces* zu diesem Zeitpunkt am stärksten ausgeprägt, was mit einer Abnahme der momentanen Flussrate durch die Mitralklappe einhergeht [37].

Da sich die Insuffizienz abhängig von der hämodynamischen Situation stark unterschiedlich präsentieren kann [35], kann körperliche Belastung bei Patienten mit ischämischer MI mit einer exazerbierten Symptomatik einhergehen, die bis zum Lungenödem fortschreiten kann [38]. Eine Belastungsuntersuchung kann zu einer Progression der ischämischen MI führen. In der Folge kommt es zur Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks, was chronisch zur pulmonalen Hypertonie durch Linksherzinsuffizienz (WHO Klasse II) führen kann [39]. Die Erhöhung des pulmonal-arteriellen Blutdrucks bei einer dynamischen MI unter Belastung ist mit einem ungünstigen klinischen Outcome vergesellschaftet [39]. Lancellotti et al. konnten in ihrer Studie bei 159 eingeschlossenen Patienten mit dynamischer MI zeigen, dass eine belastungsinduzierte pulmonale Hypertonie mit einem vierfach erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und einem fünffach erhöhten Risiko für Mortalität assoziiert war [39].

Ischämische inferobasale Narbe versus ischämische apikale Narbe unter Belastung

Die Lokalisation der ischämischen Narbe beeinflusst die dynamische Veränderung der MI. Es kommt zu unterschiedlichen Ausprägungen des dynamischen Verhaltens in Abhängigkeit von der Lokalisation der Narben.

Patienten mit stattgehabtem Vorderwandinfarkt zeigen während der Belastungsuntersuchung aufgrund des linksventrikulären Remodelings und einer linksventrikulären-Dilatation in der Post-Infarkt-Phase ein nach apikal verlagertes *tethering* der Mitralsegel [40]. Additiv führt eine hierdurch hervorgerufene gesteigerte Koaptationstiefe zu einer Progression der MI [41].

Im Gegensatz dazu führt eine inferobasale Infarktnarbe bei Patienten mit stattgehabtem Hinterwandinfarkt unter provozierte Belastung zu einer Verlagerung der Papillarmuskel weg von der Annulusebene, sodass die Koaptation der Mitralsegel behindert wird [40]. Unter Belastung aggravieren mögliche Wandbewegungsstörungen [40], die zusätzlich das *tethering* verstärken und die Mitralklappensegel daran hindern effizient zu schließen [42].

1.7 Symptomatik

Patienten mit akuter MI können zügig eine hämodynamische und klinische Dekompensation entwickeln, was zum Beispiel bei einer Papillarmuskelruptur nach Myokardinfarkt vorkommen kann [43]. Dies kann sich klinisch in Dyspnoe, einem Lungenödem oder in einem progredienten kardiogenen Schock äußern [14].

Patienten mit chronischer MI sind häufig aufgrund des schleichenden und langsam progredienten Verlaufes jahrelang beschwerdefrei. Die Patienten äußern unspezifische Symptome wie Müdigkeit und eine Dyspnoe-Symptomatik unter Belastung. Ausgeprägte Symptome und drastische Verschlechterung treten bei Dekompensation der chronischen MI auf. Die Patienten leiden dann unter Beschwerden wie Ruhedyspnoe, Orthopnoe, Palpitationen aufgrund von Vorhofflimmern, Venenstauung und peripheren Ödemen.

1.8 Diagnostik

1.8.1 Körperliche Untersuchung

Bei der Auskultation stellt sich die hochgradige MI als ein holosystolisches, bandförmiges Systolikum mit Fortleitung in die Axilla dar. Das Punctum maximum ist links über der Herzspitze im fünften Interkostalraum in der Medioklavikularlinie lokalisiert. Aufgrund der reduzierten ventrikulären systolischen Funktion kann die ischämische MI nur ein leises Systolikum aufweisen, was die klinische Evaluation erschwert [44].

1.8.2 Labor

In der Laboruntersuchung können die Herzinsuffizienzbiomarker BNP (*brain natriuretic peptide*) und NTproBNP (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) bestimmt werden. Diese Biomarker können bei Patienten den Verlauf der MI zeigen und korrelieren mit der Schweregrad der MI. Außerdem können sie als prognostische Marker bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten eingesetzt werden [30]. Magne et al. zeigen, dass Patienten mit hochgradiger MI und einem BNP-Wert zwischen 71–439 pg/ml ein im Verlauf von drei Jahren zehnfach erhöhtes Risiko für ein kardiales Ereignis aufweisen [45].

1.8.3 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie bildet den Grundstein in der Beurteilung der Genese, der Graduierung des Schweregrades und der Abschätzung der Prognose bei Patienten mit MI [46]. Eine echokardiographische Untersuchung unter Ruhebedingungen ohne eine anschließende

Belastungsuntersuchung kann bzgl. der Evaluation des Schweregrades und dessen hämodynamische Konsequenzen unterschätzt werden [9].

1.8.4 Echokardiographische Parameter zur Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz

Die wichtigsten Parameter zur Beurteilung des Schweregrades der Insuffizienz bestehen aus dem semiquantitativen Parameter *Vena contracta* (VC) und quantitativen Parametern wie der effektiven Regurgitationsoberfläche (EROA) und dem Regurgitationsvolumen (RVol). Auf diese wird im Kapitel zur Methodik (2.6.1 Echokardiographie in Ruhe) näher eingegangen.

1.8.5 Echokardiographie unter Belastung

Die MI kann sich, abhängig von der hämodynamischen Situation, variabel präsentieren, weshalb der Belastungsuntersuchung eine wichtige Rolle zukommt. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfehlen bei Patienten mit einer Diskrepanz zwischen klinischer Symptomatik und dem Insuffizienzgrad in Ruhe eine Belastungsuntersuchung zur Demaskierung einer dynamischen MI [47]. In den aktuellen Leitlinien 2021 beschreiben Vahanian et al. außerdem, dass die Stressechokardiographie helfen kann, die Patienten mit schwerer MI zu identifizieren, bei denen die Ruhe-Echokardiographie nicht aussagekräftig ist [48].

Aus diesem Grund spielt die Stressechokardiographie mit den dadurch hervorgerufenen Veränderungen verschiedener Parameter bei der Bestimmung des Schweregrades, der Prognose und der Planung des Managements sowie auch bei der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle [49].

Zur Evaluation der Dynamik einer MI kommen verschiedene Belastungsmodalitäten in Frage. Dazu zählt die körperliche Belastungsechokardiographie, welche in Kombination mit einer Fahrradergometrie [46], einem Laufband [50] oder einem Handgrip [51] durchgeführt werden kann. Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer medikamentösen Belastungsuntersuchung mit Dobutamin [50].

1.8.5.1 Fahrradechokardiographie

Die echokardiographische Untersuchung mittels Fahrradergometrie stellt aktuell den Goldstandard der Belastungsuntersuchungen dar und wird entsprechend häufig im klinischen Alltag eingesetzt.

Es handelt sich dabei um eine isotonische/dynamische Belastungsform [52]. Bei dieser Belastungsform kontrahieren mehrere Muskelgruppen gleichzeitig. Die Muskelkontraktionen bei fahrradergometrischer Belastung führen aufgrund von β_2 -Rezeptoraktivierung und lokaler Metabolitausschüttung zu einer Vasodilatation in den arteriellen Gefäßen der Muskeln, was eine Verringerung des totalen peripheren Widerstands hervorrufen kann [53]. Insgesamt entsteht eine verringerte Nachlast durch die periphere Vasodilatation mit gesteigerter Kontraktilität des linken Ventrikels und einer erhöhten Vorlast (gesteigerter venöser Rückfluss). Zusammengenommen führt dies zu einer Erhöhung des Schlagvolumens und somit des Herzzeitvolumens [53].

Zur Evaluation der sekundären ischämischen MI mithilfe der Fahrradergometrie wird ein stufenweises Belastungsprotokoll empfohlen: die Belastung startet mit 25 Watt und wird dann alle zwei Minuten um weitere 25 Watt erhöht, bis die maximale Belastung erreicht ist oder der Patient Symptome (z.B. Angina Pectoris, starke Dyspnoe) entwickelt; bei starker Erschöpfung wird die Untersuchung nicht weiter fortgeführt [50].

Der Vorteil der Stressechographie mittels Fahrradergometrie liegt darin, dass dies einer physiologischen Belastung entspricht und eben jene Veränderungen der hämodynamischen Parameter verursacht, welche auch die unter Belastung entstehenden Symptome auslösen können [54].

Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass der Untersucher bereits während der Belastungsphase alle entsprechenden echokardiographischen Bilder aufnehmen kann [54].

Andererseits gibt es einen relevanten Anteil an Patienten, welche körperlich nicht in der Lage sind, die Fahrradbelastung adäquat durchzuführen. Hier werden alternative Belastungsmodalitäten benötigt.

1.8.5.2 Handgrip-Untersuchung

Bei Patienten, die körperlich nicht in der Lage sind, die Fahrradergometrie adäquat durchzuführen, stellt sie Handgrip-Belastung eine Alternative dar. [49]. Diese wird von einem Großteil der Patienten toleriert, ist schnell und einfach durchführbar und ermöglicht eine zeitgleiche echokardiographische Bewertung der MI.

Die Handgrip-Untersuchung zählt zu den isometrischen/statischen Belastungsuntersuchungen [52]. Hierbei findet physiologischerweise eine Erhöhung des totalen peripheren Widerstands statt [55], was in einer erhöhten Nachlast für den linken Ventrikel resultiert, dadurch den Sympathikus aktiviert und infolgedessen zu einer Erhöhung der Herzfrequenz führt [53].

Während der Untersuchung kontinuierlich eine echokardiographische Untersuchung durchführt, drücken die Patienten das Handgrip-Dynamometer für wenige Minuten bei submaximaler Belastung. Im Anschluss kann in Ruhe ein Vergleich zu den echokardiographischen Bildern erfolgen.

In den Leitlinien 2021 der ESC/EACTS (Europäische Fachgesellschaften für Herzchirurgie) für die Behandlung der valvulären Herzerkrankung nennen Vahanian et al. das Frailty-Syndrom als wichtigen zu berücksichtigen Aspekt. Ältere Patienten sollen als Basis für die richtige Entscheidungsfindung bzgl. der weiteren Behandlung eine sorgfältige Evaluation der Lebenserwartung, Lebensqualität, Vorerkrankungen und des Allgemeinzustandes erhalten [48]. Ältere Patienten mit Frailty-Syndrom sind körperlich eher dazu in der Lage eine Stressechokardiographie mittels Handgrip-Untersuchung durchzuführen, statt einer körperlich deutlich anspruchsvolleren Fahrradergometrie. Damit könnte die Handgrip-Belastung auch speziell bei diesen Patientenkollektiven bei der Therapieentscheidung von Bedeutung sein [56].

1.8.5.3 Laufbandergometrie

Die Laufbandergometrie ist, genauso wie die Fahrradergometrie, eine isotonische bzw. dynamische Belastungsuntersuchung [52]; beide Belastungsmodalitäten gehören aktuell zu den bevorzugten stressechokardiographischen Untersuchungen [57].

Die Laufbandergometrie hat den Nachteil, dass die echokardiographischen Bilder erst nach der eigentlichen Belastung aufgenommen werden können [54]. Dies kann zu Fehlmessungen und Fehlinterpretationen führen, da die Untersuchung nicht die maximale erreichte Belastung umfasst [54]. Die Bilder sollen innerhalb von 1,5 Minuten aufgenommen werden [50], da die Werte sonst unterschätzt werden [54].

1.8.5.4 Dobutamin

Die Dobutamin-Stressechokardiographie (DSE) wird mit dem Inotropikum Dobutamin durchgeführt. Dobutamin erniedrigt einerseits Vor- und Nachlast und erhöht andererseits die linksventrikuläre Kontraktilität [9]. Infolgedessen induziert Dobutamin in der Regel eine Abnahme des Schweregrades der MI und ist daher nicht für die Belastungsuntersuchung zur Demaskierung einer dynamischen MI geeignet [50]. Weiterhin entsprechen die Veränderungen nicht den physiologischen Bedingungen unter Belastung und können somit nicht bei der Bewertung des dynamischen Charakters der ischämischen MI zur Hilfe gezogen werden [54].

Die DSE kann bei einigen Patienten eine kurzfristige Ischämie des linken Ventrikels induzieren und dadurch zu einer Erhöhung des Schweregrades der ischämischen MI führen. Diese Patienten profitieren prognostisch von einer frühzeitigen Revaskularisation der entsprechenden Koronararterie [9].

Ein anderer Aspekt der ischämischen MI, bei dem die DSE eine wichtige Rolle spielt, ist der Nachweis von funktionsfähigem bzw. vitalem Myokard [54] unter niedriger Dobutamin Laufrate; dies führt in der Regel zu einer Reduktion der ischämischen MI [9]. Daher wird die DSE zur Evaluation der MI aktuell nicht von den Fachgesellschaften empfohlen [58].

1.9 Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

1.9.1 ESC-Leitlinien/DGK-Positionspaper

Die nachfolgenden Therapieempfehlungen wurden anhand der Leitlinien „Vahanian et al. 2021 ESC/EACTS *Guidelines for the management of valvular heart disease*“ [48], „McDonagh et al. 2021 ESC *Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*“ [59], dem Konsensuspapier von G. Nickenig et al. „Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz“ [6] und dem Positionspaper von S. Baldus et al. „Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen- Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren Positionspaper der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie“ [30] ausgearbeitet.

1.9.2 Konservative Therapie

Die sekundäre MI entsteht aufgrund eines dilatierten linken Ventrikels mit eingeschränkter linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) [6]. Deswegen wird bei Patienten mit Herzinsuffizienz und hochgradiger, sekundärer MI eine optimale medikamentöse Therapie anhand der Leitlinien für Herzinsuffizienz angestrebt [48]. Zur medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zählen ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor, β -Blocker, Mineralkortikoidrezeptorantagonisten, SGLT-2-Inhibitoren sowie Schleifendiuretika [59].

1.9.3 Chirurgische Therapie

Eine isolierte herzchirurgische Therapie bei Patienten mit hochgradiger sekundärer MI geht mit einer erhöhten operativen Mortalität und hohen Rezidivraten einher und sollte daher einer Risiko-Nutzen-Abwägung unterzogen werden (Klasse IIb) [30]. Laut Leitlinien ist eine chirurgische Behandlung bei Patienten mit schwerer sekundärer MI und koronarer Herzkrankheit empfohlen, wenn eine Indikation zur Bypass-Operation (CABG- *Coronary artery bypass graft surgery*) bei einer LVEF >30% besteht (Klasse I) [6, 30, 48].

1.9.4 Interventionelle Therapie

Die interventionelle Therapie stellt eine wichtige Alternative bei Patienten mit hochgradiger, sekundärer MI dar, bei denen eine operative Versorgung z.B. aufgrund von schweren Komorbiditäten nicht sinnvoll erscheint [30].

Entsprechend der Leitlinien besteht eine Empfehlung (Klasse IIa, Level C) zum Einsatz einer PCI und/oder einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation bei symptomatischer MI und einem als erhöht eingeschätzten operativen Risiko. Sollte eine schwere, sekundäre MI persistieren, kann nachfolgend ein kathetergestütztes Verfahren im Sinne einer transkathetergestützten *Edge-to-Edge-Repair* (TEER) erwogen werden (Klasse IIa, Level C) [48].

Bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger, sekundärer MI, welche nicht operabel sind, aber nicht an behandlungsbedürftigen Koronararterien oder anderweitigen Herzerkrankungen leiden, besteht ebenfalls eine Empfehlung (Klasse IIa, Level B) zum Einsatz von TEERs, falls die COAPT-Kriterien [30] erfüllt sind, die ein erhöhtes Ansprechen auf die Therapie nahelegen [48].

Außerdem gibt es eine Empfehlung zum Einsatz von TEERs (Klasse IIb, Level C) nach sorgfältiger Abwägung eines LVAD (linksventrikuläres Unterstützungssystem) oder einer Herztransplantation [48]. bei symptomatischen Hochrisikopatienten, welche nicht für eine Operation in Frage kommen und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit auf ein TEER-Ansprechen zeigen,

1.9.4.1 Transkatheter-gestützte Edge-to-Edge Repair

Aktuell sind verschiedene Devices zur interventionellen, transkatheter-gestützten Versorgung der MI auf dem Markt und in klinischer Erprobung. Mit zwei Verfahren zur transkatheter-gestützten *Edge-to-Edge*-Versorgung der MI mittels Clip-System besteht aktuell die größte Erfahrung (seit 2008 in Deutschland). Hierzu zählt das MitraClip-Verfahren der Firma Abbott (Illinois, USA), sowie das PASCAL Device der Firma Edwards (Irvine, CA, USA) [30]. Das Prinzip der interventionellen Klappenreparatur mittels *Edge-to-Edge* Verfahren basiert auf der Idee einer chirurgischen *Edge-to-Edge* Reparatur von Alfieri [60]. Bei diesem chirurgischen Verfahren wurde mittels chirurgischer Naht-Technik das Mitralsegel fixiert, um die Insuffizienz zu verringern [60]. Dadurch wurde ein MitraClip-System entwickelt, welches das *Edge-to-Edge*-Reparaturprinzip imitiert und ein Implantat mit zwei Armen (jeweils vier bzw. sechs Millimeter breit und neun bzw. 12 Millimeter lang) und zwei Greifern ist [60]. Die Firma Edwards bietet das PASCAL Device (10 mm breit) [61], sowie das kleinere PASCAL Ace Device (6 mm breit) an [62, 63]. Die Devices werden über die Leistenvene (V. femoralis) bis zum rechten Vorhof eingeführt, wo mit der Katheterspitze die Vorhofscheidewand punktiert wird [64]. Unter Kontrolle mittels transösophagealer Echokardiographie und Fluoroskopie werden dann das vordere und hintere Mitralsegel zusammen geclippt [60].

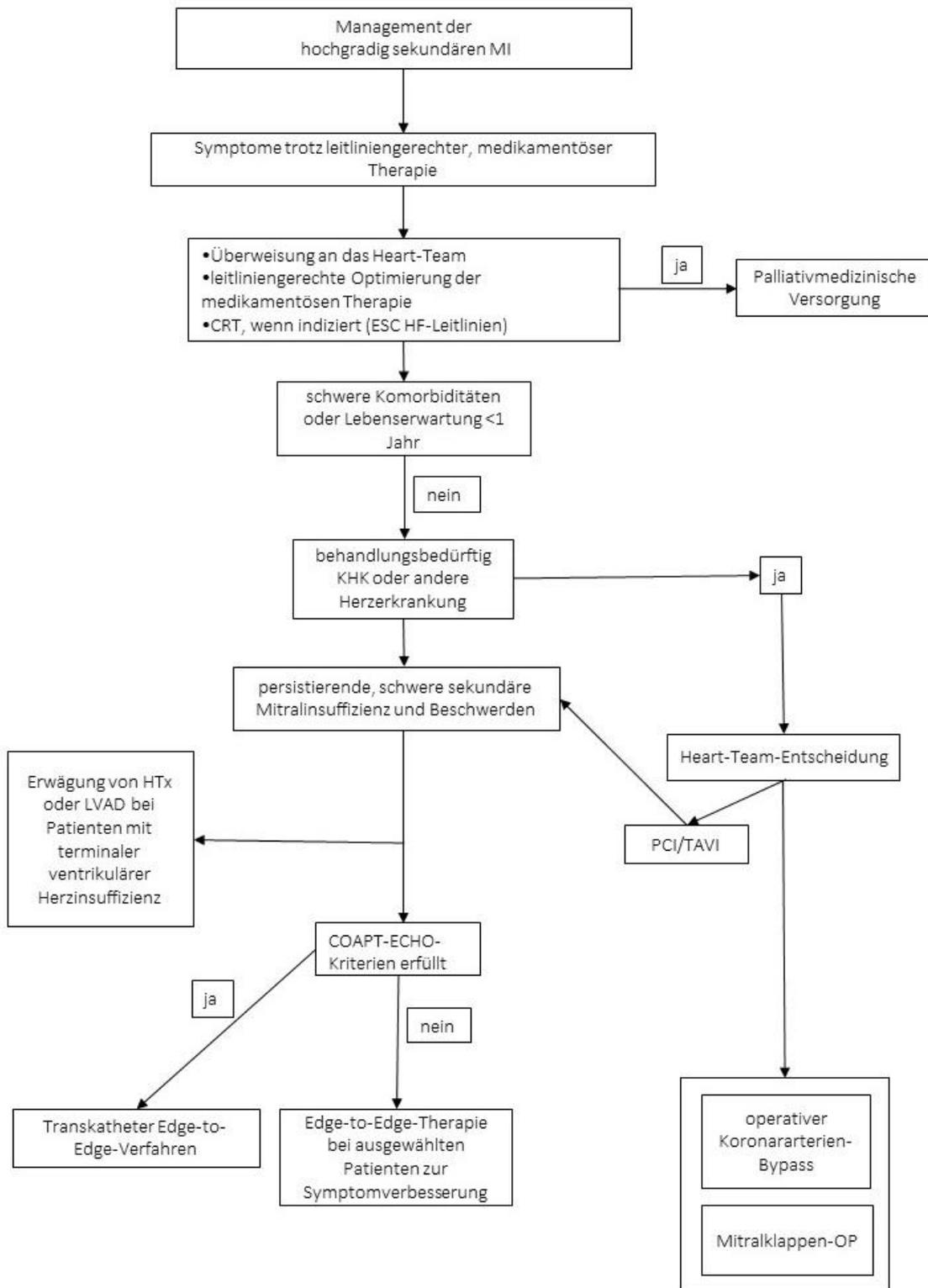


Abb. 3: Therapiealgorithmus bei Patienten mit sekundärer MI anhand des Positionspapieres der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie für die Interventionelle Therapie von Atrioventrikularklappenerkrankungen.

1.10 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Beurteilung des diagnostischen Nutzens sowie der prognostischen Wertigkeit der Handgrip-Echokardiographie bei Patienten mit ischämischer MI.

1.10.1 Fragestellungen

In diesem Rahmen möchten wir folgende Fragestellungen untersuchen:

1. Wie hoch ist die Prävalenz der “dynamischen“ ischämischen MI unter Handgrip- Belastung?
2. Gibt es klinische und echokardiographische Prädiktoren, die eine Dynamik der MI unter Handgrip-Belastung begünstigen?
3. Was sind die hämodynamischen und funktionellen Konsequenzen der Dynamik der MI auf die linksatriale Funktion, pulmonale Strombahn und die Rechtsherzfunktion?
4. Welche prognostische Relevanz weist die dynamische MI unter Handgrip-Belastung auf?

1.10.2 Zielsetzungen

Anhand der oben aufgeführten Fragestellungen haben wir folgende vier Ziele definiert:

Ziel 1: Beschreibung der Prävalenz und des Ausmaßes der Dynamik der ischämischen MI unter Handgrip-Belastung

Ziel 2: Charakterisierung von Prädiktoren, die eine dynamische MI begünstigen und Darstellung wesentlicher pathophysiologischer Aspekte der Dynamik einer ischämischen MI

Ziel 3: Beschreibung der Effekte der Dynamik der MI auf die linksatriale Funktion, pulmonale Strombahn und Rechtsherzfunktion

Ziel 4: Analyse des prognostischen Einflusses der Dynamik der ischämischen MI auf den klinischen Verlauf der Patienten

Die dargestellten Ziele dienen der Beantwortung der zentralen Hypothese dieser Arbeit: „**Die Handgrip-Belastung steigert den diagnostischen und prognostischen Nutzen der echokardiographischen Bewertung einer Mitralklappeninsuffizienz.**“

2 Methodik

2.1 Studienaufbau allgemein

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinisch-prospektive Studie, bei der der diagnostische und prognostische Nutzen der Handgrip-Echokardiographie bei Patienten mit sekundärer ischämischer MI beurteilt werden soll. Insgesamt wurden 205 Patienten zwischen Oktober 2018 und September 2021 im Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung am Universitätsklinikum Düsseldorf in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden während ihrer ambulanten Vorstellung in einer Ambulanz oder während des stationären Aufenthaltes für die Studie gescreent, um einer echokardiographischen Untersuchung unterzogen zu werden. Im Rahmen dieser Studie wurde eine Echokardiographie in Ruhe sowie unter Handgrip-Belastung durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine standardisierte Auswertung der echokardiographischen Untersuchungen durch das Studienteam. Die Patienten waren am Untersuchungstag durch das Studienteam über die freiwillige Teilnahme an der Studie aufgeklärt worden, bevor im Anschluss die Untersuchung durchgeführt wurde.

2.2 Einschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien zählten ein Mindestalter von 18 Jahren, eine mindestens leichtgradige MI und eine medizinische Indikation für eine echokardiographische Belastungsuntersuchung, eine koronarangiographisch diagnostizierte koronare Herzerkrankung sowie eine chronische/stabile ischämische Kardiomyopathie, bei der in den letzten drei Monaten keine Intervention erfolgt ist.

2.3 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählten vorherige chirurgische oder interventionelle Mitralklappenreparaturen (MKR) oder Klappenersatz. Außerdem wurden keine Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen oder Patienten, die die Studie ablehnten.

2.4 Klinische Datenerhebung

2.4.1.1 Studienteilnehmer

In die Studie fließen vorhandene Patientencharakteristika, Komorbiditäten, medikamentöse Therapien und interventionell-chirurgische Behandlungen sowie elektrokardiographische

Untersuchungen, laborchemische Parameter und Befunde aus der durchgeführten echokardiographischen Untersuchung in Ruhe und unter Handgrip-Belastung ein. Somit wurden bei den Patienten insgesamt jeweils über 100 Parameter erfasst.

Die Erhebung von Daten zu Patientencharakteristika und medizinischer Vorgeschichte erfolgte aus dem krankenhausinternen Medico-System. Die Dokumentation der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel 2021 Vollversion.

Die Angaben zur Person enthalten das Alter zum Zeitpunkt der durchgeführten echokardiographischen Untersuchung, ebenso das Geschlecht, die Größe, das Gewicht, den daraus berechneten *Body Mass Index* (BMI) und die *Body Surface Area* (BSA). Anschließend wurde aus der krankenhausinternen Datenbank (Medico) die zuvor diagnostizierte NYHA-Klassifikation dokumentiert.

Die Angaben zu Komorbiditäten des Patienten wurden aus Arztbriefen erfasst, die wiederum aus dem Medico-System entnommen wurden. Zunächst wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Nikotinabusus erfasst. Danach wurden die Komorbiditäten mitsamt der Subklassifizierung dokumentiert, d.h. Koronare Herzerkrankung (1-Gefäß-KHK, 2-Gefäß-KHK und 3-Gefäß-KHK), Myokardinfarkt (nicht vorhanden, STEMI, NSTEMI), Kardiomyopathien (ischämisch, dilatativ) und Myokarditis, Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, komplette Linksschenkelblock und Rechtsschenkelblock). Auch vorhandene Devices (Schrittmacher, Defibrillator, CRT-System) wurden in diesem Zuge erfasst.

Daraufhin wurden Informationen bezüglich stattgehabter Therapien und deren Zeitpunkt dokumentiert. Dazu zählen koronarangiographische Interventionen (PCI) für die verschlossenen Koronararterien RIVA (Ramus interventricularis anterior), RCX (Ramus circumflexus) und RCA (rechte Koronararterie), koronararterielle Bypässe und Klappenoperationen.

Zuletzt wurden Symptome einer Dekompensation dokumentiert, die während der echokardiographischen Untersuchung entstanden sind und/oder bereits bei der Aufnahme der Patienten vorhanden waren.

2.4.1.2 Medikation

Die bei der Entlassung angeordneten Medikamente zur Behandlung kardialer Erkrankungen wurden ebenfalls dokumentiert. Dazu gehören ACE-Hemmer, Angiotensin-1-Inhibitoren, Aldosteronantagonisten, Diuretika, Calcium-Antagonisten und Entresto® (Sacubitril/Valsartan).

2.4.1.3 Laborchemische Parameter

Die dokumentierten laborchemischen Parameter der Patienten stammen vom selben Tag oder wurden im kleinstmöglichen zeitlichen Abstand nachbestimmt. Folgende Laborwerte wurden in der Studie erfasst: Hämoglobin [mg/dl], NT-pro BNP [pg/l], Troponin T [pg/ml], Serumkreatinin [mg/dl] und CKD-EPI-eGFR [ml/min][65].

2.5 Genehmigung durch Ethikkommission

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki und mit Genehmigung der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität (Referenznummer: 2018-117-KFogU; Datum: 22.10.2018) durchgeführt. Ein Amendment wurde ebenfalls bewilligt (Referenznummer: 2018-117_1; Datum: 24.11.2020).

2.6 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie erfolgte mit Ultraschallgeräten der Serie GE Vivid E95 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) mit Schallköpfen des Frequenzbereiches 1–5 MHz.

Alle erhobenen Parameter aus der echokardiographischen Untersuchung wurden direkt im Anschluss von den Untersuchern und im kurzen zeitlichen Abstand vom Studienteam am Gerät ausgewertet.

Die echokardiographische Untersuchung wurde von Ärzten nach den aktuellen Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* [58, 66] und der *European Association of Cardiovascular Imaging* [67] sowie nach den Manuals von Buck et al. (2009) [68] und Hagendorf (2020) [69] durchgeführt.

Die unten aufgeführte Tabelle 1 zeigt die in dieser Studie vorrangig bestimmten echokardiographischen Parameter:

Tabelle 1. Echokardiographische Parameter

Bezeichnung (Einheit)	Erklärung
LA Fläche (mm ²)	Fläche des linken Vorhofs
LAVi (ml/m ²)	Linksatrialer Volumenindex
LVESVi (ml/m ²)	Endsystolischer, linksventrikulärer Volumenindex

LVEDVi (ml/m ²)	Enddiastolischer, linksventrikulärer Volumenindex
LVSVi (ml/m ²)	Linksventrikulärer Schlagvolumenindex
LVEF (%)	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion biplane Messung nach Simpson [70] $EF(\%) = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV} \times 100$
WMSi	Wandbewegungsindex (<i>Wall Motion Score Index</i>) [66]
LVLd (mm)	Linksventrikuläre end-diastolische Länge
LVIDd (mm)	Linksventrikulärer, end-diastolischer Innendurchmesser
LV-SI (mm)	$SI = (Länge\ Achse/2)2 \times \pi$ [71] Linksventrikulärer Sphärizitätsindex
LVOT (mm)	Linksventrikulärer Ausflusstrakt-Diameter
VT _{LVOT} (mm)	Geschwindigkeits-Zeit-Integral des LVOT- Flusses (VTI: Velocity Time Integral)
effektiver LVSVi (ml/m ²)	Index des effektiven linksventrikulären Schlagvolumens
CO (ml/min)	$Cardiac\ Output = Herzfrequenz \times LVOT\ SV$ [69]
CI (l/min/m ²)	$Cardiac\ Index = \frac{Herzzeitvolumen}{Körperoberfläche}$ [70]
RAVi (ml/m ²)	Rechtsatrialer Volumenindex
RVEDDi (mm/m ²)	Rechtsventrikulärer, enddiastolischer Diameterindex
TAPSE (mm)	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>
FAC (%)	Flächenverkürzungsfraction des rechten Ventrikels (<i>fractional area change</i>)
VC (mm)	<i>Vena contracta</i>
PISA (mm)	<i>Proximal isovelocity surface area</i>
EROA (cm ²)	Effektive Regurgitationsöffnung

	<i>(effective regurgitation orifice area)</i>
RVol (ml)	Regurgitationsvolumen
V _{max} MV (cm/s)	Maximale Blutflussgeschwindigkeit durch die Mitralklappe
VTI _{MV} (cm)	Geschwindigkeits-Zeitintegrales transmitralen Vorwärts-Flusses
PG _{mean} MV (mmHg)	Mittlerer Druckgradient an der Mitralklappe
2,3,4 CH MK-Annulus syst. /end-diast.(mm)	Anuluslänge in Systole und Enddiastole im 2-, 3- und 4-Kammerblick
AML-Länge(mm)	Länge des anterioren Mitralklappensegels <i>(anterior mitral valve leaflet)</i>
PML-Länge (mm)	Länge des posterioren Mitralklappensegels <i>(posterior mitral valve leaflet)</i>
LAI	<i>Leaflet-to-Annulus Index</i> [72] $LAI = \frac{Length_{AML} + Length_{PML}}{AP \text{ (anteriorposterior length) diameter}}$
TH (mm)	<i>tenting</i> Höhe
TF (cm ²)	Mid-systolische Fläche zwischen geschlossenen Mitralsegeln und Annulusebene (<i>tenting Fläche</i>) [9]
PPM-Distance systole (mm)	Systolische Papillarmuskeldistanz
IPM Distance systole (mm)	Systolischer, interpapillärer Muskelabstand
IPM distance end-diastole (mm)	enddiastolischer, interpapillärer Muskelabstand
IPM (%)	Interpapillarmuskeldistanzveränderung, <i>(interpapillary muscle distance change)</i> $IPM = \frac{IPM - Distance \text{ systole}}{IPM - Distance \text{ end - diastole}} \times 100$
SPAP (mmHg)	Systolischer, pulmonalarterieller Druck
VCI (cm)	Durchmesser der Vena cava inferior

2.6.1 Echokardiographie in Ruhe

Die echokardiographische Untersuchung in Ruhe sowie unter Belastung wurde streng nach einem vorgegebenen Ablauf zur Darstellung bestimmter Ebenen mitsamt den dazugehörigen Parametern durchgeführt. Vorab wurden alle Untersucher entsprechend geschult.

Als Erstes erfolgte die Einstellung der parasternalen langen Achse. In einem 2D-Bild (2D-zweidimensionales Bild) wurden die Wanddicke und der Durchmesser des linken Ventrikels gemessen sowie der linke Vorhof, die Mitralklappe, der dazugehörige subvalvuläre Apparat, das interventrikuläre Septum, der linksventrikuläre Ausstrombahn (LVOT), die Aorta und der rechte Ventrikel beurteilt.

Danach wurden in der parasternalen kurzen Achse die Aortenklappenebene (bestehend aus rechtem Ventrikel, rechtsventrikulärem Ausflusstrakt (RVOT), Aortenklappe, Pulmonalklappe, Trikuspidalklappe und interatrialem Septum), die Mitralklappenebene (bestehend aus Mitralklappe und interventrikulärem Septum) und die Papillarmuskelebene (bestehend aus linkem Ventrikel und vorderem sowie hinterem Papillarmuskel) beurteilt. Sowohl die Aorten- als auch die Mitralklappe wurden damit mit Hilfe der farbkodierten Sonographie bewertet. Zudem wurde die *Interpapillary muscle distance* (IPM Distance) zwischen den Papillarmuskeln in der Systole und Diastole ausgemessen.

Im nächsten Schritt wurden im Vierkammerblick im 2D-Bild die links- und rechtsventrikulären Dimensionen, die Myokarddicke, die Wandbewegung und die valvuläre Klappen beurteilt. Ferner fand auch eine Beurteilung der Linksherzvolumina, der Größe und Fläche beider Vorhöfe sowie der Funktionen beider Ventrikel statt.

Die biplane Messung der LVEF wurde im Vier- und Zweikammerblick mittels Scheibchensummationsmethode nach Simpson durchgeführt.

Im M-Modus wurde zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion die *Tricuspid Annular Plan Systolic Excursion* (TAPSE) sowie die *Fractional Area Change* (FAC) dargestellt.

Mit Hilfe der Farbdoppler- und *Continuous Wave*- (CW) Dopplersonographie wurde das Geschwindigkeitsintegral (VTI_{MV}) der Mitralklappe und Trikuspidalklappe sowie der mittlere Druckgradient über der Mitralklappe bestimmt.

Beim apikalen Zweikammerblick wurde im 2D-Modus eine biplane Messung der Fläche und des Volumens des linken Ventrikels und des linken Vorhofes durchgeführt. Zudem wurde eine Farbdopplersonographie über der Mitralklappe durchgeführt.

In der apikalen langen Achse im Dreikammerblick wurde im 2D-Modus eine Beurteilung der Mitralklappen und des LVOT durchgeführt, sowie eine Farbdoppler- und eine CW-Dopplersonographie auf die Mitralklappe angewendet und durch einen *Pulsed Wave*- (PW) Doppler *Cardiac Output* (CO) (LVOT-Schlagvolumen & Geschwindigkeits-Zeit-Integral des LVOT-Flusses (VTI_{LVOT})) im LVOT bestimmt. Darüber hinaus wurden geometrische Parameter der Mitralklappe (Annulusdiameter, *tenting* Höhe, *tenting* Fläche) in dieser Ebene ausgemessen.

Zusätzlich wurden in allen Schnitten die regionale Wandbewegung und auffällige Störungen dieser mitbeurteilt und mittels Wandbewegungsindex (WMSi) quantifiziert.

Mitralklappe

Der Schweregrad der MI wurde durch einen multiparametrischen Ansatz bestehend aus qualitativen, semi-quantitativen und quantitativen Parameter bestimmt.

1. Qualitative Parameter

Zur qualitativen Bewertung wurde die Architektur der Mitralklappe zunächst anhand der entsprechenden Ätiologie in die primäre (d.h. degenerative, organische) und die sekundäre (d.h. funktionelle) MI eingeteilt. Zudem wurde die Insuffizienz auch anhand der Morphologie und Beweglichkeit der Mitralsegel nach der Carpentier-Klassifikation in verschiedene Typen unterteilt [67].

Darüber hinaus wurden folgende klappenbezogene Parameter in Bezug auf die Mitralklappenveränderungen bestimmt: *Leaflet length* vom anteriorem (AML-Länge) und posteriorem Segel (PML-Länge), *Leaflet-to-Annulus-Index* (LAI), *tenting* Fläche (mid-systolische Fläche zwischen geschlossenen Mitralsegeln und Annulusebene [9]), *tenting* Höhe, asymmetrisches vs. symmetrisches *Tethering*, Jetformen (z.B. *Central jet*, *Excentric jet*, *Complex jets*), Koaptationstiefe, *Tethering Distance* (Distanz zwischen dem Kopf des posterioren Papillarmuskels und der anterioren Annulusebene) und end-systolischer und -diastolischer Mitralklappendiameter [9]. Zusätzlich wurden die systolische und diastolische Mitralklappenannulusfläche gemessen [73].

Zur Evaluation des linksventrikulären Remodellings und der reduzierten linksventrikulären systolischen Funktion wurden zudem folgende Parameter miterfasst: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LV-EDV) und endsystolisches Volumen (LV-EDV), linksventrikulärer -Sphärizitätsindex (LV-SI), *Cardiac Index* (CI), systolische und diastolische Interpapillarmuskeldistanz sowie -distanzveränderung, Papillarmuskel-Verlagerung, LVEF

(mittels Summenscheibenmethode nach Simpson). Darüber hinaus wurden die diastolische linksventrikuläre Funktion (E/A-ratio, E/Ea-ratio), das linksatriale Volumen und der transtrikuspidale Gradient bestimmt. [9, 67] Sämtliche Parameter wurden auf die Körperoberfläche (BSA) bezogen und entsprechend als Index dargestellt (z.B. enddiastolischer, linksventrikulärer Volumenindex LVEDVi).

2. Semiquantitative Parameter

Zur Beurteilung des Schweregrades der MI wurden mittels Farbdopplermodus folgende semiquantitative Parameter bestimmt [69]: VC (engster Durchschnitt des Regurgitationsflusses, der direkt oder nahe an der Regurgitationsöffnung auftritt [58]), transmitraler Einstrom und Flusskonvergenzzone.

3. Quantitative Parameter

Zur quantitativen Parameterbestimmung erfolgte eine Messung mittels der 2D-PISA (*Proximal isovelocity surface area*)-Methode/Flow convergence-Methode [58]. Dafür wurde der PISA-Radius mid-systolisch bestimmt, indem die Abbildungstiefe verringert und die Nyquist-Grenze auf 15–40 cm/s reduziert worden ist [67].

Zusätzlich wurde eine CW-Dopplermessung über dem MI-Signal durchgeführt zur Bestimmung VTI_{MV} , der V_{maxMV} , wodurch die EROA und das RVol berechnet werden können.

Darüber hinaus wurde ein PW-Doppler zur Bestimmung der E- und A-Wellen und des mittleren Druckgradienten über den Mitralklappen verwendet.

Tabelle 2. Abgewandelte Klassifizierung der sekundären MI in Anlehnung an die ESC-Leitlinien zu valvulären Erkrankungen (Echokardiographielabor des Universitätsklinikums Düsseldorf).

Sekundäre MI				
	VC (mm)	PISA (mm)	EROA (cm ²)	RVol (ml)
Grad I	<3	<4	-	-
Grad II	3–7	5–8	0,2–0,3	20–45
Grad III	>7	>8	>0,3	>45

MI- Mitralsuffizienz, VC- *Vena contracta* (mm), PISA- *Peak isovelocity surface area* (mm), EROA- *effektive Regurgitationsöffnung (effective regurgitation orifice area)* (cm²), RVol- Regurgitationsvolumen (ml).

Quantifizierung der pulmonalen Strombahn und der Rechtsherzfunktion

Es erfolgte außerdem eine echokardiographische Beurteilung der pulmonalen Strombahn mitsamt der Messung des systolischen RV/RA-Gradienten (RV-rechtsventrikulärer/RA-rechtsatrialer Gradient) anhand der maximalen Geschwindigkeit des TI-Jets (*trans-tricuspid pressure gradient*), sowie eine Beurteilung der Rechtsherzfunktion (u.a. durch Bestimmung der

TAPSE und der FAC, des Diameters des basalen rechten Ventrikels und des der Vena cava inferior (VCI) inklusive anschließendem respiratorischem Venenkollapstest.

2.6.2 Handgrip-Echokardiographie

Im Anschluss an die TTE (transthorakale Echokardiographie) in Ruhe wurden die Vitalparameter beim weiter liegenden Patienten gemessen. Nach Lagerung auf die linke Seite wurde der Patient aufgefordert, drei Minuten lang das Handgrip-Gerät mit 30–50% der maximalen Kontraktionskraft konstant zu drücken. Bei dem Handgrip-Gerät (Saehan® Hydraulic Hand Dynamometer, Model SH5001) handelt es sich um einen etwa 20 cm langen Griff mit einem Manometer, welcher einem Handtrainer aus dem Fitnessbereich ähnelt (s. Abb. 4). Im Anschluss und nach Möglichkeit unter Fortführung der Handgrip-Belastung wurden weitere TTE-Messungen (Vgl. unten) durchgeführt und anschließend erneut die Vitalparameter bestimmt. Die Befunde wurden mitsamt den Vitalparameter und des NYHA-Grades dokumentiert.



Abb. 4: Untersuchungsgerät Handgrip-Dynamometer.

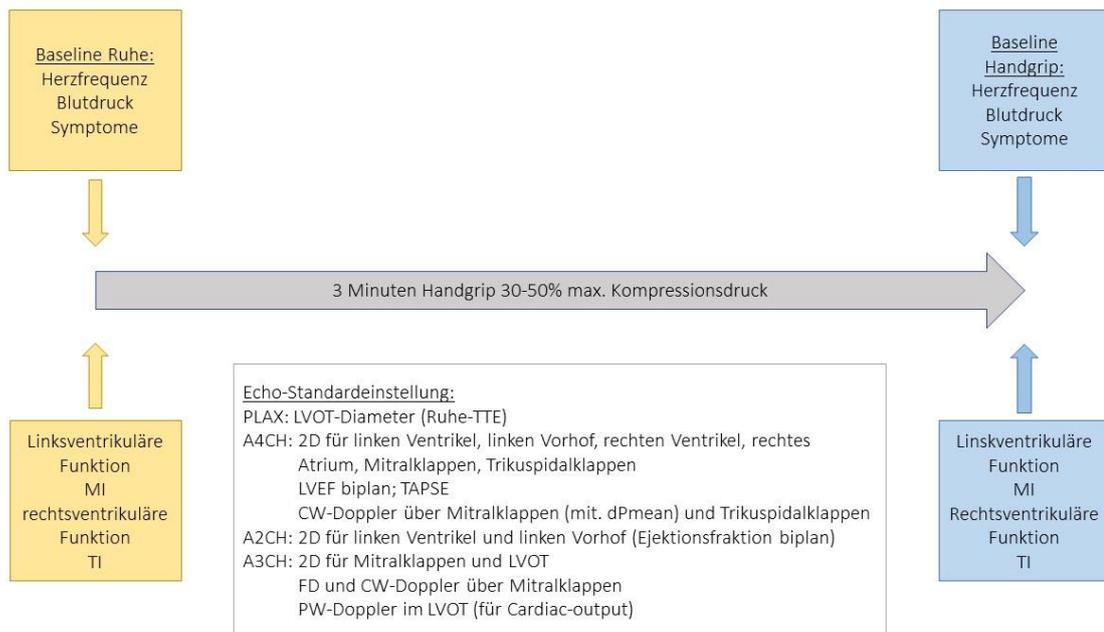


Abb.5: Ablauf-Protokoll der Handgrip-Stressechokardiographie. (MI- Mitralinsuffizienz, TI- Trikuspidalinsuffizienz, PLAX- parasternale lange Achse, A4CH- apikaler vier-Kammer-Blick, A2CH- apikaler zwei-Kammer-Blick, A3CH- apikaler drei-Kammer-Blick, LVOT- linksventrikulärer Ausflusstrakt, TTE- transthorakale Echokardiographie, 2D-Bild zweidimensionales Bild, TAPSE- *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*, CW-Doppler- *Continuous Wave-Dopplersonographie*, FD- Farbdopplersonographie, PW-Doppler- *Pulsed Wave Dopplersonographie*).

Apikaler Vier-Kammer-Blick:

Im echokardiographischen 2D-Bild werden nacheinander linker Vorhof, linker Ventrikel, rechter Vorhof, rechter Ventrikel, Mitral- und Trikuspidalklappe dargestellt und beurteilt. Danach erfolgt eine biplane Messung der LVEF nach Simpson, sowie die Bestimmung der TAPSE. Mitral- und Trikuspidalklappe werden mit dem Farb- und CW-Doppler geschallt. Zur Quantifizierung der MI werden die bereits o.g. Parameter bestimmt.

Apikaler Zwei-Kammer-Blick:

Im echokardiographischen 2D-Bild werden nacheinander linker Vorhof und linker Ventrikel, sowie Mitralklappe dargestellt und beurteilt. Außerdem erfolgt die Messung der LVEF nach Simpson.

Apikaler Drei-Kammer-Blick:

Im echokardiographischen 2D-Bild werden die Mitralklappe und der LVOT dargestellt und beurteilt. Die Mitralklappe wird zusätzlich mit dem Farb- und CW-Doppler, der LVOT mit dem PW-Doppler geschallt.

2.7 Follow-Up (Nachbeobachtung)

Die Patienten wurden ein Jahr nach Studieneinschluss nachverfolgt. Neben der Recherche im Medico-System, wurde – falls notwendig – ein telefonisches Interview durchgeführt, um die klinischen Endpunkte (1-Jahresmortalität jeglicher Ursache; Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz mit der Notwendigkeit einer intravenösen Diuretikagabe; operative oder interventionelle Mitralklappenversorgung; Linksherzunterstützungssysteme; Herztransplantation) zu erfassen.

2.8 Datenanalyse und statistische Methoden

Nach Erfassung aller Daten erfolgte eine statistische Auswertung zur Bewertung von Prävalenz, Ausmaß und prognostischer Bedeutung der Dynamik der ischämischen MI. Die statistische Analyse wurde mit dem Statistikprogramm „*IBM SPSS Statistics for Windows*, Version 28.0. Armonk, NY: *IBM Corp*“ und „*GraphPad Prism version 9.0.0 for Windows*, *GraphPad Software, San Diego, California USA*“ durchgeführt. Die Diagramme und Tabellen wurden mit „*Microsoft Excel 2021*“, „*Microsoft Word 2021*“, „*IBM SPSS Statistics 28*“, „*GraphPad Prism 9.0*“ und „*Microsoft PowerPoint 2021*“ angefertigt. Die Bilder wurden mit „*Goodnotes 6*“, Version 6.2.9 erstellt und mit „*Illustrator 2023*“, Version 28.0 bearbeitet.

Die deskriptiven Daten wurden jeweils mit absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Zusätzlich wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung angegeben. Zur Beschreibung kategorischer Variablen wurden Prozentsätze, für kontinuierliche Variablen Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Patientencharakteristika wurden für kategoriale Variablen zwischen zwei Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Test (oder *dem Fisher's exact test*, wenn die erwartete Anzahl weniger als fünf pro Zelle betrug) verglichen. Die Normalverteilung der kontinuierlichen Variablen wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Die Unterschiede der kontinuierlichen Variablen zwischen zwei Gruppen wurden mit einem zweiseitigen, gepaarten t-Test auf Signifikanz verglichen. Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse wurde der prädiktive Wert der echokardiographischen Parameter für das ereignisfreie Überleben bewertet. Die echokardiographischen Variablen wurden in der univariaten Cox-Regressionsanalyse getestet. Für die Darstellung des ereignisfreien Überlebens wurden Kaplan-Meier-Kurven angefertigt. Zur Untersuchung der Unterschiede zwischen den Gruppen wurde der Log-rank-Test verwendet. In die multivariate Analyse wurden die Parameter einbezogen, die in der univariaten Analyse signifikante Prädiktoren waren ($p < 0,05$). Hazard-Ratio und 95%-Konfidenzintervall sind angegeben. Bei allen Analysen wurden p-Werte $< 0,05$ als signifikant festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Patientenkohorte

Wie in Abb. 6 dargestellt, wurden anhand der Einschlusskriterien insgesamt 241 Patienten mit sekundärer ischämischer MI eingeschlossen; 36 Patienten (14,9%) wurden aufgrund von Ausschlusskriterien nicht mit in die Studie aufgenommen. Zwanzig Patienten (55,6%) wurden aufgrund von schlechter Bildqualität ausgeschlossen, bei zwei Patienten (6,7%) war keine relevante MI in der Untersuchung nachweisbar und drei Patienten (8,3%) mussten die Untersuchung aufgrund von Muskelschmerzen frühzeitig beenden. Insgesamt wurden 205 Patienten mit sekundärer ischämischer MI eingeschlossen.

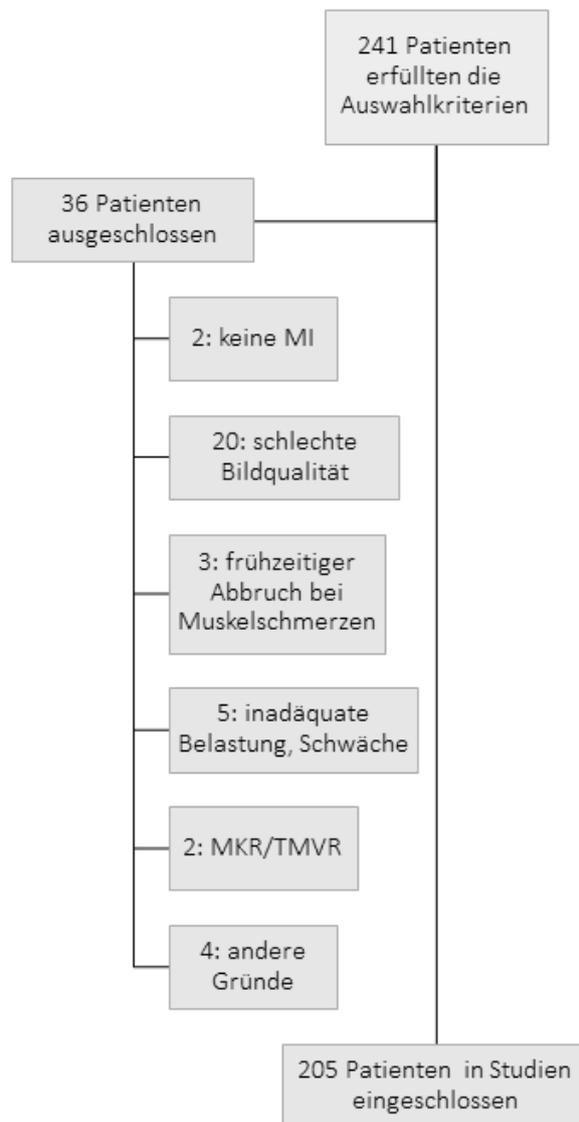


Abb. 6: Konsort-Diagramm für die Patienten, die eingeschlossen wurden. MKR- Mitralklappenreparatur, TMVR- Transcatheter Mitral Valve Replacement.

Untersuchungskomplikationen

Im Rahmen der Handgrip-Belastung entwickelten 17 Patienten (8,3 %) klinische Symptome: Bei 6 Patienten und damit am häufigsten wurde extreme Erschöpfung (2,9 %) dokumentiert; ein Patient beklagte schwerste Dyspnoe (0,5 %), ein Patient berichtete von Angina Pectoris Beschwerden und ein Patient entwickelte ein Lungenödem (0,5 %).

Tabelle 3. Klinische Symptomatik unter Handgrip-Belastung

Variable	Wert (%)	Anzahl (n)
Geplante Untersuchungen	100,0 %	205
Keine Symptome unter Belastung	91,7 %	188
Symptome unter Belastung	8,3 %	17
Lungenödem	0,5 %	1
Dyspnoe	0,5 %	1
Angina Pectoris	0,5 %	1
Extreme Erschöpfung	2,9 %	6

3.1.1 Patientencharakteristika

Die Studienkohorte bestand aus 143 Männern (69,8 %) und 62 Frauen (30,2 %). Das mittlere Alter lag bei $74,8 \pm 9,8$ Jahren. Der BMI lag bei $26,9 \pm 5,9$ kg/m². Einhunderteinunddreißig Patienten (15,1 %) waren im NYHA Stadium I, 54 Patienten (26,3 %) im NYHA-Stadium II, 120 Patienten (58,5 %) im NYHA Stadium III. Ein Großteil der Patienten (164 Patienten; 80,4 %) wies eine arterielle Hypertonie auf, 71 Patienten (34,9 %) hatten einen therapiebedürftigen Diabetes Mellitus und 54 Patienten (26,6 %) waren aktive Raucher.

Im Studienkollektiv wiesen entsprechend der Einschlusskriterien alle Patienten eine KHK auf. Der Großteil der Patienten (N=158; 77,1 %) hatte eine 3-KHK. Bei 46 Patienten (22,8 %) wurde in der Vorgeschichte ein STEMI dokumentiert und 43 Patienten (21,4 %) erlitten einen NSTEMI in der Vergangenheit. Insgesamt betrug die Anzahl an koronaren Interventionen im Kollektiv (N=357); am häufigsten wurde der RIVA interventionell mittels PCI oder analog mittels aortokoronarer Bypass-OP versorgt (N=140; 68,3 %). Bei 60 Patienten (29,4 %) fand eine Intervention am RCX statt, und bei 91 Patienten (44,6 %) an der RCA. Mehr als die Hälfte der Patienten (N=119; 58 %) hatte ein dokumentiertes Vorhofflimmern. Die Patienten wurden medikamentös entsprechend den Leitlinien therapiert [59]: Einhundertzweiundachtzig Patienten (90,1 %) erhielten einen β -Blocker, 81 Patienten (40,1 %) einen ACE-Hemmer, 54 Patienten (26,7 %) einen Angiotensin-1-Antagonisten, 74 Patienten (36,6 %) einen Aldosteron-

Rezeptorblocker, 171 Patienten (84,7 %) ein Diuretikum und 43 Patienten (21,7 %) Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (Entresto®) (Tabelle 4). Der mediane NT-proBNP-Wert lag bei 2657 (1311–6599) pg/ml und der mittlere Troponin-Wert betrug $262,5 \pm 974,2$ pg/ml. Weiterhin hatten die Patienten im Schnitt eine reduzierte Nierenfunktion mit erhöhten Serum-Kreatinin Werten und einer reduzierten eGFR (Tabelle 4).

Tabelle 4. Patientencharakteristika

Variable	Wert
Anzahl	205
Alter	74,8 ± 9,8
Geschlecht	
Männlich	69,8 % (143)
Weiblich	30,2 % (62)
BMI (kg/m ²)	26,9 ± 5,9 (203)
BSA (m ²)	1,91 ± 0,2 (203)
NYHA	
NYHA 1	15,1 % (31)
NYHA 2	26,3 % (54)
NYHA 3	58,5 % (120)
NYHA 4	0 % (0)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Diabetes Mellitus	34,9 % (71)
Arterielle Hypertonie	80,4 % (164)
Nikotinabusus	26,6 % (54)
KHK	100 % (205)
1-Gefäß-KHK	10,7 % (22)
2-Gefäß-KHK	12,7 % (26)
3-Gefäß-KHK	77,1 % (158)
Z.n. koronarer Intervention	
RIVA	68,3 % (140)
RCX	29,4 % (60)
RCA	44,6 % (91)
ACB-OP	32,2 % (66)
Z.n. Myokardinfarkt	
STEMI	22,8 % (46)
NSTEMI	21,4 % (43)

Z.n. Klappenoperation	8,8 % (18)
Device	
Schrittmacher	12,2 % (25)
ICD	12,7 % (26)
CRT-System	9,3 % (19)
Linksschenkelblock	16,7 % (29)
VHF	58 % (119)
Medikamente	
β-Blocker	90,1 % (182)
ACE-Hemmer	40,1 % (81)
Angiotensin-1-Antagonisten	26,7 % (54)
Aldosteron Rezeptorblocker	36,6 % (74)
Diuretika	84,7 % (171)
Calciumantagonisten	21,7 % (43)
Entresto	16,3 % (33)
Laborparameter	
Hämoglobin (mg/dl)	12,3 ± 2,1 (170)
NT-pro BNP (pg/ml)	2657 (1311-6599) (125)
Troponin T (pg/ml)	262,5 ± 974,2 (100)
Kreatinin (mg/dl)	1,54 ± 4,5 (168)
eGFR (ml/min)	53,2 ± 23,3 (168)

Die Ergebnisse sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Prozentwert angegeben. Der NT-proBNP Wert ist als Median inkl. 1. und 3. Quartil angegeben. In Klammern steht die Anzahl an Patienten. Abkürzungen: BMI- *Body Mass Index* (Körpermassenindex) (kg/m²); BSA- *Body Surface Area* (Körperoberfläche) (m²); KHK-koronare Herzkrankheit; RIVA-Ramus interventricularis anterior; RCX-Ramus circumflexus; RCA-rechte Koronararterie; ACB-OP-aortokoronarer Bypass-OP; ICD-implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CRT-kardiale Resynchronisationstherapie; VHF-Vorhofflimmern; NT-proBNP- N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (pg/ml); eGFR- geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (ml/min).

3.1.2 Echokardiographische Parameter

Das mittlere LVEDVi betrug $75,7 \pm 30,8$ ml/m² und das LVESVi $45,7 \pm 27,5$ ml/m². Die Patienten hatten im Mittel eine reduzierte LVEF von $43,7 \pm 13,9$ %. Die rechtsventrikuläre Funktion gemessen an der TAPSE betrug $17,5 \pm 4,4$ mm und die FAC lag bei $39,6 \pm 10,7$ %. Die mittlere Vorhofgröße (LAVi) betrug $48,1 \pm 18,3$ ml/m². Insgesamt hatten 57,6 % der Patienten eine leichtgradige MI, 33,7 % hatten eine mittelgradige MI und 8,8 % eine hochgradige MI. Entsprechend betrug die mittlere EROA $0,15 \pm 0,62$ cm² und das RVol lag bei $24,8 \pm 11,1$ ml. Die VC betrug im Durchschnitt $5,04 \pm 1,497$ mm. Die Hälfte der Patienten (53,2 %) hatte eine leichtgradige TI, 18,5 % eine mittelgradige TI und 10,7 % der Patienten wiesen eine hochgradige TI auf. Der RV/RA-Gradient lag im Durchschnitt bei $34,2 \pm 11,8$ mmHg.

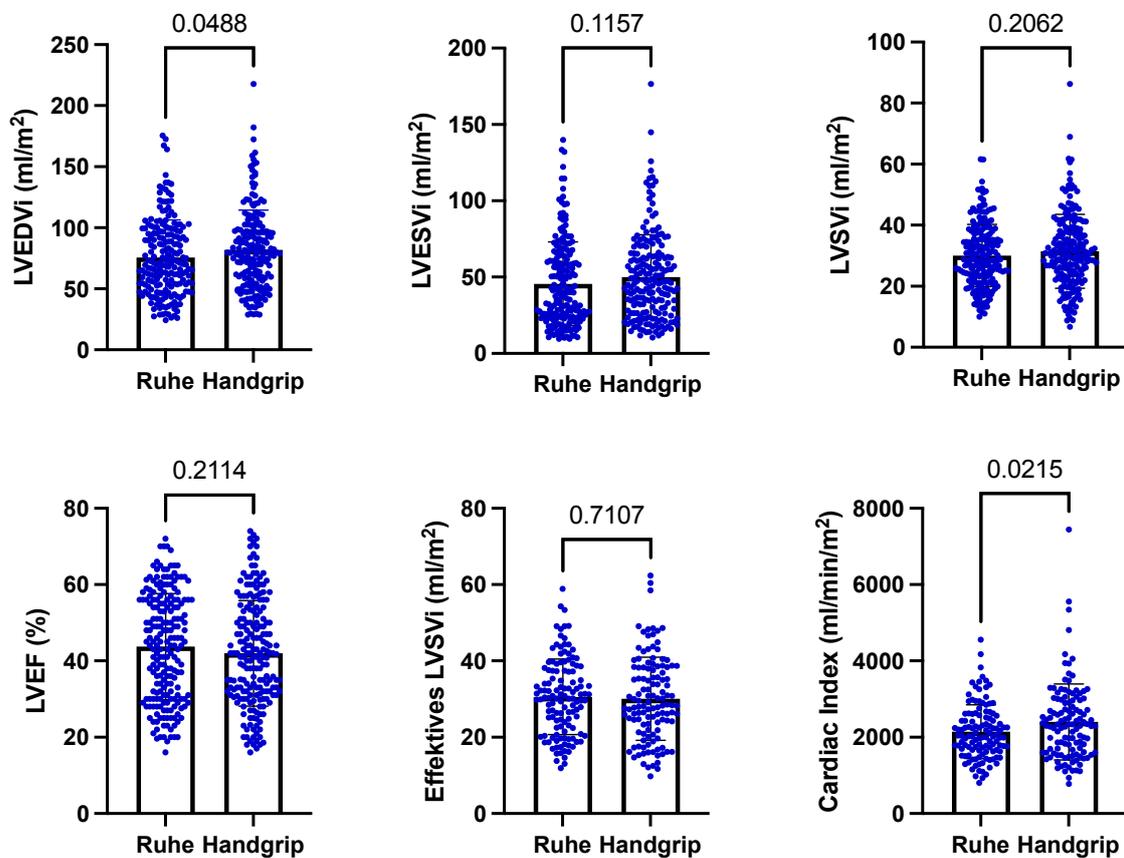


Abb. 7: Vergleich von linksventrikulären Volumina und Funktion in Ruhe und unter Handgrip-Belastung. (LVEDVi- enddiastolischer, linksventrikulärer Volumenindex (ml/m²), LVESVi- endsystolischer, linksventrikulärer Volumenindex (ml/m²), LVSVi- linksventrikulärer Schlagvolumenindex (ml/m²), LVEF- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%), effektives LVSVi- effektives linksventrikulärer Schlagvolumenindex (ml/m²), *Cardiac Index* (ml/min/m²)).

Tabelle 5. Echokardiographische Parameter in Ruhe und unter Handgrip-Belastung.

Variable	Ruhe	Handgrip	p-Wert
Hämodynamik			
Herzfrequenz (min ⁻¹)	70,7 ± 13,8 (201)	81,2 ± 18,3 (202)	<0,001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	120,9 ± 21,03 (194)	133,7 ± 23,2 (195)	<0,001
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	68,2 ± 15,9 (194)	73,3 ± 17,3 (195)	0,003
<i>Rate Pressure Product (RPP)</i> (mmHg/s)	8520,8 ± 2167 (194)	10875,3 ± 3066 (195)	<0,001
Linksherzvolumina und Funktion			
LAVi (ml/m ²)	48,1 ± 18,3 (199)	49,4 ± 19,9 (195)	0,638
LVESVi (ml/m ²)	45,7 ± 27,5 (203)	50,0 ± 27,8 (197)	0,116
LVEDVi (ml/m ²)	75,7 ± 30,8 (203)	81,9 ± 32,6 (198)	0,049
LVSVi (ml/m ²)	30,1 ± 10,2 (199)	31,5 ± 12,1 (198)	0,206
LVEF (%)	43,7 ± 13,9 (205)	42,0 ± 13,8 (200)	0,211
Effektiver LVSVi (ml/m ²)	31,3 ± 10,6 (181)	30,0 ± 10,8 (127)	0,711
CI (ml/min)	2154,8 ± 719,7 (176)	2395,6 ± 984,7 (125)	0,022
WMSi	1,411 ± 0,340 (182)		
Rechter Ventrikel			
RAVi (ml/m ²)	37,2 ± 20,2 (195)	38,9 ± 18,4 (185)	0,398
RVEDDi (mm)	20,9 ± 4,4 (202)	21,7 ± 4,1 (187)	0,073
TAPSE (mm)	17,5 ± 4,4 (201)	17,7 ± 5,4 (171)	0,750
FAC (%)	39,6 ± 10,7 (134)	37,1 ± 12,0 (111)	0,035
MI-Schweregrad			
Grad 1 (%)	57,6 (118)	43,9 (90)	0,001
Grad 2 (%)	33,7 (69)	34,6 (71)	
Grad 3 (%)	8,8 (18)	21,5 (44)	
MI-Quantifizierung			
VC (mm)	5,04 ± 1,497 (171)	5,86 ± 1,7 (175)	<0,001
PISA (mm)	6,17 ± 4,13 (200)	6,7 ± 1,6 (203)	<0,001
EROA (cm ²)	0,15 ± 0,62 (202)	0,19 ± 0,1 (205)	<0,001
RVol (ml)	24,8 ± 11,1 (202)	32,1 ± 14,3 (204)	<0,001

VTI (cm)	160,7 ± 37,6 (167)	169,9 ± 38,9 (160)	0,033
Maximalgeschwindigkeit (cm/s)	455,4 ± 87,3 (167)	486,2 ± 93,6 (157)	0,005
dPmean Mitralklappe (mmHg)	2,2 ± 1,2 (172)	2,7 ± 3,1 (82)	0,190
Mitralklappenarchitektur			
Annulus enddiastolisch (mm)	37,3 ± 3,7 (204)	37,2 ± 3,8 (199)	0,951
Annulus endsystolisch (mm)	35,3 ± 4,2 (203)	35,4 ± 4,4 (198)	0,716
Tenting Höhe (mm)	8,2 ± 2,4 (194)	9,1 ± 3,0 (174)	0,001
Tenting Fläche (mm²)	2,0 ± 0,76 (194)	2,3 ± 0,9 (174)	0,001
PPM-Distance (mm)	39,3 ± 10,7 (154)	38,3 ± 7,6 (10)	0,281
IPM Distance systole (mm)	22,5 ± 7,1 (135)		
IPM Distance diastole (mm)	31,3 ± 7,3 (134)		
IPM Distance change (%)	70,9 ± 12,0(134)		
AML-Länge (mm)	27,6 ± 4,8 (197)		
PML-Länge (mm)	15,5 ± 3,7 (196)		
Leaflet-to-Annulus Index	1,156 ± 0,18 (197)		
TI-Schweregrad			0,426
Grad 1 (%)	53,2 (109)	43,4 (89)	
Grad 2 (%)	18,5 (38)	20,5 (42)	
Grad 3 (%)	10,7 (22)	11,7 (24)	
RV/RA-Gradient (mmHg)	34,2 ± 11,8 (194)	41,0 ± 14,6 (170)	<0,001

Die Ergebnisse sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Prozentwert angegeben. In Klammern steht die Anzahl an Patienten. Abkürzungen: RPP- *Rate Pressure Product* (mmHg/s); LAVi- linksatrialer Volumenindex (ml/m²); LVESVi- endsystolischer, linksventrikulärer Volumenindex (ml/m²); LVEDVi- linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex (ml/m²); LVSVi- linksventrikulärer Schlagvolumenindex (ml/m²); LVEF- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%); effektiver LVSVi- LVSVi- linksventrikulärer Schlagvolumenindex (ml/m²), CI- *Cardiac Index* (ml/min); WMSi- *Wall Motion Score Index* (Wandbewegungsindex); RAVi- rechtsatrialer Volumenindex (ml/m²); RVEDDi- rechtsventrikulärer, enddiastolischer Diameterindex (mm); TAPSE- *Tricuspid annular plane systolic excursion* (mm); FAC- *fractional area change* (Flächenverkürzungsfraktion) (%); MI- Mitralsuffizienz; VC- *Vena contracta* (mm); PISA- *Peak isovelocity surface area* (mm); EROA- *effective regurgitation orifice area*, (effektive Regurgitationsfläche) (cm²); RVol- Regurgitationsvolumen (ml); VTI- Geschwindigkeits-Zeitintegrales transmitralen Vorwärts-Flusses (cm); IPM *Distance*- interpapillärer Muskelabstand (mm); PPM-*Distance*- Papillarmuskeldistanz (mm); AML-Länge- Länge des anterioren

Mitralklappensegels (mm); PML-Länge- Länge des posterioren Mitralklappensegels (mm); TI-
Trikuspidalklappeninsuffizienz; RV/RA-Gradient- rechtsventrikulärer/rechtsatrialer Gradient (mmHg).

3.2 Hämodynamische Effekte der Handgrip-Belastung

3.2.1 Effekte auf Herzfrequenz, Blutdruck und *Rate Pressure Product*

Um die hämodynamischen Auswirkungen der Handgrip-Belastung zu erfassen, wurden Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck und das *rate pressure product* erfasst. Die Herzfrequenz betrug in Ruhe im Mittel $70,7 \pm 13,8$ Schläge/min und stieg unter Belastung auf $81,2 \pm 18,3$ Schläge/min an ($p < 0,001$). Der systolische Blutdruck stieg von $120,9 \pm 21,03$ mmHg auf $133,7 \pm 23,2$ mmHg ($p < 0,001$), der diastolische Blutdruck stieg von $68,2 \pm 15,9$ mmHg auf $73,3 \pm 17,3$ mmHg ($p = 0,003$) und das *rate pressure product* stieg von $8520,8 \pm 2167$ mmHg/s auf $10875,3 \pm 3066$ mmHg/s ($p < 0,001$) an.

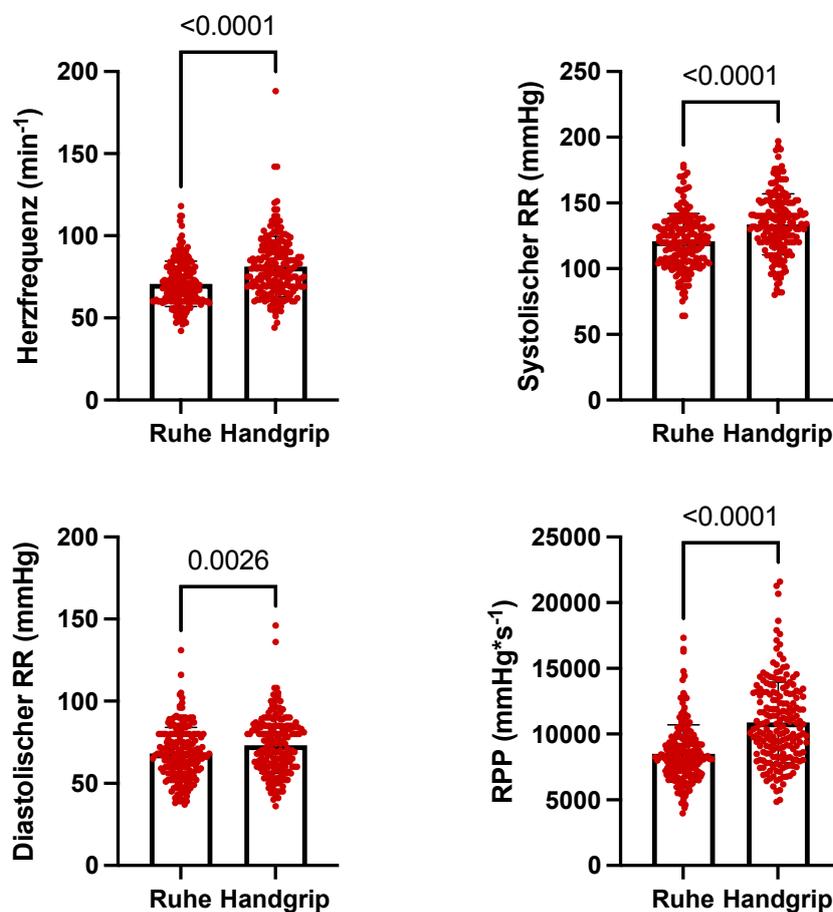


Abb. 8: Effekt der dreiminütigen Handgrip-Belastung auf die Hämodynamik (Herzfrequenz (min⁻¹), systolischer und diastolischer Blutdruck (RR) (mmHg); RPP- *Rate Pressure Product*) (mmHg/s).

3.2.2 Interobserver Variabilität der Handgrip-Belastung

Interobserver- und Intraobserver-Variabilität

Die Intraobserver-Variabilität bei der Messung in Ruhe des LV-EDV und des LV-ESV betrug 4,9 (10,4) ml ($r=0,97$) bzw. 20,9 (3,5) ml ($r=0,99$), was einer Variabilität der Ruhe LVEF von 22 (4) % entspricht. Nach der Belastung betrug die Variabilität 20,8 (9,5) ml für das LV-EDV ($r=0,98$), 20,9 (3,2) ml für das LV-ESV ($r=0,99$) und 21 (2) % für die LVEF.

Die Interobserver-Variabilität wurde bei 110 zufällig ausgewählten Patienten von zwei unabhängigen Kardiologen bewertet, die gegenüber den Ergebnissen des jeweils anderen verblindet waren. Die Interobserver-Variabilität für die Einstufung des MI-Schweregrads (EROA; RVol) lag in Ruhe und unter Belastung im gleichen Bereich (Abb. 9).

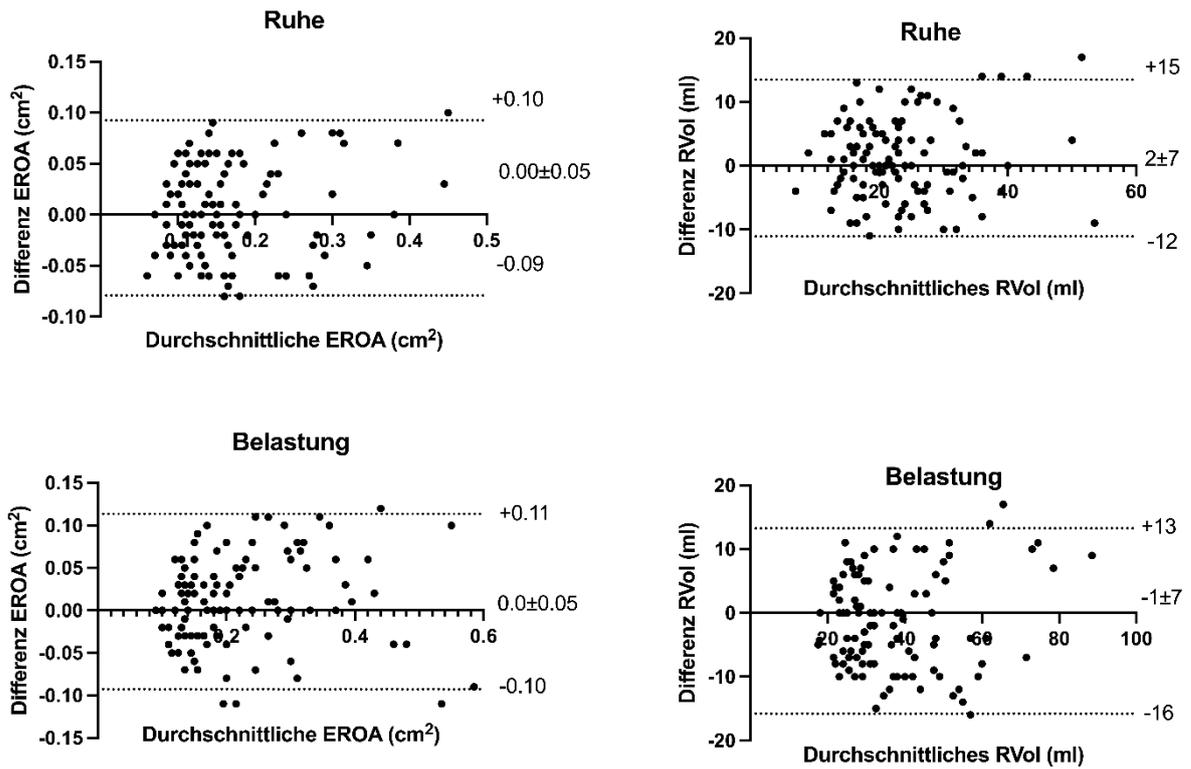


Abb 9. Vergleich der Interobserver-Variabilität unter Handgrip-Belastung. Bland-Altman-Diagramme zur Bewertung der Interobserver-Variabilität für quantitative Messungen des MI-Schweregrads (EROA; RVol) in Ruhe und während der Handgrip-Belastung. (EROA- effektive Regurgitationsöffnung (*effective regurgitation orifice area*) (cm²), RVol- Regurgitationsvolumen (ml)).

3.3 Dynamik der ischämischen MI

3.3.1 Prävalenz der Dynamik der ischämischen MI

Unter Handgrip-Belastung entwickelten 58 Patienten (28,3 %) einen Anstieg der MI um einen Schweregrad. Bei 28 Patienten (23,7 %) mit leichtgradiger MI stieg diese auf einen mittelgradigen Schweregrad an; 26,1 % der Patienten (N=18) mit mittelgradiger MI entwickelten eine hochgradige MI unter Belastung. Insgesamt entwickelten 30 Patienten (16,0 %) mit nicht-hochgradiger MI in Ruhe eine hochgradige Insuffizienz unter Handgrip-Belastung. Von 18 Patienten mit hochgradiger MI in Ruhe, blieb bei 14 Patienten (77,8 %) unter Belastung die hochgradige MI erhalten. Dagegen zeigte sich eine Reduktion der MI auf eine mittelgradige MI bei 22,2 % der Patienten (n=4). In der gesamten Kohorte wurde bei einem Drittel der Patienten (N=58; 28,3 %) eine Zunahme der MI unter Handgrip-Belastung beobachtet.

Sekundäre MI

		MI Schweregrad (N)		
		1	2	3
Veränderung während Handgrip	+2	12	0	0
	+1	28	18	0
	0	78	39	14
	-1	0	12	4
	-2	0	0	0
		1	2	3
		Ruhe		

Abb. 10: Veränderung des Schweregrades der MI unter Handgrip-Belastung.

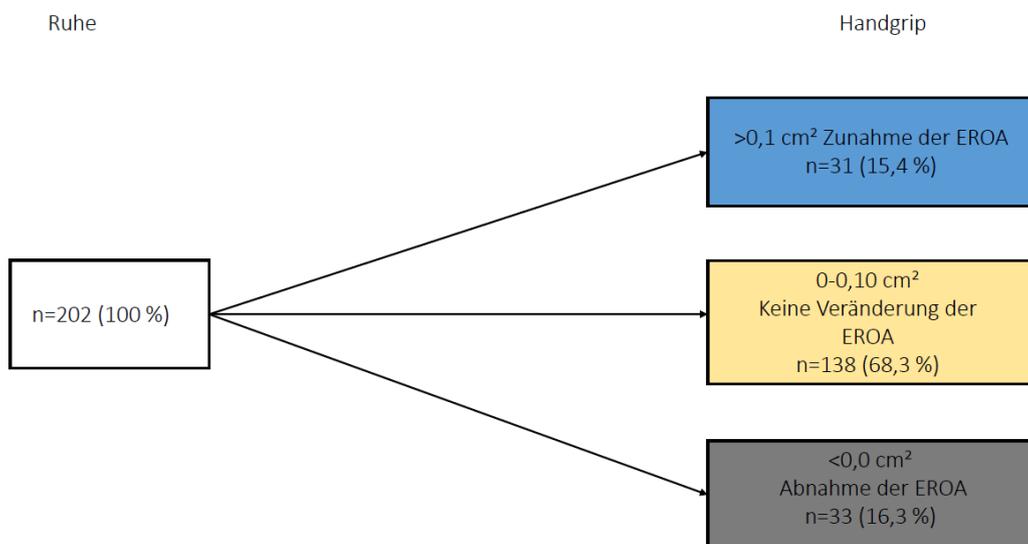


Abb. 11: Veränderung der EROA unter Handgrip-Belastung. Eine Veränderung der EROA um $>0,1 \text{ cm}^2$ wird als dynamischen MI gewertet, ein Unterschied von $0-0,10 \text{ cm}^2$ wird als "keine Veränderung der EROA" gewertet, eine Änderung $<0,0 \text{ cm}^2$ entspricht einer Abnahme der EROA. (EROA- Effektive Regurgitationsöffnung (*effective regurgitation orifice area*) (cm^2)).

Abb. 11 zeigt die Einteilung der Patienten in drei Gruppen entsprechend der Veränderung der EROA unter Belastung. Die EROA sank bei 16,3 % der Patienten ($n=33$) (jegliche Reduktion der EROA unter Belastung), 68 % der Patienten ($n=138$) zeigten keine Veränderung der EROA (Anstieg der EROA $0,0-0,1 \text{ cm}^2$) und 15,4 % der Patienten ($n=31$) entwickelten eine dynamische MI (Anstieg EROA $>0,1 \text{ cm}^2$) unter Handgrip-Belastung.

3.3.2 Prädiktoren für eine Dynamik der MI

Um Prädiktoren für eine Dynamik der MI unter Belastung zu identifizieren, wurden die Patienten anhand der Veränderung der EROA unter Belastung in zwei Gruppen eingeteilt: $\Delta\text{EROA} < 0,1 \text{ cm}^2$ (ohne dynamische MI) und $\Delta\text{EROA} \geq 0,1 \text{ cm}^2$ (dynamische MI).

Patienten mit dynamischer MI hatten einen höheren WMSi im Vergleich zu Patienten ohne Dynamik ($1,548 \pm 0,3$ vs. $1,4 \pm 0,3$; $p < 0,026$, OR 3,592, (1,153–11,27, 95 % KI) (Tabelle 6). In diesem Sinne zeigte sich eine Korrelation zwischen dem WMSi in Ruhe und der Veränderung der EROA von der Ruhe- zur Belastungsuntersuchung ($r = 0,295$ (0,150–0,427, 95 % KI), $p < 0,001$) (Tabelle 7). Zusätzlich war bei Patienten mit dynamischer MI (im Vergleich zu Patienten ohne Dynamik) der Annulus end-systolisch ($36,8 \pm 3,7$ vs. $35,0 \pm 4,2$; $p = 0,034$, OR 1,107 (1,009–1,220, 95 % KI)) und end-diastolisch ($38,6 \pm 3,7$ vs. $37,0 \pm 3,7$; $p = 0,039$, OR 1,119 (1,008–1,249; 95 % KI)) vergrößert. Die Länge des AML wies eine Korrelation mit der Veränderung der EROA unter Belastung auf, dahingehend, dass das AML länger war bei Patienten, die eine relevante Dynamik der MI aufwiesen ($r = 0,166$ (0,022–0,304, 95 % KI), $p = 0,020$).

Tabelle 6. Vergleich der Echokardiographie Befunde ohne Dynamik (Δ EROA $<0,1 \text{ cm}^2$) und mit Dynamik (Δ EROA $\geq 0,1 \text{ cm}^2$) in Ruhe.

Variable	Δ EROA $<0,1 \text{ cm}^2$	Δ EROA $\geq 0,1 \text{ cm}^2$	OR (95% KI)	p-Wert
Hämodynamik				
Herzfrequenz (min^{-1})	71,1 \pm 13 (173)	68,7 \pm 17,0 (31)	0,986 (0,957–1,015)	0,359
Systolischer Blutdruck (mmHg)	120,9 \pm 20,9 (167)	120,3 \pm 22,4 (30)	0,998 (0,980–1,017)	0,867
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	68,1 \pm 15,9 (167)	69,5 \pm 14,8 (30)	1,006 (0,982–1,031)	0,620
Rate Pressure Product (RPP) (mmHg/s)	8585 \pm 2200 (167)	8129 \pm 1909 (30)	0,9997 (0,9997–1,000)	0,282
Linksherzvolumina und Funktion				
LAVi (ml/m^2)	47,6 \pm 18,4 (173)	50,1 \pm 17,5 (29)	1,007 (0,985–1,028)	0,520
LVESVi (ml/m^2)	45,3 \pm 27,6 (175)	46,6 \pm 26,5 (31)	1,001 (0,987–1,015)	0,834
LVEDVi (ml/m^2)	74,95 \pm 30,9 (175)	79,0 \pm 30,3 (31)	1,004 (0,992–1,016)	0,508
LVSVi (ml/m^2)	29,6 \pm 10,7 (171)	33,2 \pm 8,9 (31)	1,035 (0,998–1,074)	0,067
LVEF (%)	43,5 \pm 14,0 (177)	45,2 \pm 13,5 (31)	1,009 (0,982–1,038)	0,526
LV Vorwärtsschlagvolumen Index	31,5 \pm 11,0 (153)	30,3 \pm 9,4 (30)	0,989(0,950–1,026)	0,576

CI (ml/min)	2180 ± 725,8 (148)	2049 ± 739 (30)	0,9997 (0,9991–1,000)	0,377
WMSi	1,4 ± 0,3 (158)	1,548 ± 0,3 (27)	3,592 (1,153–11,27)	0,026
Rechter Ventrikel				
RAVi(ml/m²)	36,4 ± 18,4 (169)	42,4 ± 28,1 (29)	1,013 (0,995–1,031)	0,142
RVEDDi (mm)	20,9 ± 4,4 (174)	21,1 ± 4,7 (31)	1,010 (0,925–1,100)	0,817
TAPSE (mm)	17,7 ± 4,5 (173)	16,6 ± 3,6 (31)	0,941 (0,854–1,030)	0,199
FAC (%)	40,0 ± 11,1 (115)	37,3 ± 7,4 (20)	0,976 (0,933–1,020)	0,282
MI Schweregrad			0,682	
Grad 1 (%)	56,3 % (98)	64,5 % (20)		
Grad 2 (%)	34,5 % (60)	29 % (9)		
Grad 3 (%)	9,2 % (16)	6,5 % (2)		
MI Quantifizierung				
VC (mm)	5,0 ± 1,5 (148)	5,2 ± 1,6 (24)	1,107 (0,829–1,473)	0,485
PISA (mm)	6,2 ± 4,5 (170)	6,0 ± 1,3 (31)	0,988 (0,800–1,072)	0,836
EROA (cm²)	0,15 ± 0,1 (171)	0,14 ± 0,1 (31)	0,062 (<0,001–32.34)	0,408

RVol (ml)	25,1 ± 11,4 (171)	22,9 ± 9,0 (31)	0,980 (0,940– 1,016)	0,303
VTI (cm)	161,3 ± 38,5 (140)	158,1 ± 32,9 (28)	0,998 (0,987– 1,009)	0,689
Maximalgeschwindigkeit (cm/s)	455,1 ± 86,5 (140)	458,5 ± 91,9 (28)	1,000 (0,996– 1,005)	0,837
dPmean Mitralklappe (mmHg)	2,2 ± 1,1 (146)	2,2 ± 1,4 (29)	1,034 (0,722– 1,437)	0,850
Mitralklappenarchitektur				
Annulus enddiastolisch (mm)	37,0 ± 3,7 (175)	38,6 ± 3,7 (31)	1,119 (1,008– 1,249)	0,039
Annulus endsystolisch (mm)	35,0 ± 4,2 (174)	36,8 ± 3,7 (31)	1,107 (1,009– 1,220)	0,034
Mitralannulus Kontraktion (%)				
Tenting Höhe (mm)	8,1 ± 2,2 (167)	8,6 ± 3,1 (29)	1,078 (0,915– 1,264)	0,361
Tenting Fläche (mm)	2,2 ± 0,7 (167)	2,2 ± 0,9 (29)	1,398 (0,842– 2,283)	0,184
PPM Distance (mm)	38,6 ± 10,5 (131)	42,8 ± 10,9 (24)	1,036 (0,996– 1,079)	0,079
IPM Distance systole (mm)	22,2 ± 7,3 (116)	23,7 ± 6,3 (20)	1,027 (0,960– 1,096)	0,430
IPM Distance diastole (mm)	31,3 ± 7,7 (115)	31,2 ± 4,7 (20)	0,996 (0,931– 1,062)	0,902

IPM Distance change (%)	70,2 ± 11,8 (115)	75,1 ± 12,4 (20)	1,038 (0,995–1,086)	0,097
AML-Länge (mm)	27,3 ± 4,9 (168)	29,4 ± 4,1 (31)	1,093 (1,010–1,187)	0,029
PML-Länge (mm)	15,4 ± 3,7 (168)	16,1 ± 3,8 (30)	1,054 (0,950–1,169)	0,319
Leaflet-to-Annulus Index	1,2 ± 0,2 (168)	1,2 ± 0,2 (31)	1,664 (0,1883–13,85)	0,640
TI Schweregrad			0,922	
Grad 0(%)	16,4 (28)	13,3 (4)		
Grad 1 (%)	53,2 (91)	60 (18)		
Grad 2(%)	19,3 (33)	16,7 % (5)		
Grad 3(%)	11,1 (19)	10 % (3)		
RV/RA-Gradient (mmHg)	34,2 ± 12,2 (166)	35,9 ± 10,7 (31)	1,014 (0,982–1,047)	0,389

Studienpopulation mit p-Wert, Odds Ratio (OR), 95% KI-Konfidenzintervall. Die Ergebnisse sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Prozentwert angegeben. In Klammern findet man die Anzahl an Patienten Abkürzungen: RPP- *Rate Pressure Product* (mmHg/s); LAVi- linksatrialer Volumenindex (ml/m²); LVESVi- endsystolischer, linksventrikulärer Volumenindex (ml/m²); LVEDVi- linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex (ml/m²); LVEF- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%); LVSVi- linksventrikulärer Schlagvolumenindex (ml/m²); CI- *Cardiac Index* (ml/min); WMSi- *Wall Motion Score Index* (Wandbewegungsindex); RAVi- rechtsatrialer Volumenindex (ml/m²); RVEDDi- rechtsventrikulärer, enddiastolischer Diameterindex (mm); TAPSE- *Tricuspid annular plane systolic excursion* (mm); FAC- *fractional area change* (Flächenverkürzungsfraktion) (%); MI- Mitralsuffizienz; VC- *Vena contracta* (mm); PISA- *Peak isovelocity surface area*; EROA- *effective regurgitation orifice area*, (effektive Regurgitationsfläche) (cm²); RVol- Regurgitationsvolumen (ml), VTI- Geschwindigkeits-Zeitintegrales transmitralen Vorwärts-Flusses (cm); IPM *Distance*- interpapillärer Muskelabstand (mm); PPM-*Distance*- Papillarmuskeldistanz (mm); AML-Länge- Länge des anterioren Mitralklappensegels (mm); PML-Länge- Länge des posterioren Mitralklappensegels (mm); TI- Trikuspidalklappeninsuffizienz; RV/RA-Gradient- rechtsventrikulärer/rechtsatrialer Gradient.

3.3.3 Pathophysiologische Mechanismen der Dynamik

In der Kohorte zeigte sich ein Anstieg der *tenting* Höhe ($8,2 \pm 2,4$ vs. $9,1 \pm 3,0$ mm, $p=0,001$) und der *tenting* Fläche ($2,0 \pm 0,76$ vs. $2,3 \pm 0,9$ mm; $p=0,001$) von der Ruhe hin zur Belastungsuntersuchung (Tabelle 5). In Tabelle 7 (EROA und Veränderung) zeigt sich, dass die Veränderung der EROA unter Handgrip-Belastung mit der Veränderung der *tenting* Höhe und der *tenting* Fläche korreliert ($r=0,454$ ($0,322-0,568$, 95 % KI; $p<0,001$); $r=0,429$ ($0,295-0,547$, 95 % KI), $p<0,001$).

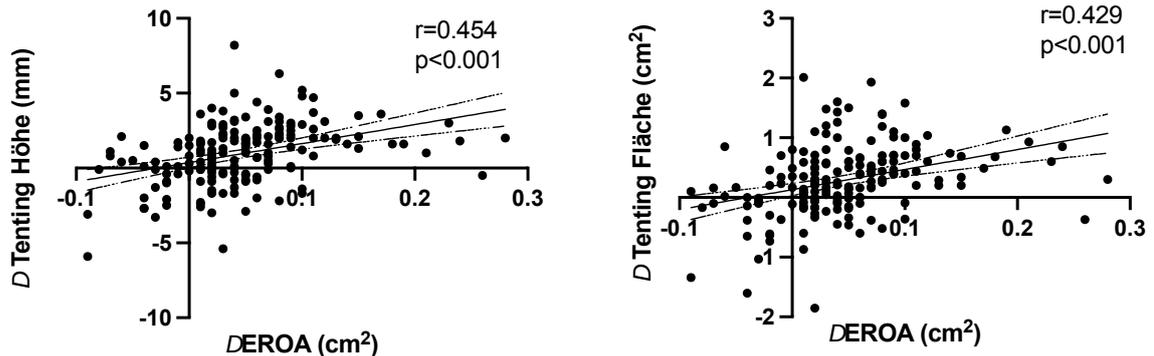


Abb. 12: Korrelation der Differenz der *tenting* Höhe und *tenting* Fläche mit der Veränderung des Schweregrads der MI bemessen an der Differenz der EROA zwischen Ruhe-Untersuchung und Handgrip-Belastung. Vergleich zwischen Δ tenting Höhe (mm) und Δ EROA (cm²) links, zwischen Δ tenting Fläche (mm) und Δ EROA (cm²) rechts. r-Korrelation, p-Wert. (EROA- Effektive Regurgitationsöffnung (*effective regurgitation orifice area*) (cm²)).

Tabelle 7. Korrelation von Echokardiographie Parametern mit der Veränderung der EROA. Variablen in Ruhe, unter Handgrip-Belastung und Differenz zwischen Ruhe und Handgrip-Belastung.

Variable	r (95% KI)	p-Wert
<i>Ruhe</i>		
LVEDVi	0,142 (-0,001–0,279)	0,045
WMSi	0,295 (0,150–0,427)	<0,001
FAC	-0,245 (-0,402– (-0,072))	0,005
Zentraler Jet	-0,217 (-0,348– (-0,077))	0,002
Exzentrischer Jet	0,201 (0,060–0,333))	0,004
Annulus systolisch	0,164 (0,018–0,296)	0,023
Annulus diastolisch	0,161 (0,019–0,296)	0,022
AML-Länge	0,166 (0,022–0,304)	0,020
PPM Distance	0,270 (0,111–0,415)	<0,001
<i>Handgrip</i>		
LVEDVi	0,186 (0,043–0,322)	0,009
LVESVi	0,205 (0,012–0,295)	0,004
LVEF	-0,210 (-0,346– (-0,644))	0,011
CI	-0,202 (-0,371– (-0,021))	0,025
Tenting Höhe	0,369 (0,229–0,495)	<0,001
Tenting Fläche	0,350 (0,208–0,477)	<0,001
PPM Distance	0,368 (0,180–0,531)	0,002
RV/RA-Gradient	0,341 (0,195–0,472)	<0,001
<i>Differenz Ruhe-Handgrip</i>		
Δ LVESVi	0,157 (0,012–0,295)	0,029
Δ LVEF	-0,210 (-0,346– (-0,064))	0,004
Δ Tenting Höhe	0,454 (0,322–0,568)	<0,001
Δ Tenting Fläche	0,429 (0,295–0,547)	<0,001

r-Korrelation in 95% Konfidenzintervall angegeben, p-Wert. Die Ergebnisse sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Prozentwert angegeben. In Klammern steht die Anzahl an Patienten. Abkürzungen: LVESVi- endsystolischer, linksventrikulärer Volumenindex; LVEDVi- linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex; LVEF- linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CI- *Cardiac Index*; WMSi- *Wall Motion Score Index* (Wandbewegungsindex); TAPSE- *Tricuspid annular plane systolic excursion*;

FAC- *fractional area change* (Flächenverkürzungsfraktion); PPM *Distance*- Papillarmuskeldistanz; AML-
Länge- Länge des anterioren Mitralklappensegels (mm); RV/RA-Gradient-
rechtsventrikulärer/rechtsatrialer Gradient.

3.4 Effekte der Handgrip-Belastung auf Volumina und Funktion des linken Ventrikels

In der Kohorte zeigte sich ein geringer Anstieg des LVESVi ($45,7 \pm 27,5$ vs. $50,0 \pm 27,8$ ml/m², $p=0,116$) und des LVEDVi ($75,7 \pm 30,8$ vs. $81,9 \pm 32,6$ ml/m², $p=0,049$) unter Belastung (Tabelle 5). Die LVEF zeigte keine Veränderung zwischen Ruhe und Belastungsuntersuchung ($43,7 \pm 13,9$ vs. $42,0 \pm 13,8$; $p=0,211$). Ebenfalls änderte sich der effektive LVSVi nicht unter Belastung ($31,3 \pm 10,6$ vs. $30,0 \pm 10,8$; $p=0,711$). Dennoch war eine Zunahme des CI aufgrund einer Steigerung der Herzfrequenz ($2154,8 \pm 719,7$ vs. $2395,6 \pm 984,7$; $p=0,022$) zu verzeichnen. Der LAVi veränderte sich ebenfalls nicht unter Handgrip Belastung ($48,1 \pm 18,3$ vs. $49,4 \pm 19,9$; $p=0,638$).

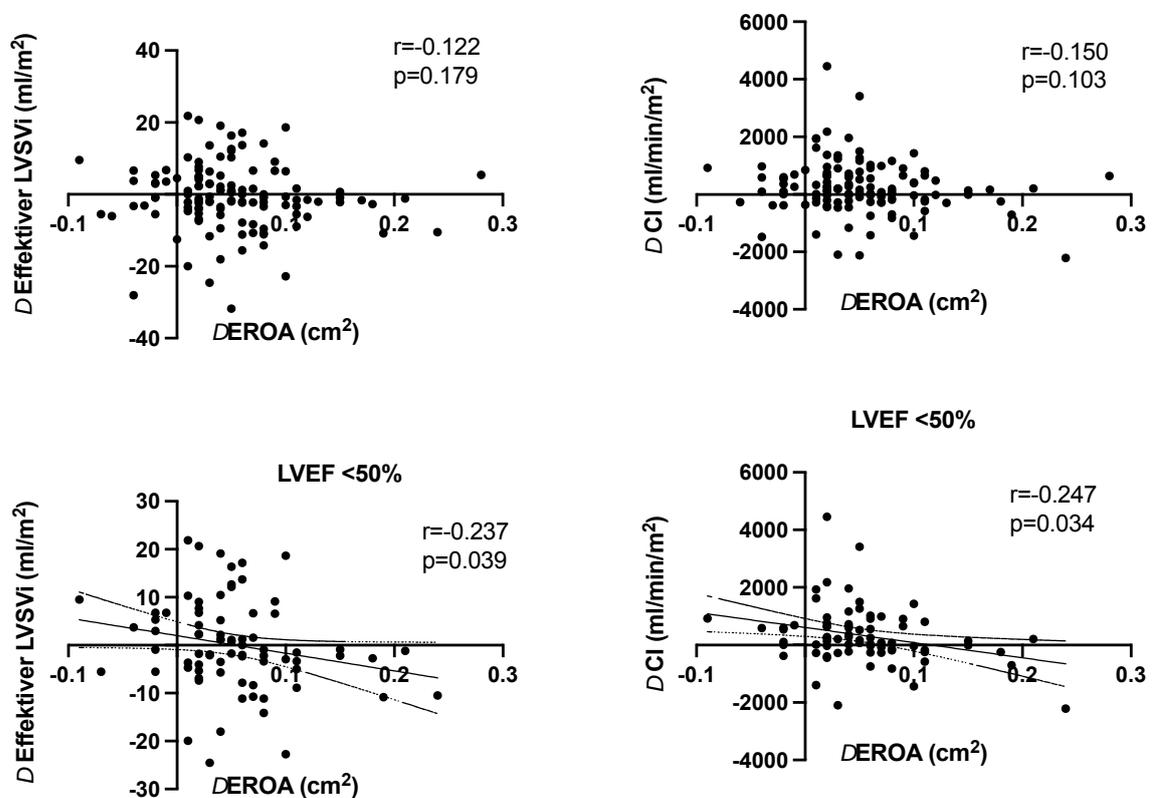


Abb. 13: Veränderungen der linksventrikulären Funktion. Obere Zeile: Patienten mit erhaltener Pumpfunktion (LVEF >50%). Untere Zeile: Patienten mit reduzierter Pumpfunktion (LVEF <50%). Vergleich zwischen ΔEffektiver LVSVi (ml/m²) und ΔEROA (cm²) (links), ΔCI (ml/min/m²) und ΔEROA (cm²) (rechts). r-Korrelation und p-Wert. LVEF- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%), EROA- Effektive Regurgitationsöffnung (*effective regurgitation orifice area*) (cm²), effektiver LVSVi- linksventrikulärer Schlagvolumenindex (ml/m²), CI- *Cardiac Index* (ml/min/m²).

Um die hämodynamischen Konsequenzen der Handgrip-Belastung auf die linksventrikuläre Funktion zu untersuchen, wurde die Veränderung der EROA (zwischen Ruhe und Belastungsuntersuchung) mit der Veränderung des effektiven LVSVi und des CI verglichen,

separat bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion (LVEF >50 %) und bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion. Hierbei ergab sich bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion keine Korrelation zwischen der Zunahme der EROA und der Veränderung des effektiven LVSVi ($r=-0,122$, $p=0,179$) und auch nicht mit der Veränderung des CI ($r=-0,150$; $p=0,103$) (Abb. 13).

Dagegen zeigt sich im Kollektiv der Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (LVEF <50%) eine Korrelation zwischen der Veränderung der EROA und Veränderungen des effektiven LVSVi und des CI: Je stärker die Zunahme der EROA, desto geringer war die Zunahme des LVSVi ($r=-0,237$; $p=0,039$) und des CI ($r=-0,247$; $p=0,034$).

3.5 Effekte der Handgrip-Belastung auf die pulmonale Strombahn

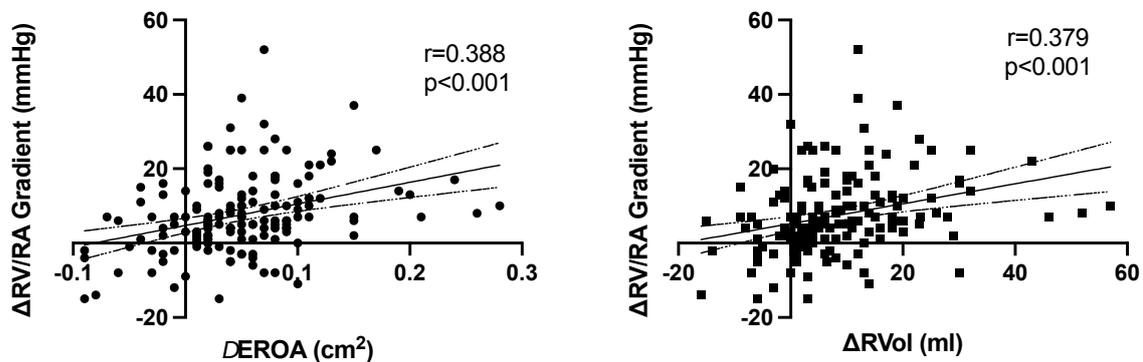


Abb. 14: Handgrip-Belastungseffekt auf die pulmonale Strombahn. Vergleich zwischen Δ RV/RA-Gradient (mmHg) und Δ EROA (cm²) links, zwischen Δ RV/RA-Gradient (mmHg) und Δ RVol (ml) rechts. r-Korrelation, p-Wert. (RV/RA-Gradient- rechtsventrikulärer/rechtsatrialer Gradient (mmHg), EROA- Effektive Regurgitationsöffnung (*effective regurgitation orifice area*) (cm²), RVol- Regurgitationsvolumen (ml)).

Der RV/RA-Gradient zeigt einen Anstieg von $34,2 \pm 11,8$ mmHg in Ruhe auf $41,0 \pm 14,6$ mmHg unter Belastung ($p=0,001$) (Tabelle 5).

Um die hämodynamischen Konsequenzen der Handgrip-Belastung auf die pulmonale Strombahn zu untersuchen, wurde die Veränderung des RV/RA-Gradienten mit der Veränderung der EROA verglichen. Hierbei zeigte sich eine Korrelation zwischen der Veränderung der EROA und der Veränderung des RV/RA-Gradienten ($r=0,388$, $p<0,001$). Ebenso korrelierte die Veränderung des RVol mit der Veränderung des RV/RA-Gradienten ($r=0,379$, $p<0,001$).

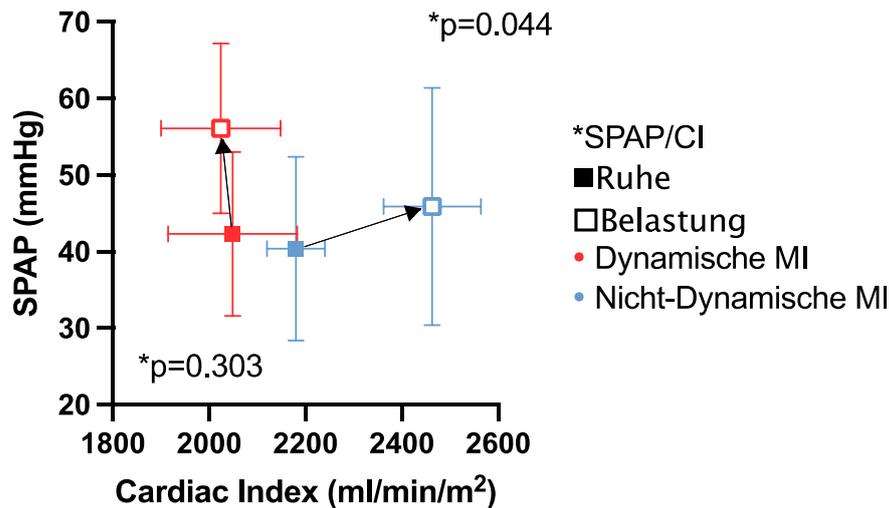


Abb 15: Effekt der Handgrip-Belastung auf die pulmonale Strombahn. Vergleich zwischen SPAP-Gradienten (mmHg) und Cardiac Index (ml/min/m²). p-Wert. (SPAP- Systolischer, pulmonalarterieller Druck (mmHg)).

Abb. 15 zeigt die Korrelation zwischen SPAP und CI. Unter Ruhebedingungen ergab sich kein Unterschied aus dem Verhältnis zwischen SPAP zu CI bei Patienten mit und ohne dynamischer MI ($p=0,303$). Dagegen zeigte sich bei den Patienten mit dynamischer MI ein Anstieg des SPAP von $42,3 \pm 10,7$ mmHg auf $56,1 \pm 11,1$ mmHg. Gleichzeitig veränderte sich der CI nicht (2049 ± 134 ml/min/m² auf 2024 ± 124 ml/min/m²). Bei Patienten ohne dynamische MI ergab sich ein Anstieg des CI unter Handgrip-Belastung von 2180 ± 60 ml/min/m² 2463 ± 101 ml/min/m². Gleichzeitig zeigte sich der SPAP nicht relevant erhöht unter Handgrip-Belastung ($40,4 \pm 12,0$ mmHg auf $45,9 \pm 15,5$ mmHg). Insgesamt zeigte sich nun aber ein relevanter Unterschied unter Handgrip-Belastung in dem Verhältnis aus SPAP zu CI zwischen Patienten mit und ohne dynamischer MI.

3.6 Effekte auf die Funktion des rechten Herzens

3.6.1 Rechtsventrikuläre Volumina und Funktion, rechtsatriale Volumina

Zur Beurteilung der Effekte der Handgrip-Belastung auf die rechtsventrikuläre Dimension und Funktion wurden verschiedene Parameter in Ruhe und unter Belastung untersucht. Hierbei ergab sich keine relevante Veränderung der rechtsventrikulären Volumina und Funktion unter Belastung: RAVi ($37,2 \pm 20,2$ vs. $38,9 \pm 18,4$ ml/mm²; $p=0,398$); RVEDDi ($20,9 \pm 4,4$ auf $21,7 \pm 4,1$ mm; $p=0,0725$); TAPSE ($17,5 \pm 4,4$ vs. $17,7 \pm 5,4$ mm; $p=0,750$). Allerdings zeigte sich eine Reduktion der FAC unter Belastung ($39,6 \pm 10,7$ auf $37,1 \pm 12,0$ %; $p=0,035$).

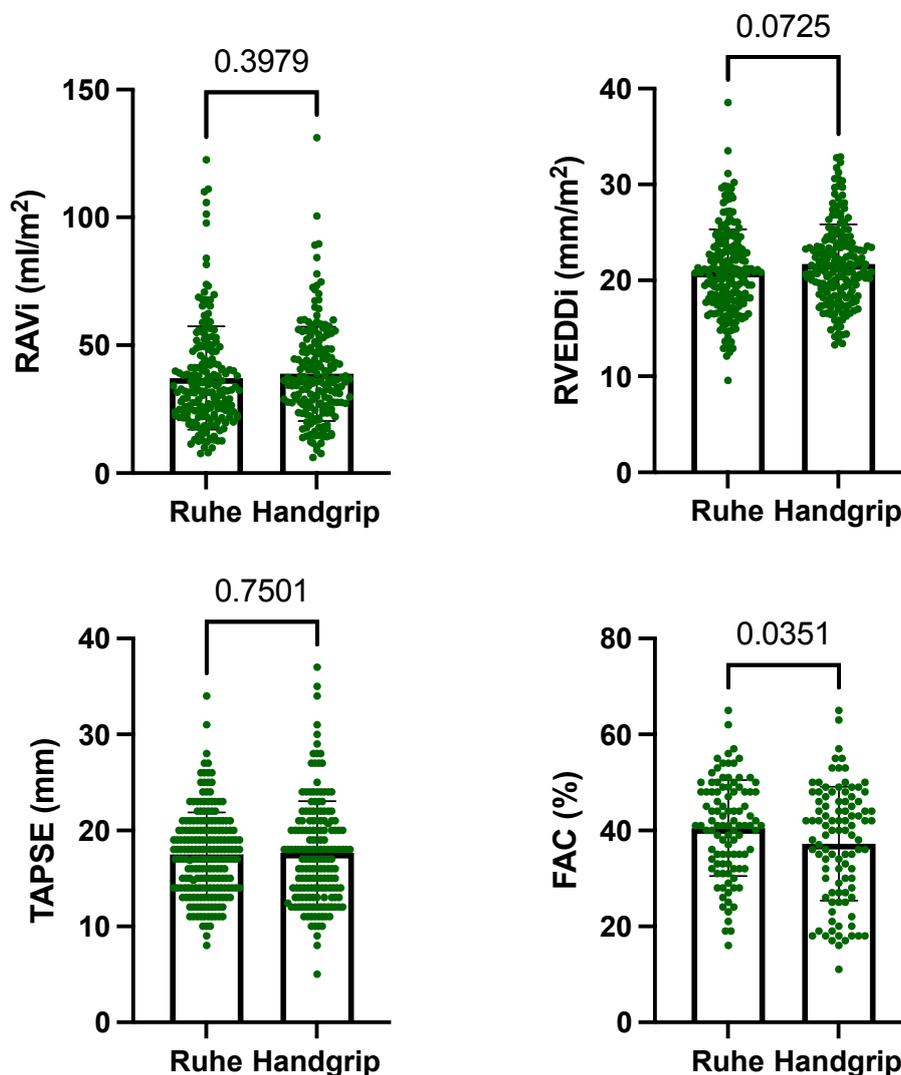


Abb. 16: Vergleich der rechtsventrikulären Volumina und Funktion in Ruhe und unter Handgrip-Belastung. (RAVi- rechtsatrialer Volumenindex (ml/m²), RVEDDi- rechtsventrikulärer, enddiastolischer Diameterindex (mm/m²), TAPSE- *Tricuspid annular plane systolic excursion* (mm); FAC- *fractional area change* (Flächenverkürzungsfraction) (%)).

3.6.2 RV-PA-Uncoupling

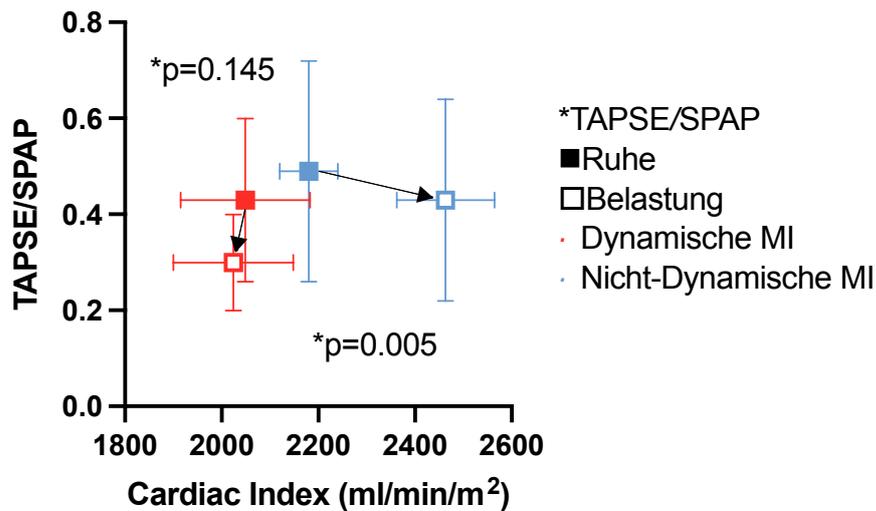


Abb 17: Handgrip-Belastungseffekt auf das RV-PA-Uncoupling. Vergleich zwischen TAPSE/SPAP und Cardiac Index (ml/min/m²). p-Wert. (TAPSE/SPAP- Tricuspid annular plane systolic excursion/ systolischer, pulmonalarterieller Druck).

Um das rechtsventrikuläre-pulmonal arterielle (RV-PA)-*Uncoupling* zu untersuchen, wurde das Verhältnis von TAPSE/SPAP mit dem CI verglichen. Abb. 17 zeigt, dass der CI bei Patienten mit einer dynamischen MI unter Belastung von 2049 ± 134 auf 2024 ± 124 (ml/min/m²) und das TAPSE/SPAP-Verhältnis von $0,43 \pm 0,17$ auf $0,30 \pm 0,10$ ($p=0,145$) sank. Bei Patienten mit einer nicht-dynamischen MI erhöhte sich der CI unter Handgrip-Belastung von 2180 ± 60 ml/min/m², auf 2463 ± 101 ml/min/m² ($p=0,005$). Dahingegen sank der TAPSE/SPAP-Koeffizient von $0,49 \pm 0,23$ auf $0,43 \pm 0,21$ ($p=0,005$).

3.7 Allgemeiner klinischer Verlauf

3.7.1 1-Jahresmortalität

Die Patienten wurden im Mittel über $358,3 \pm 252,1$ Tage nachverfolgt. In diesem Zeitraum erfuhren 102 Patienten (52,3 %) ein ungünstiges klinisches Ereignis, definiert als Tod jeglicher Genese, Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, Mitralklappen-Operation (MK-Chirurgie/), interventionelle Mitralklappentherapie (MK-Interventionen), LVAD-Implantation oder Herztransplantation. In diesem Sinne verstarben 15 Patienten (7,7 %) in der gesamten Kohorte. Sechszwanzig Patienten (23,6 %) wurden erneut wegen dekompensierter Herzinsuffizienz stationär aufgenommen. Fünfzehn Patienten (7,7 %) erhielten eine MK-Chirurgie und 51 Patienten (26,0 %) MK-Interventionen. Ein Patient (0,5 %) erhielt eine LVAD-Implantation und drei Patienten (1,5%) eine Herztransplantation.

3.7.2 Dynamische MI als Prädiktor für den klinischen Verlauf

3.7.2.1 Einfluss der Dynamischen MI auf den kombinierten Endpunkt

In einem nächsten Schritt wurde der klinische Verlauf untersucht bei Patienten mit ($\Delta\text{EROA} > 10 \text{ mm}^2$) und ohne Dynamik der MI ($\Delta\text{EROA} < 10 \text{ mm}^2$). Von den insgesamt 195 untersuchten Patienten mit vollständigen Follow-up Daten, zeigten 30 Patienten (15,3 %) entsprechend den Kriterien eine dynamische MI unter Belastung. Die restlichen 165 Patienten (84,7 %) wiesen keine Dynamik unter Handgrip-Belastung auf. Die Patienten mit dynamischer MI wiesen numerisch mehr kombinierte Ereignisse ($N=19$, 63 %) auf, als die Patienten ohne dynamischen MI ($N=83$, 50 %), was jedoch keinen relevanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen darstellte ($p=0,125$) (Abb. 18). Die Nachverfolgungszeit betrug in der Patientengruppe mit dynamischer MI $352,1 \pm 264,5$ Tage und bei nicht-dynamischer MI $359,44 \pm 250,6$ Tage.

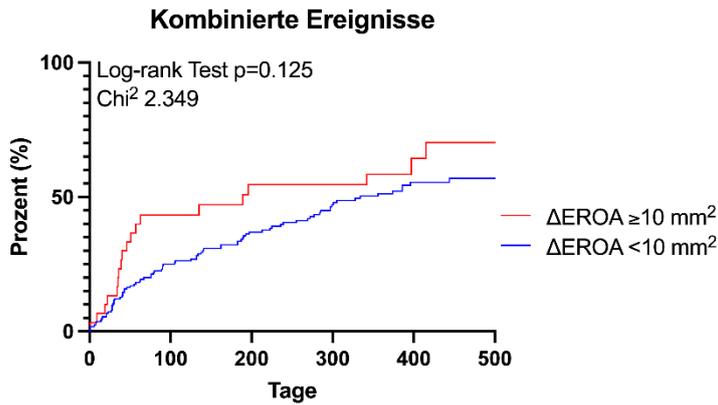


Abb. 18: Vergleich kombinierter Ereignisse bei Patienten mit dynamischer MI ($\Delta\text{EROA} \geq 10 \text{ mm}^2$) und Patienten ohne dynamische MI ($\Delta\text{EROA} < 10 \text{ mm}^2$) unter Belastung. (EROA- Effektive Regurgitationsöffnung (*effective regurgitation orifice area*) (mm^2)).

3.7.2.2 Einfluss der Dynamischen MI auf das interventionelle Vorgehen

Um die MK-Chirurgie oder MK-Interventionen in Hinblick auf die 1-Jahresmortalität zu untersuchen, wurden die Patienten mit dynamischer MI (N=30; $\Delta\text{EROA} \geq 10 \text{ mm}^2$) mit den Patienten ohne Dynamik unter Belastung (N=165; $\Delta\text{EROA} < 10 \text{ mm}^2$) verglichen. Hierbei zeigte sich eine erhöhte Ereignisrate bei Patienten mit dynamischer MI (N=13, 43 %) unter Belastung im Vergleich zu den Patienten ohne dynamische MI (N=39, 24 %) ($p=0,016$) (Abb. 19).

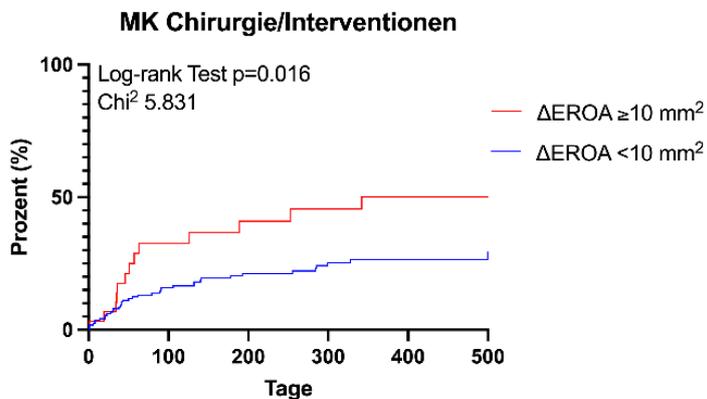


Abb. 19: Vergleich von chirurgischer Operation der Mitralklappen und/oder MK-Interventionen bei Patienten mit dynamischer MI ($\Delta\text{EROA} \geq 10 \text{ mm}^2$) und Patienten ohne Dynamik unter Belastung ($\Delta\text{EROA} < 10 \text{ mm}^2$). (EROA- Effektive Regurgitationsöffnung (*effective regurgitation orifice area*) (mm^2)).

3.7.3 Schweregrade der MI als Prädiktor für den klinischen Verlauf

3.7.3.1 Einfluss des Schweregrades der MI auf den kombinierten Endpunkt

Ferner teilten wir die Patienten nach dem Schweregrad der MI in Ruhe in drei Gruppen ein (leichtgradige MI: N=112 Patienten; mittelgradige MI: N=66; hochgradige MI: N=18 Patienten) und untersuchten das klinische Outcome anhand des kombinierten Endpunktes. Hierbei ergab sich kein relevanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p=0,247$, $\text{Chi}^2=2,779$). Die Patienten aus allen drei MI-Gruppen zeigten unterschiedliche Nachverfolgungszeiten bis zum Auftreten der kombinierten Ereignisse: leichtgradige MI: $416,88 \pm 271,3$ Tage, mittelgradige MI $303,77 \pm 209,4$ Tage, hochgradige MI $197,22 \pm 141,4$ Tage. Ebenso waren numerisch mehr kombinierte Endpunkte in der Gruppe von Patienten mit hochgradiger MI mit 61 % der Patienten (N=11) und mittelgradiger MI mit 56 % der Patienten (N=37) im Vergleich zu 48 % Patienten (N=54) mit leichtgradiger MI zu finden. Allerdings war dies nicht von statistischer Relevanz (Abb. 20).

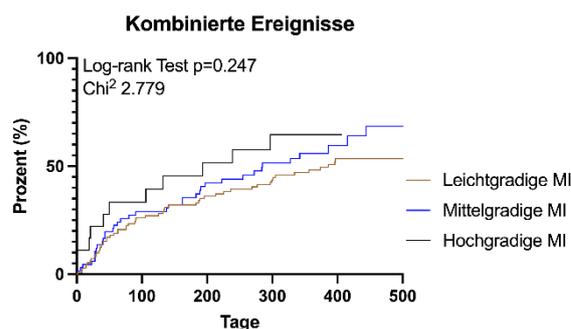


Abb. 20: Vergleich kombinierter Ereignisse bei Patienten mit leichtgradiger, mittelgradiger und hochgradiger MI in Ruhe.

3.7.3.2 Einfluss des Schweregrades der MI in Ruhe auf das interventionelle Vorgehen

Ebenso wurde der Endpunkt MK-Chirurgie/Intervention isoliert in Abhängigkeit des Schweregrades der MI in Ruhe untersucht. Hierbei zeigte sich eine deutlich erhöhte Ereignisrate bei den Patienten mit hochgradiger Insuffizienz in Ruhe (50 %), verglichen mit den Patienten mit leicht- (23 %) und mittelgradiger (26 %) Insuffizienz ($p=0,025$) (Abb. 21).

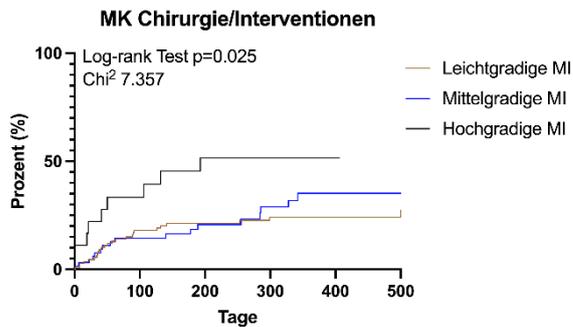


Abb. 21: Vergleich von MK-Chirurgie und/oder Interventionen bei Patienten mit leichtgradiger, mittelgradiger und hochgradiger MI in Ruhe.

3.7.3.3 Schweregradeinteilung der MI unter Belastung

In einem nächsten Schritt teilten wir die Patienten entsprechend des MI-Schweregrades in Ruhe und unter Belastung ein. 159 Patienten (76,6 %) wiesen weder in Ruhe, noch unter Belastung eine hochgradige MI auf. 30 Patienten (16,0 %) hatten keine hochgradige MI in Ruhe, wiesen aber eine hochgradige MI unter Belastung auf (dynamisch hochgradige MI). 18 Patienten (8,8 %) zeigten eine hochgradige MI bereits in Ruhe. Entsprechend dieser Einteilung wurde anschließend der klinische Verlauf dieser Patienten untersucht.

Die Patienten mit hochgradiger MI in Ruhe und dynamisch hochgradiger MI, wiesen deutlich höhere Ereignisraten auf (hochgradige MI in Ruhe 61 %; dynamisch hochgradige MI 71 %), als die Patienten ohne hochgradige MI (51 %) ($p=0,003$) (Abb. 22, linke Abbildung). Ebenso wurde der isolierte Endpunkt aus MK-Chirurgie/Interventionen in der Gruppe der Patienten mit hochgradiger MI in Ruhe (50 %) und bei den Patienten mit dynamisch hochgradiger MI (41 %) deutlich häufiger erreicht als bei den Patienten ohne hochgradige MI (24%) ($p<0,001$) (Abb. 22, rechte Abbildung).

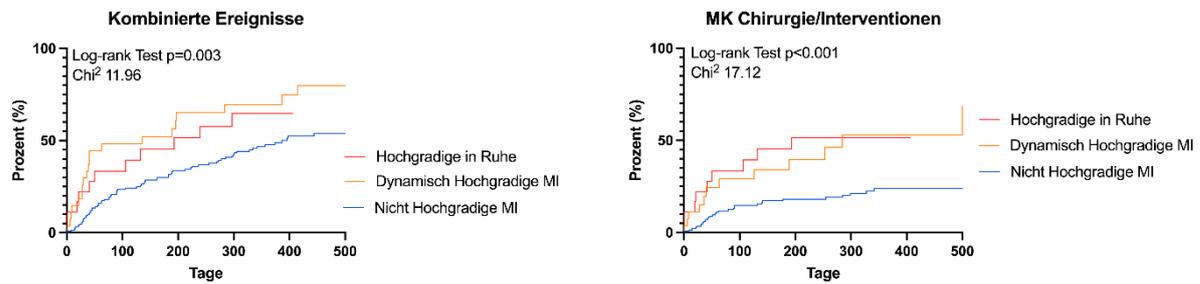


Abb. 22: Vergleich kombinierter Ereignisse (linke Abbildung) und Vergleich MK-Chirurgie/Interventionen (rechte Abbildung) bei Patienten mit hochgradiger, dynamisch-hochgradiger MI und nicht-hochgradiger MI (leichtgradiger und mittelgradiger).

3.7.4 Pulmonale Hypertonie als Prädiktor für den klinischen Verlauf

3.7.4.1 Einfluss der pulmonalen Hypertonie auf den kombinierten Endpunkt und das interventionelle Vorgehen

Anschließend wurden die Patienten anhand des SPAP in zwei Gruppen eingeteilt, wobei eine Gruppe von Patienten in Ruhe einen SPAP von ≥ 50 mmHg aufzeigte, während die andere Gruppe von Patienten einen SPAP von ≤ 50 mmHg in Ruhe vorwies. 147 Patienten (79,5 %) wiesen einen SPAP ≤ 50 mmHg (im Mittel $35,86 \pm 7,95$ mmHg) und 38 Patienten (20,5 %) einen SPAP ≥ 50 mmHg (im Mittel von $59,75 \pm 7,75$ mmHg) auf. Hierbei zeigten sich eine erhöhte Rate an kombinierten Endpunkten in der Gruppe mit einem SPAP ≥ 50 mmHg (N=24, 63 %), verglichen mit der Gruppe mit ≤ 50 mmHg (N=76, 52 %), was jedoch keinen relevanten Unterschied ausmachte ($p=0,438$) (Abb. 23, linke Abbildung).

Ebenso wurde der isolierte Endpunkt aus MK-Chirurgie/Interventionen in der Gruppe der Patienten mit ≥ 50 mmHg SPAP in Ruhe (N=12, 32 %) und bei Patienten mit ≤ 50 mmHg SPAP (N=40, 27,2 %) betrachtet. Hierbei zeigte sich ebenfalls kein relevanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Abb. 23, rechte Abbildung).

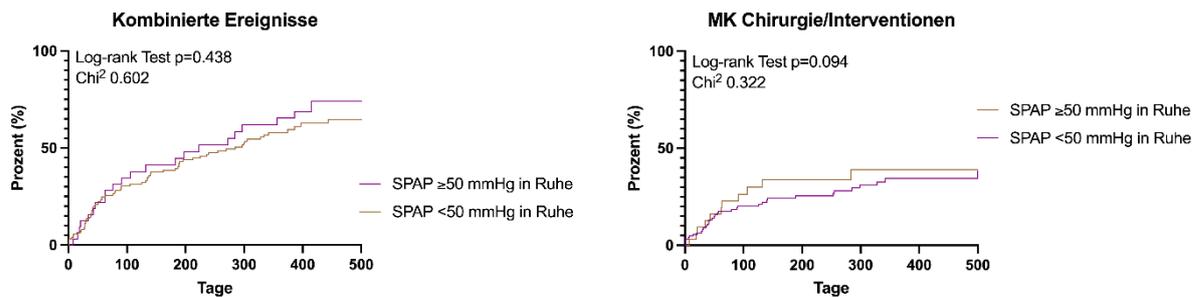


Abb. 23: Vergleich kombinierter Ereignisse (linke Abbildung) und MK-Chirurgie/Interventionen (rechte Abbildung) zwischen Patienten mit einem SPAP <math>< 50</math> mmHg und ≥ 50 mmHg in Ruhe. (SPAP- systolischer, pulmonal arterieller Druck (mmHg)).

3.7.4.2 Einfluss der belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie auf den kombinierten Endpunkt und das interventionelle Vorgehen

Anschließend teilten wir die Patienten mit einem SPAP ≥ 50 mmHg (N=56, 34,8 %) und < 50 mmHg (N=105, 65,2 %) unter Handgrip-Belastung in zwei Gruppen ein. Hierbei zeigten sich in der Gruppe von Patienten (N= 39, 70 %) mit einem SPAP ≥ 50 mmHg numerisch mehr kombinierte Ereignisse als in der Gruppe mit einem SPAP < 50 mmHg (N=54, 51 %). Dies hat allerdings keine statistische Relevanz ($p=0,115$) (Abb. 24, linke Abbildung). Der mittlere SPAP betrug in der Gruppe mit einem SPAP ≥ 50 mmHg $63,98 \pm 11,18$ mmHg und in der Gruppe mit einem SPAP < 50 mmHg $38,2 \pm 7,65$ mmHg. Die Nachverfolgungszeit in der Gruppe von Patienten mit SPAP ≥ 50 mmHg fiel kürzer aus ($315,91 \pm 204,4$ Tage), verglichen mit Patienten mit einem SPAP < 50 mmHg ($360,47 \pm 272,4$ Tage). Der isolierte Endpunkt aus MK-Chirurgie/Interventionen wurde in der Gruppe der Patienten mit SPAP ≥ 50 mmHg unter Handgrip-Belastung (N=23, 41 %) häufiger erreicht als bei Patienten mit einem SPAP von < 50 mmHg (N=25, 24 %) ($p=0,026$) (Abb. 24, rechte Abbildung).

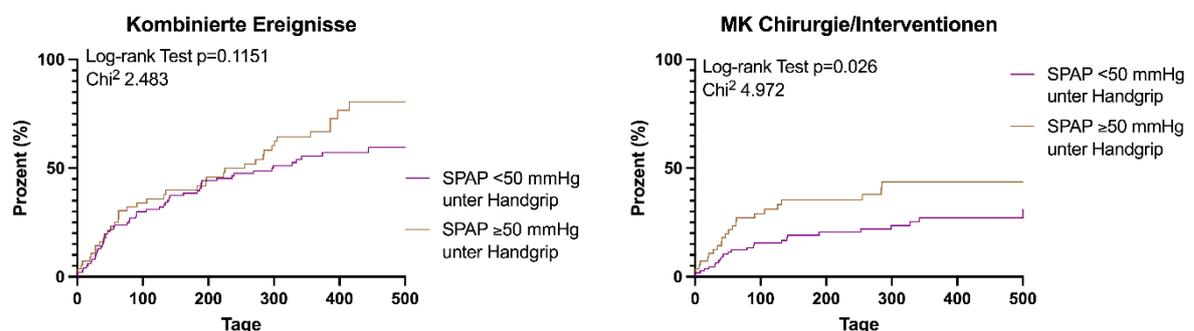


Abb. 24: Effekt der Handgrip-Belastung auf die pulmonale Strombahn. Vergleich kombinierter Ereignisse (linke Abbildung) und MK-Chirurgie/Interventionen (rechte Abbildung) von Patienten mit Entwicklung eines SPAP unter 50 mmHg und über 50 mmHg unter Handgrip. (SPAP- systolischer, pulmonal arterieller Druck (mmHg)).

4 Diskussion

In der dargelegten Studie wurden insgesamt 205 Patienten mit ischämischer MI, die eine Handgrip-Belastung erhalten haben, eingeschlossen. Unter isometrischer Handgrip-Belastung zeigte sich ein relevanter Effekt auf hämodynamische Kenngrößen (Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, *rate pressure product*).

Die Prävalenz der dynamischen MI (Anstieg der EROA $>0,1 \text{ cm}^2$) unter isometrischer Handgrip-Belastungsuntersuchung betrug 16 %. Bei 28 % der Patienten konnte ein Anstieg des Schweregrades der MI um eine Stufe beobachtet werden.

Prädiktoren für eine dynamische MI waren: der WMSi, der endsystolische sowie enddiastolische Annulusdiameter und die Länge des AML. Ferner korrelierte die Veränderung der MI unter Belastung mit der Veränderung der *tenting* Höhe und *tenting* Fläche unter Belastung.

Weiterhin wurde die Auswirkung der Handgrip-Belastung auf Volumina und Funktion des linken Ventrikels und der Vorhöfe untersucht. Unter Belastung zeigte sich eine deutliche Zunahme des CI, hauptsächlich bedingt durch eine Steigerung der Herzfrequenz. Zusätzlich zeigte sich bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion eine Korrelation zwischen den Veränderungen der EROA, des effektiven LVSVi und des CI.

Des Weiteren bestand eine Korrelation zwischen der Veränderung der EROA (und des RVol) mit der Veränderung des RV/RA-Gradienten als Parameter für den pulmonalen Druck. Patienten mit dynamischer MI entwickelten unter Handgrip-Belastung eine pulmonale Hypertonie bei verringertem CI. Die Patienten mit nicht-dynamischer MI zeigten einen leichten Anstieg von SPAP und eine Steigerung des CI unter Handgrip-Belastung.

Unter Handgrip-Belastung verschlechterte sich die Funktion des rechten Ventrikels (FAC). Die Patienten mit dynamischer MI zeigten eine statistisch relevante Senkung des CI und des TAPSE/SPAP-Koeffizient, was auf eine Verschlechterung der RV-PA-*Uncoupling* hinweist.

Die Patientenkohorte wurden über ein Jahr lang nachverfolgt. Prognostisch wiesen die Patienten mit dynamischer MI ($\Delta\text{EROA} \geq 10 \text{ mm}^2$) unter Belastung höhere Ereignisraten hinsichtlich MK-Chirurgie und MK-Interventionen auf. Im Verlauf erhielten die Patienten mit hochgradiger MI in Ruhe am häufigsten eine Therapie mittels MK-Chirurgie oder MK-Interventionen im Vergleich zu Patienten mit leicht- oder mittelgradiger MI in Ruhe. Die Patienten mit dynamischer hochgradiger MI unter Belastung zeigten höhere Ereignisraten und hatten die gleiche Häufigkeit hinsichtlich MK-Chirurgie und MK-Interventionen wie die

Patienten mit hochgradiger MI bereits in Ruhe. Auch die Patienten mit belastungsinduzierter pulmonaler Hypertonie (SPAP >50 mmHg unter Handgrip-Belastung) zeigten im Verlauf höhere Ereignisraten als Patienten ohne pulmonale Hypertonie unter Belastung. Die echokardiographische Bewertung der pulmonalen Hypertonie in Ruhe dagegen wies keinen prognostischen Benefit auf.

4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Arbeit lag das mittlere Alter bei $74,8 \pm 9,8$ Jahren, der Großteil des Kollektivs war männlich (69,8 %). Im Vergleich dazu lag der Altersdurchschnitt der 466 Patienten mit ischämischer MI in der Studie von Alachkar et al. [51] in einem ähnlichen Bereich von 73 ± 10 Jahren, jedoch gab es weniger männliche Teilnehmer (57 %) [51]. In der Studie von Lancellotti et al. [74], die 35 Patienten mit ischämischer MI untersucht haben, betrug das mittlere Alter der Patienten 66 ± 10 Jahren und 63 % der Patienten waren männlich. Die Daten aller drei Studien spiegeln die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie wider, welche zeigte, dass die Inzidenz der MI mit dem Alter über 65 Jahre ansteigt [5]. In Bezug auf das Geschlecht wurde in einer Studie von Namazi et al. [75] mit 698 Patienten darüber hinaus beobachtet, dass eine ischämische MI häufiger bei Männern als bei Frauen (67 % vs. 33 %) auftritt. Von 370 Patienten, welche in dieser Studie eine ischämische Herzinsuffizienz entwickelten, war ein Großteil der Patienten männlich (61 % vs. 37 %).

Im Gegensatz zu dem tendenziell älteren Kollektiv der drei erstgenannten Studien stehen Daten aus anderen Studien; das Studienkollektiv von Izumo et al. [76] bestand beispielsweise aus 50 Patienten, die eine fahrradergometrische Belastung zur Demaskierung einer dynamischen MI absolvierten, welche mit einem Altersdurchschnitt von 60 ± 13 Jahren deutlich jünger waren; der Anteil männlicher Patienten betrug hier 88 %. In der Studie von Giga et al. [41] waren die Patienten noch jünger (54 ± 8 Jahre, N=40), 65 % davon waren männlich. Allerdings sollte unterstrichen werden, dass in diesen beiden Studien eine insgesamt kleinere Patientengruppe untersucht worden ist (Izumo et al. N=50 [76], Giga et al. N=40 [41]). Außerdem wurde die Belastungsuntersuchung hier mittels Fahrradergometrie bzw. Laufband durchgeführt, während in dieser Studie sowie in der Studie von Alachkar et al. eine Handgrip-Belastungsuntersuchung stattfand. Prinzipiell erscheint ein jüngeres Patientenkollektiv eher dazu in der Lage eine effektive fahrradergometrische Belastung durchzuführen als Patienten über 70 oder 80 Jahre. Für dieses Patientenkollektiv mag die Handgrip-Belastung eine realistische Belastungsintensität widerspiegeln.

In unserer Studie wurden überwiegend Patienten mit Luftnotsymptomatik im Stadium NYHA II (26,3 %) und NYHA III (58,5 %) eingeschlossen. Die Verteilung der NYHA-Häufigkeit ähnelt der aus den Studien von Giga et al., Alachkar et al. und Lancellotti et al. [41, 51, 74].

Die Hälfte der Patienten (58 %) in dieser Studie hatte Vorhofflimmern. In der Studie von Alachkar et al. [51] mit 590 Patienten mit sekundärer MI hatten 59 % der Patienten (N=348) Vorhofflimmern; in der Studie von Harada et al. [77] mit 40 Patienten mit sekundärer MI hatten hingegen 33 % der Patienten (N=13) Vorhofflimmern. Es existieren nur wenige Studien, die

Patienten mit einer ischämischen MI und Vorhofflimmern eingeschlossen haben. In den meisten Studien wurden Patienten mit Vorhofflimmern nicht berücksichtigt [40, 41, 78]. Bei diesen Patienten ist die Quantifizierung des MI-Schweregrades häufig erschwert [69], und eine Belastungsuntersuchung, die u.a. einen Anstieg der Herzfrequenz provoziert, erscheint vor diesem Hintergrund die Quantifizierung der MI weiter zu erschweren. In der hier vorliegenden Handgrip-Studie waren diejenigen Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen, welche laut den ärztlichen Unterlagen durch eine medikamentöse Therapie ausreichend frequenzkontrolliert waren, da diese Studie die Alltagsbedingungen (Vorerkrankungen, Medikation) widerspiegeln sollte. Patienten mit *Tachyarrhythmia Absoluta* unter Ruhebedingungen wurden in der vorliegenden Studie ebenfalls nicht berücksichtigt.

Der mediane NT-proBNP-Wert von 2657 pg/ml zeigte sich bei einer großen Patientenzahl erhöht, als Zeichen einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. In der Studie von Dini et al. [79] konnte gezeigt werden, dass ein NT-proBNP Wert von über 1941 pg/ml mit einem ungünstigen klinischen Outcome assoziiert ist. In diesem Zusammenhang betrug bei 126 von 207 Patienten (N=126) mit einer mehr als leichtgradigem MI- und NT-proBNP-Wert von über 1941 pg/ml nach drei Jahren die Mortalitätsrate 68 % und die Krankenhausaufenthalte aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz lagen bei 67 %. Im Vergleich dazu wiesen die Patienten in unserer Studie einen durchschnittlich höheren erhöhten NT-proBNP-Wert als in der Studie von Dini et al. Dies könnte darauf hindeuten, dass unsere Patientenkohorte ähnlich wie in der Studie von Dini et al. [79] mit einem ungünstigeren prognostischen Ergebnis einhergeht. Die Patienten mit dynamischer MI und Herzinsuffizienz weisen eine erhöhte Mortalitätsrate auf [40], was mit vermehrten Krankenhausaufenthalten aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz verbunden zu sein scheint [80].

4.2 Auswirkungen der Handgrip-Belastung auf die Hämodynamik

Die Handgrip-Belastungsuntersuchung führte in der vorliegenden Studie zu einer Veränderung der Herzfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdrucks und des *rate pressure product*. In diesem Sinne stieg die Herzfrequenz von $70,7 \pm 13,8$ Schlägen/min auf $81,2 \pm 18,3$ Schlägen/min (Differenz 10,5), der systolische Blutdruck stieg von $120,9 \pm 21,03$ mmHg auf $133,7 \pm 23,2$ mmHg an. In der Studie von Kagiya et al. [81] wurden 53 Patienten mit sekundärer MI eingeschlossen, von diesen Patienten wiesen 45 % eine ischämische Kardiomyopathie auf. In jener Studie wurde eine isometrische Handgrip-Belastung durchgeführt, welche eine ähnliche hämodynamische Antwort provozierte: die Herzfrequenz stieg von 69 (60–77) Schlägen/min in Ruhe um 10 (5–16) Schlägen/min unter Belastung an, der systolische Blutdruck lag in Ruhe bei 110 (99–124) mmHg und stieg unter Belastung um 25 (16–40) mmHg. In einer anderen Studie von Harada et al. [77] mit 40 Patienten mit sekundärer MI, und hiervon zehn Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, wurde eine isometrische Handgrip-Untersuchung unter TEE durchgeführt. Die Handgrip-Untersuchung hatte auch hier einen Effekt auf die Herzfrequenz; dementsprechend demaskierte sich unter Handgrip-Belastung ein Anstieg von 77 ± 17 Schlägen/min auf 84 ± 16 Schläge/min, der systolische Blutdruck von 122 ± 28 mmHg auf 138 ± 32 mmHg. Die in der Literatur vermutete Ursache besteht in einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes, wodurch die Nachlast ansteigt, was eine Erhöhung der Herzfrequenz nach sich zieht [55, 82-84]. Zusätzlich stimuliert die Handgrip-Belastung den Druckreflex, was zu einer neuronalen Sympathikusaktivierung führt und diese wiederum einen Anstieg des arteriellen Blutdrucks bedingt [85]. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Handgrip-Belastungsuntersuchung in den oben genannten Studien einen klinisch relevanten Einfluss sowohl auf die Herzfrequenz als auch auf den systolischen Blutdruck ausübt.

4.3 Beurteilung der Prävalenz der Dynamischen MI

Prävalenz der Dynamischen MI unter Fahrrad- und Laufbandbelastung

Bisher existieren wenige Studien, welche die Prävalenz der dynamischen MI unter fahrradergometrischer Belastung bei Patienten mit ischämischer MI untersucht haben. Lancellotti et al. konnten in ihren Studien eine Prävalenz der dynamischen MI von 27 % [40], 34 % [74] und 37 % [86] bei Patienten mit ischämischer MI demonstrieren. Die dynamische MI ist hier als Zunahme der EROA um $>13\text{mm}^2$ definiert worden. Es sollte beachtet werden, dass die Patienten in den Studien von Lancellotti et al. vor der Untersuchung 24–48 Stunden lang keine β -Blocker eingenommen haben. Die Einnahme von β -Blocker-Medikation kann dazu geführt haben, dass die Patienten seltener eine dynamische MI entwickelt haben. Auch Izumo et al. konnten in ihren Studien eine Prävalenz der dynamischen MI von 30 % (bei gleicher Definition wie Lancellotti et al. aufzeigen [76]. Die Studie von Bandera et al. [87] hatte ebenso die dynamische MI als eine Zunahme der EROA um $>13\text{mm}^2$ definiert. In der Studie wurden zwei Drittel der Patienten mit einer ischämischen MI eingeschlossen, die eine Stressechokardiographie mittels Fahrradergometrie durchgeführt haben. Nachfolgend betrug die Prävalenz der dynamischen MI 30 %. Die Studie von Ennezat et al. [88] zeigte, dass bis zu 59% der Patienten unter fahrradergometrischer Stressechokardiographie eine Verschlechterung der sekundären MI aufwiesen. In dieser Studie wurde die dynamische MI als Veränderung des Schweregrades der MI von der Ruheuntersuchung zur Belastungsuntersuchung definiert, wenn diese um mindestens einen Schweregrad zugenommen hat. Es sollte angemerkt werden, dass sowohl die Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie als auch Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie in die Studie eingeschlossen worden sind [88].

In der Studie von Giga et al. betrug der Anteil an Patienten mit dynamischer MI 78 %. Hier wurde die dynamische MI definiert als Erhöhung des MI-Schweregrades, der sich anhand der absoluten Zunahme der EROA zeigte. Dabei wurde als Belastungsmethode das Laufband gewählt. Zudem hatten die Patienten in dieser Studie im Durchschnitt eine reduzierte linksventrikuläre Funktion mit einer LVEF von 31 ± 5 % unter Ruhebedingungen (im Vergleich zu $43,7 \pm 13,9$ % in unserer Studie), aufgrund welcher ein größerer Anteil der Patienten eine dynamische MI entwickeln haben könnte [41].

Prävalenz der Dynamischen MI unter Handgrip-Belastung

In unserer Studie wiesen 16 % der Patienten mit ischämischer MI eine Dynamik der MI (definiert als Anstieg der EROA $>10 \text{ mm}^2$ unter Belastung) auf. Bezogen auf die Veränderung des Schweregrades der MI von der Ruheuntersuchung hin zur Belastung, zeigten 28 % der Patienten eine Zunahme der MI um mindestens einen Schweregrad unter isometrischer Handgrip-Belastung. In der Studie von Alachkar et al., die eine dynamische Handgrip-Belastungsuntersuchung durchführten, zeigten 55 % der Patienten mit einer sekundären MI eine Zunahme der MI um mindestens einen Schweregrad [51]. In jener Studie hatten insgesamt 79 % der Patienten eine ischämische MI, bei dem Rest war die Genese der MI anderen Ursprungs. In der Studie von Alachkar et al. wurde, im Unterschied zu der in der vorliegenden Arbeit eingesetzten isometrischen Handgrip-Belastung, eine dynamische Handgrip-Belastung durchgeführt. Anders als die dynamische Handgrip-Belastung, die über eine Vasodilatation eine Erhöhung der Vorlast induziert [53, 89], führt die isometrische Belastung zu einer peripheren Vasokonstriktion und damit zu einer Steigerung der Nachlast [82]. Eine dynamische Handgrip-Belastung wird mittels wiederholter Kontraktionen und gelockerter Öffnung der Hand durchgeführt, was a.e. einer dynamischen Belastung wie z.B. Fahrradfahren oder Schwimmen entspricht [52]. Die dynamische Belastungsuntersuchung verursacht in der Regel eine Erhöhung der Herzfrequenz, eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks bei gleichzeitiger Senkung des diastolischen Blutdrucks aufgrund einer peripheren Vasodilatation und steigert die ventrikuläre Kontraktion (positive Inotropie über endokrinologische Mechanismen), was insgesamt zu einer Erhöhung des CI führt [53]. Die periphere Vasokonstriktion im Rahmen einer isometrischen Belastung (wie z.B. Handgrip oder Gewichtheben) kann dadurch begründet sein, dass Endothelin-1 während der isometrischen Belastung ausgeschüttet wird [55]. Endothelin-1 selbst begünstigt eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems, was wiederum die periphere Vasokonstriktion verstärkt und zu einer Erhöhung der Nachlast führt [55]. Anders als bei der dynamischen Handgrip-Belastung findet bei der isometrischen Handgrip-Belastung eine Erhöhung der Herzfrequenz und auch des systolischen und des diastolischen Blutdrucks statt [90]. Daher ist bisher nicht geklärt, welche Auswirkung die unterschiedlichen hämodynamischen Reaktionen der verschiedenen Belastungsmodalitäten auf die MI zeigen, und inwieweit eine Vergleichbarkeit zwischen beiden Modalitäten besteht. In der Studie von Kagiya et al. [81] hat sich unter Handgrip-Belastung der Schweregrad der MI bei 45 % der Patienten verschlechtert. Die Patienten wurden in vier Schweregrade der MI eingeteilt (leicht, mittelgradig, mittelgradig bis schwer, schwer); im Gegensatz dazu wurden die Patienten in der hier vorliegenden Studie in drei Schweregrade (leichtgradig, mittelgradig, hochgradig) eingeteilt. Durch eine Unterteilung in mehreren Stufen kann eine Veränderung des

Schweregrades präziser differenziert werden. In der Studie von Kagiya et al. hatten 45,3 % der Patienten (N=24) eine ischämische Kardiomyopathie. Die Patienten dieser Studiengruppe hatten darüber hinaus eine hochgradig eingeschränkte LVEF von 26 % (16-35 %).

Zusammenfassung

Die Prävalenz der dynamischen MI bei Patienten mit ischämischer MI war in den einzelnen Studien durch ein hohes Maß von Heterogenität geprägt. Verantwortlich hierfür erscheinen die in den verschiedenen Studien zugrundeliegenden unterschiedlichen Definitionen einer dynamischen MI. In den Arbeiten, bei denen eine Handgrip-Belastung durchgeführt wurde, wurde die Prävalenz der dynamischen MI zwischen 16–45 % angegeben in Abhängigkeit davon, welche Schwellenwerte und Schweregradeinteilung der MI jeweils zu Grunde gezogen wurden. Bei den fahrradergometrischen und den Laufband-Belastungsuntersuchungen wird in der Literatur eine Prävalenz zwischen 27–78 % beschrieben. Allerdings ist Vorsicht bei der Interpretation dieser Zahlen geboten, da auch hier eine uneinheitliche Definition der dynamischen MI zu Grunde liegt. Vor diesem Hintergrund erscheint die Dynamik der MI unter fahrradergometrischer Belastung etwas höher, als die unter Handgrip-Belastung zu liegen. Dies mag daran liegen, dass die Intensität der körperlichen Belastung aufgrund des Einsatzes größerer Muskelgruppen insgesamt höher ist als die unter Handgrip-Belastung und daher entsprechend eine stärkere hämodynamische Reaktion hervorgerufen wird. Dies zeigt sich auch, wenn man den Effekt der unterschiedlichen Belastungsmodalitäten auf den Blutdruck und die Herzfrequenz genauer betrachtet. Hierbei zeigt sich unter einer Handgrip-Belastung in der Studie von Harada et al. [77] ein Anstieg des Blutdrucks von 16 ± 32 mmHg und der Herzfrequenz von 7 ± 16 /min und in der Studie von Alachkar ein Herzfrequenzanstieg von 6 ± 8 /min. Unter fahrradergometrischer Belastung dagegen zeigt sich bei Ennezat et al. [88] ein Anstieg des Blutdrucks von 12 ± 21 mmHg und der Herzfrequenz von 32 ± 22 /min. In der Studie von Lancellotti et al. [40] stellt sich ein Anstieg des Blutdrucks von 28 ± 19 mmHg und der Herzfrequenz von 39 ± 16 /min ein. Bisher haben nur Kagiya et al. [81] die Handgrip-Belastung mit der Fahrradbelastung bei Patienten mit MI verglichen. Hierbei ergab sich ein Anstieg des Blutdrucks von +25 (+16 bis +40) mmHg unter der Handgrip-Belastung und von +38 (+22 bis +56) mmHg unter fahrradergometrischer Belastung. Die Herzfrequenz stieg von +10 (+5 bis +16) mmHg unter der Handgrip-Belastung und +40 (+25 bis +52) mmHg unter Fahrradergometer. Allerdings hatte dies keinen Einfluss auf die Dynamik der MI. In der Studie von Alachkar et al. [51] zeigte sich unter der Handgrip-Belastung eine stärkere Zunahme der MI als unter der fahrradergometrischen Belastung in der Studie von Lancellotti et al. [40]. Aus den bisher publizierten Studien zur Prävalenz der dynamischen MI kann geschlussfolgert

werden, dass die dynamische MI bei der Patientengruppe mit ischämischer MI bei jedem zweiten bis dritten Patienten vorkommt und ein relevantes Ausmaß annimmt.

Prädiktoren für eine Dynamische MI

In dieser Studie wurden Prädiktoren für die Dynamik der MI untersucht. Dabei wurden zur Identifikation der Prädiktoren für die Dynamik der MI die Veränderung der EROA unter Belastung in zwei Gruppen eingeteilt: $\Delta\text{EROA} < 0,1 \text{ cm}^2$ (keine dynamische MI) und $\Delta\text{EROA} \geq 0,1 \text{ cm}^2$ (dynamische MI). Anhand der Ergebnisse haben sich in dieser Studie die folgenden Prädiktoren für die Dynamik herauskristallisiert: der endsystolische und enddiastolische Annulusdiameter, die Länge des AML und regionale linksventrikuläre Wandbewegungsstörungen quantifiziert mittels WMSi.

Lancellotti et al. [40] haben 70 Patienten mit ischämischer MI, einer LVEF unter 45 % und einer mindestens leichtgradigen MI in ihre Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen nach der Infarktlokalisierung (inferiorer oder anteriorer Infarkt) eingeteilt. Die dynamische MI wurde als Anstieg der EROA von $\geq 0,13 \text{ mm}^2$ unter der Belastung definiert und es wurden Parameter untersucht, die mit einer entsprechenden Veränderung der EROA assoziiert waren. Die Belastungsuntersuchung wurde als Fahrradergometrie durchgeführt. Es gab keinen Zusammenhang zwischen den Veränderungen der EROA unter Belastung und dem Grad der MI unter Ruhebedingungen ($r = -0,2$). Folgende Prädiktoren wurden für belastungsinduzierte Veränderung der EROA bei Patienten mit inferiorer Infarkt identifiziert: die systolische Fläche des Mitralklappenannulus, die *tenting* Fläche und lokale Wandbewegungsstörungen definiert als WMSi. Bei Patienten mit in der Anamnese stattgehabtem anteriorer Myokardinfarkt zeigte sich des Weiteren eine apikale Verlagerung der Mitralsegel wie auch der systolischen Fläche des Mitralannulus als relevant für die Entwicklung einer dynamischen MI.

In der Studie von Izumo et al. [76] wurde die Veränderung der EROA mittels Handgrip-Belastungsuntersuchung bei Patienten mit dynamischer MI untersucht. Es wurden insgesamt 50 Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (LVEF < 45 %) eingeschlossen. Davon hatten zehn Patienten eine mittelgradige und 40 Patienten eine leichtgradige sekundäre MI. Vierunddreißig Patienten hatten eine dilatative Kardiomyopathie und 16 Patienten eine ischämische Herzerkrankung. Mittels TTE wurde die Mitralklappenarchitektur untersucht; die Belastungsuntersuchung wurde mittels Fahrradergometrie durchgeführt. Analog zu Lancellotti et al. [40] galt eine MI bei einer EROA-Veränderung von $\geq 13 \text{ mm}^2$ als „dynamisch“. Es konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen der Deformationsparameter der Mitralklappe, wie die systolische *tenting*

Fläche, die *tenting* Höhe und der *annulus diameter*, bei den Patienten, die eine dynamische MI aufwiesen, ausgeprägter waren. Die Patienten mit dynamischer MI hatten unter Belastung einen Anstieg der *tenting* Höhe von $14,6 \pm 3,4$ auf $17,4 \pm 4,0$ mm, der *tenting* Fläche von $258,4 \text{ mm}^2 \pm 60,6$ auf $356,6 \pm 135,5 \text{ mm}^2$ und des *annulus diameters* von $35,9 \pm 5,0$ auf $38,3 \pm 4,4$ mm. Im Gegensatz dazu wiesen die Patienten ohne dynamische MI unter fahrradergometrischer Belastung einen Anstieg der *tenting* Höhe von $12,7 \pm 4,0$ auf $12,3 \pm 4,1$ mm, der *tenting* Fläche $233,7 \text{ mm}^2 \pm 70,7$ auf $227,1 \pm 68,4 \text{ mm}^2$ und des *annulus diameter* von $32,1 \pm 5,4$ auf $32,3 \pm 5,0$ mm auf. In dessen Studie wurde die *tenting* Höhe als multivariater Prädiktor für eine dynamische MI identifiziert.

In der Studie von Giga et al. [41] wurden 40 Patienten mit ischämischer MI nach Myokardinfarkt (26 Patienten nach anteriorem und 14 Patienten nach inferiorem oder inferolateralem Myokardinfarkt) und reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (LVEF <45 %) eingeschlossen. Die Belastungsuntersuchung wurde mittels Laufbands anhand des submaximalen Bruce-Protokolls durchgeführt. In diesen Studien waren die wichtigsten Determinanten für eine dynamische MI die *tenting* Höhe und die *tenting* Fläche. Zusätzlich waren belastungsinduzierte Veränderungen der MI mit lokalen WMSi sowie dem *Endsystolic Sphericity Index* als Ausdruck des globalen linksventrikulären Remodelings assoziiert. Wie auch in den o.g. Studien standen die belastungsinduzierten Veränderungen der EROA nicht im Zusammenhang mit den echokardiographischen Merkmalen in Ruhe.

Harada et al. [77] untersuchten in ihrer Studie Determinanten für die Dynamik der MI mittels transösophagealer Echokardiographie. In dieser Studie wurden 76 Patienten mit mittelgradiger und hochgradiger MI eingeschlossen. Dreiundfünfzig Prozent der Patienten hatten eine sekundäre MI, davon wiesen 25 % der Patienten eine ischämische MI auf. Auch konnten die *tenting* Höhe und das *tenting volume* als Prädiktoren für die Dynamik der MI identifiziert werden. Die Größe oder Beweglichkeit des Mitralklappenannulus waren in den Analysen nicht relevant.

Die Prädiktoren für die Entstehung einer Dynamik der MI unter Belastung, die wir in dieser Studie (unter isometrischer Handgrip-Belastung) herausgearbeitet haben, zeigen Ähnlichkeiten zu den Parametern aus den o.g. Studien (unter fahrradergometrischer Belastung). In der vorliegenden Studie waren die Prädiktoren zum einen der endsystolische sowie enddiastolische Annulusdiameter und zum anderen die AML-Länge.

Ein vergrößerter endsystolischer und enddiastolischer Annulusdiameter waren in dieser Studie als Prädiktoren für die Entstehung der dynamischen MI verantwortlich. Die Annulusdilatation ist ein zusätzlicher Faktor, der die Entstehung der Dysbalance zwischen *closing* und *tethering*

forces begünstigt. In der Studie von He et al. [25] mit in vitro durchgeführten Experimenten, konnte gezeigt werden, dass die Annulusdilatation unter Ruhebedingungen eine notwendige Komponente bei der Verschlechterung der MI war, was anhand des Anstiegs der Regurgitationsfraktion von 20 % auf 40 % dargestellt wurde. Im Gegensatz zu gesunden Patienten mit einer sattelförmigen Mitralklappenannulusarchitektur [12] entwickeln Patienten mit ischämischer MI einen deformierten Mitralklappenannulus [91], der die sattelförmige Struktur verliert [92]: die Annulusfläche wird größer und flacher [92], was dann unter Belastung zusätzlich eine Dynamik der MI aggravieren kann. Lancellotti et al. [40] beschreiben die systolische Annulusfläche als Prädiktor für die Dynamik der MI. In diesem Rahmen war eine Annulusfläche über $1,0 \pm 0,7 \text{ cm}^2$ mit einer Zunahme der MI vergesellschaftet ($r=0,78$, $p<0,001$). Otsuji et al. berichtete, dass die Annulusdilatation den *tethering* Effekt bei Patienten mit ischämischer MI verstärkt [93]. Im Vergleich zu unserer Handgrip-Studie entdeckte Ennezat et al. [88] in ihrer Studie auch, dass ein systolischer Annulusdiameter als eine unabhängige Determinante für eine belastungsinduzierte Veränderung der ischämischen MI ($r=0,40$, $p=0,004$) gilt. In einer weiteren Studie zeigten Giga et al. [41] ähnliche Ergebnisse bzgl. des Annulusdiameter als eine durch Belastung verursachte Veränderung der EROA ($r=0,65$, $p<0,001$), aber auch als unabhängiger Prädiktor für belastungsinduzierte Veränderung. Zusammenfassend kann man festhalten, dass ein bereits in Ruhe dilatierter (endsystolischer und enddiastolischer) Annulus mit der Dynamik der MI unter Belastung vergesellschaftet ist und die Dynamik der MI mit der Zunahme des Annulusdiameter korreliert.

In unserer Studie konnten wir die AML-Länge als weiteren Prädiktor für eine dynamische MI herausarbeiten. Zudem zeigte sich eine Annulusdilatation assoziiert mit der Dynamik der MI unter Belastung (s. oben). In vorherigen Studien zeigte sich, dass sich die Mitralklappensegel aufgrund der dynamischen Veränderung der Ventrikel und des entstandenen *tetherings* bei einer ischämischen MI adaptieren (vergrößern) können [94-97]. In der Studie von Chaput et al. wurde beobachtet, dass sich die Mitralsegelfläche bei Patienten mit sekundärer MI im Vergleich zu gesunden Personen um bis zu 35 % vergrößern kann [98]. Die Autoren vermuten, dass die Flächenvergrößerung durch eine passive Dehnung der Mitralklappe begünstigt sei [99]. In diesem Sinn zeigten Kunzelmann et al. [100], dass sich die Mitralsegel aufgrund des verursachten Stresses adaptieren und es zur Verdickung und Versteifung der Segel kommen kann, was aufgrund der Zellproliferation mit einem vermehrten Mitralsegelwachstum einhergeht [101]. Dafür sind die Endothelzellen von hoher Relevanz. Die Endothelzellen der Mitralklappensegel, die in die extrazelluläre Matrix einwandern, dort ihren Phänotyp ändern, sind damit an der Bildung der Extrazellulärmatrix beteiligt [102]. Andere Zellen sind sogenannte „*Quiescent* valvuläre interstitielle Zellen“, die unter bestimmten Bedingungen

aktiviert werden und die Eigenschaften von Myofibroblasten übernehmen, was somit zum Wachstum führt [102]. Die oben beschriebene Zellproliferation findet unter dem Einfluss von Hauptzytokin, dem transformierenden Wachstumsfaktor- β (TGF- β), statt [103]. Zusammenfassend kann man festhalten, dass sich die AML-Länge in Abhängigkeit von Adaptationsprozessen bei Veränderungen des linken Ventrikels verändern kann und in unserer Studie mit dem Auftreten einer dynamischen MI vergesellschaftet war.

Im Unterschied zu der hier durchgeführten Handgrip-Studie galten in den Studien von Lancellotti et al. [40], Izumo et al. [76], Giga et al. [41, 77] und Harada et al. [77] u.a. die *tenting* Fläche und die *tenting* Höhe als Hauptprädiktoren für die Verschlechterung der MI unter Belastung. *Tenting* entsteht aufgrund des Klappentetherings, bei dem sich die Koaptationszone des Mitralannulus in Richtung der Spitze des linken Ventrikels verschiebt [28], was in einem unvollständigen Schluss der Mitralklappe in der Systole resultiert – dies wird in der Echokardiographie als systolisches *tenting* bezeichnet [104]. Die *tenting* Fläche beschreibt die Fläche zwischen geschlossenen Mitralsegeln und Annulusebene [9]. Die *tenting* Höhe wird als Abstand zwischen der Spitze der Mitralsegel und der Annulusebene gemessen [58]. Damit sind beide Parameter Ausdruck des *tethering* der Mitralsegel, bedingt durch eine Veränderung der linksventrikulären Geometrie aber auch der globalen und lokalen linksventrikulären systolischen Funktion. In der Studie von Lancellotti et al. [40] war eine *tenting* Fläche von $1,6 \pm 0,75 \text{ cm}^2$ und eine *tenting* Höhe von $28 \pm 20 \text{ mm}$ mit einer Dynamik der MI verknüpft. In unserer Studie haben wir weder einen Zusammenhang zwischen der Dynamik der MI und der *tenting* Fläche noch der *tenting* Höhe unter Ruhebedingungen beobachtet. Allerdings zeigt sich in unserer Studie unter Handgrip-Belastung eine Zunahme der *tenting* Fläche und der *tenting* Höhe. In diesem Sinne haben wir eine Korrelation zwischen der Veränderung der *tenting* Höhe als auch der *tenting* Fläche und der Veränderung der EROA beobachtet. Je stärker die Veränderung der *tenting* Höhe ($r=0,454$, $p<0,001$) und der *tenting* Fläche ($r=0,429$, $p<0,001$) ausgeprägt war, desto größer war die Veränderung (Zunahme) der MI unter Belastung bemessen an der EROA. Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass sowohl die *tenting* Fläche, als auch die *tenting* Höhe wichtige Prädiktoren der Dynamik der MI sind. Zusätzlich spielen Determinanten wie systolischer und diastolischer Mitralklappenannulus und die AML-Länge in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der WMSi als Prädiktor für die dynamische MI dient. Die Bewertung von Wandbewegungsstörungen in Ruhe aber auch unter der Belastung spielt im Rahmen der Ischämiediagnostik eine wichtige Rolle [9]. Bei akuter oder chronischer Myokardischämie (Narbe) können durch Verlagerung der Papillarmuskel einerseits [105] und

andererseits durch eine gewisse Dyssynchronität [74, 106], die *tethering forces* aggravieren und hierdurch die MI verschlechtern. In der Studie von Lancellotti et al. [40] konnte gezeigt werden, dass der WMSi ein Prädiktor für die Dynamik der MI bei Patienten mit stattgehabtem inferiorem Myokardinfarkt ist. In dieser Studie war die Zunahme des WMSi assoziiert mit der belastungsinduzierten Zunahme der EROA ($r=0,68$, $p<0,001$). Bei Patienten mit inferiorem Myokardinfarkt verursachen regionale Wandbewegungsstörungen während der Belastung eine stärkere Verschiebung der Mitralklappe nach posterior, was zu einer Vergrößerung des Annulus führt [52]. Giga et al. [41] konnte in ihrer Studie zeigen, dass belastungsinduzierte Veränderungen der EROA mit Veränderungen des WMSi ($r=0,44$, $p=0,004$) einhergehen. Daraus lässt sich ableiten, dass der WMSi einen wichtigen Prädiktor für das Auftreten einer Dynamik darstellt.

4.4 Auswirkungen auf linksventrikulären- und linksatrialen-Volumina und Funktion

Die dynamische MI hat Auswirkung auf die linksventrikuläre, aber auch auf die linksatriale Funktion. In unserer Studie zeigten die Patienten mit ischämischer MI und erhaltener linksventrikulärer Funktion unter Handgrip-Belastung eine Zunahme der MI, allerdings hatte diese Zunahme der Insuffizienz keinen Einfluss auf den effektiven LVSVi ($r=-0,122$, $p=0,179$) und das CI ($r=-0,150$, $p=0,103$). Im Gegensatz dazu ging bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (LVEF <50 %) eine Zunahme der EROA, mit einem reduzierten LVSVi ($r=-0,237$, $p=0,039$) und einem verminderten CI ($r=-0,247$, $p=0,034$) einher. Sullivan et al. [107] haben in ihrer Studie beobachtet, dass ein begrenzter Anstieg des CI unter Belastung einer der ersten Prädiktoren für eine Belastungsintoleranz und Muskelermüdung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und mit schwerer reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion ist. Weiterhin haben Lapu-Bula et al. [108] in einer Studie mit 25 Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion eine Belastungsuntersuchung mittels Fahrradergometrie durchgeführt. Es gab 12 Patienten (48 %) mit ischämischer und 13 Patienten (52 %) mit nicht-ischämischer sekundärer MI. Lapu-Bula et al. Stellten die Hypothese auf, dass die linksventrikuläre Geometrie und die belastungsinduzierten Veränderungen der MI das Schlagvolumen und das CI beeinflussen. In diesem Sinne wird in der Studie von Lapu-Bula et al. [108] eine Korrelation zwischen der Veränderung im Schweregrad der MI und des Schlagvolumens beschrieben ($r=-0,87$, $p<0,001$). Ferner konnte in der Studie gezeigt werden, dass bei nur 30 % der Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion und belastungsinduzierter MI das Schlagvolumen anstieg, bei allen anderen Patienten zeigte sich keine Veränderung oder sogar eine Reduktion des Schlagvolumens unter Belastung. Dies resultierte in einer fortgeschrittenen klinischen Beschwerdesymptomatik. Gleiche Ergebnisse zeigten Bandera et al. [87] in einer Studie, bei der die Erhöhung des Schweregrades der MI zu einer Einschränkung des CI führte. Zusätzlich konnten wir in unserer Studie zeigen, dass sich bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion auch unter gesteigerter Nachlast und Zunahme der MI das Schlagvolumen (effektives LVSVi) aufrechterhalten werden kann. Bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion und dynamischer MI hingegen, kann bei erhöhter Nachlast durch die Handgrip-Belastung nicht das entsprechende Schlagvolumen ($r=-0,237$, $p=0,039$) aufgebracht werden und dementsprechend der CI ($r=-0,247$, $p=0,034$) nicht aufrechterhalten werden. Pathophysiologisch relevant ist dabei der Zusammenhang zwischen den *closing* und *thetering forces*, den Dal-Bianco erklärt: eine reduzierte linksventrikuläre

systolische Funktion führt zu einer reduzierten Kontraktilität, was im Nachgang die *closing forces* verringert und schließlich die Dynamik der MI aggraviert [23].

Zusammenfassend kann man folgern, dass bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (LVEF <50 %), aber nicht bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (LVEF >50 %), die Handgrip-Belastung bei ebenfalls vorhandener dynamischer MI zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion führen kann. Dies lässt sich u.a. durch das Vorhanden- bzw. Nichtvorhandensein einer kontraktilen Reserve begründen.

Des Weiteren hat die dynamische MI Auswirkung auf die linksatriale Funktion. Die Patienten in unserer Studie wiesen im Mittel einen vergrößerten linken Vorhof (LAVi Ruhe $48,1 \pm 18,3$ ml/m²) auf. Unter Handgrip-Belastung ergab sich keine Veränderung der Größe des linken Vorhofs (LAVi Belastung $49,4 \pm 19,9$ ml/m²) ($p=0,638$). In der Studie von Bandera et al. [87] wurden 102 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, dilatiertem linken Ventrikel und einer reduzierten LVEF unter 40 % eingeschlossen. Sechzig Prozent der Patienten, bei denen eine Fahrradergometrie durchgeführt wurde hatten eine ischämische MI. In der Studie gab es 17 Patienten mit dynamischer MI (definiert als EROA-Veränderung $\geq 0,13$ mm²), bei denen eine Vergrößerung des linken Ventrikels sowie des Vorhofes und einen erhöhten linksventrikulären Druck nachgewiesen wurde. In der Theorie führt eine akute Verschlechterung der MI unter Belastung pulsatil zu einer Druck- und Volumenbelastung des linken Vorhofes, was einerseits zu einer linksatrialen, andererseits aber auch zu einer linksventrikulären Dilatation über die zusätzliche Volumenbelastung führen kann, und im weiteren Verlauf in einem Verlust der kontraktilen Reserve resultieren kann [87]. Zusätzlich können diese Kräfte pulsatil auf die pulmonale Strombahn übertragen werden, was zu pulmonalvenöser Stauung führt und den pulmonalen Gasaustausch ungünstig beeinflussen kann [109]. Jedoch konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass sich die Größe des linken Ventrikels unter der Handgrip-Belastung nicht verändert.

4.5 Effekte der Handgrip-Belastung auf die pulmonale Strombahn

Bei Patienten mit klinisch relevanter MI spielt die Stressechokardiographie auch eine wichtige Rolle zur Detektion einer möglichen belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie. Die bis dato vorhandenen Daten bzgl. der belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie beziehen sich vornehmlich auf Patienten mit primärer MI. Bei Patienten mit sekundärer MI ischämischer Genese liegen bisher keine Daten über die Prävalenz und prognostische Relevanz einer belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie vor.

In unserer Arbeit zeigte sich unter Handgrip-Belastung ein Anstieg des RV/RA-Gradienten von $34,2 \pm 11,8$ mmHg in Ruhe auf $41,0 \pm 14,6$ mmHg und Handgrip-Belastung. Ähnliche Ergebnisse zeigten Lancellotti et al. [39] in ihrer Studie, bei 159 Patienten mit sekundärer MI und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (LVEF 36 ± 7 %). Es wurde eine Belastungsuntersuchung mittels Fahrradergometrie durchgeführt und der SPAP (*systolic pulmonary arterial pressure*) anhand des RV/RA-Gradienten echokardiographisch abgeschätzt. In diesem Sinne wurde die maximale Geschwindigkeit des Blutrückstroms über der Trikuspidalklappe im CW-Doppler erfasst, aus welcher die Druckdifferenz zwischen rechten Ventrikel und rechten Vorhof ableiten werden kann, und 10 mmHg für den zentral venösen Druck hinzugerechnet. In der Studie von Lancellotti betrug die Differenz des SPAP zwischen Ruhe und Belastung 19 ± 13 mmHg. In der Studie von Bandera et al. [87] wurden 102 Patienten mit sekundärer MI und reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion eingeschlossen. Hierbei zeigte sich unter fahrradergometrischer Belastung ein Anstieg des SPAP von 35 ± 5 auf 63 ± 16 mmHg. Damit wird in der Literatur unter fahrradergometrischer Belastung ein stärkerer Anstieg des SPAP beschrieben, als wir in unserer Studie unter Handgrip-Belastung detektiert haben. In diesem Rahmen lässt sich mutmaßen, dass die insgesamt stärkere körperliche Belastung unter Einbeziehung größerer Muskelgruppen zu einer insgesamt ausgeprägten hämodynamischen Antwort führt, welche ebenfalls einen stärkeren Effekt auf den SPAP hat.

In unserer Studie konnten wir eine Korrelation zwischen der Veränderung der EROA ($r=0,388$, $p<0,001$) bzw. der Veränderung des RVol ($r=0,379$, $p<0,001$) mit der Veränderung des RV/RA-Gradienten darstellen. In der Studie von Lancellotti et al. [39] zeigte sich ein ähnlicher Zusammenhang zwischen der Veränderung des SPAP unter fahrradergometrischer Belastung und den Veränderungen der EROA ($r=0,46$, $p<0,001$) und des RVol ($r=0,41$; $p<0,001$). Daher lässt sich ein kausaler Zusammenhang zwischen der Zunahme der MI unter Belastung und einer konsekutiven Erhöhung des pulmonalen Drucks diskutieren. Wie bereits oben beschrieben,

führt die dynamische MI unter Belastung zu einer Druck- und Volumenbelastung des linken Vorhofes, welcher dementsprechend die einwirkenden Kräfte pulsatil auf die pulmonale Strombahn überträgt [87]. Wenn sich diese akute Verschlechterung im Rahmen der dynamischen MI unter Belastung wiederholt, resultiert dies in einer Dilatation des linken Vorhofes, und einer Erhöhung des linksatrialen Druckes. Dies kann langfristig zu linksatrialen Dilatation, Vorhofflimmern, einer Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion und Belastungsdyspnoe führen [39]. Eine Belastungsuntersuchung spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle, da der pulmonale Druck in Ruhe im Normbereich bleiben kann, aber unter Belastung rasch ansteigen kann, wenn ein erhöhter pulmonaler Widerstand entsteht, welcher einerseits bei obstruktiver Lungenerkrankung vorkommen kann, andererseits aber auch bei Linksherzversagen [110]. Im Rahmen der dynamischen MI entsteht so eine postkapilläre pulmonale Hypertonie [111]. Tumminello et al. zeigten, dass bereits kleine Veränderungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz zur Erhöhung des pulmonal-vaskulären Widerstandes führten und zur linksatrialen Druckerhöhung aufgrund der reduzierten linksventrikulären systolischen- und/oder diastolischen Funktion, aber auch aufgrund der vorhandenen MI [112]. Bei diesen Patienten reichen die kompensatorischen Mechanismen nicht aus, was zur o.g. linksatrialen Druckerhöhung führt [112]; diese wiederum kann sich klinisch als Belastungsdyspnoe manifestieren, aber auch in einem akuten Lungenödem enden [38].

Des Weiteren hat sich in unserer Studie bei den Patienten mit dynamischer MI ein Anstieg des SPAP von $42,3 \pm 10,7$ mmHg auf $56,1 \pm 11,1$ mmHg gezeigt und gleichzeitig eine Abnahme des CI (2049 ± 134 auf 2024 ± 124 ml/min/m²), wohingegen die Patienten ohne dynamische MI einen geringeren Anstieg des SPAP aufwiesen sowie einen Anstieg des CI. Ähnliche Ergebnisse zeigten Tumminello et al. [112] in ihrer Studie mit 46 Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (EF $30\% \pm 6\%$) und mindestens leichtgradiger MI. Die Belastungsuntersuchung wurde mittels Fahrradergometrie durchgeführt. Tumminello et al. zeigten zudem, dass unter Belastung eine Zunahme des MI-Schweregrades (d.h. eine Erhöhung der *tenting* Fläche, der EROA und des RVol) nicht mit einer Verbesserung der linksventrikulären systolischen Funktion einherging. Im Unterschied zu unserer Studie waren in dieser Studie zwar ebenfalls Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion, aber nicht explizit mit ischämischer Kardiomyopathie eingeschlossen. In der Studie von Marechaux et al. [113] wurden 85 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion eingeschlossen (mittlere LVEF $26 \pm 8\%$); 47% der Patienten hatten eine ischämische Kardiomyopathie. Die Belastungsuntersuchung wurde mittels Fahrradergometrie durchgeführt. Die Patienten zeigten in Ruhe ein LVEDV von 211 ± 81 ml und ein LVESV 162 ± 74 ml, was unter Belastung keine Erhöhung zeigte, sondern

im Gegenteil auf ein LVEDV von 202 ± 81 ml ($p < 0,001$) und ein LVESV 152 ± 77 ml ($p < 0,001$) sank. Zusätzlich zeigte der SPAP eine Zunahme von 27 ± 8 mmHg unter Ruhebedingungen hin zu 43 ± 18 mmHg unter Belastung ($p < 0,001$). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass belastungsinduzierte Veränderungen des SPAP mit einer verringerten kontraktilen Reserve des linken Ventrikels einhergehen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die dynamische MI unter Handgrip-Belastung zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie beitragen kann.

4.6 Effekte der Handgrip-Belastung auf das rechte Herz

In der hier vorliegenden Studie hat sich unter Handgrip-Belastung die FAC des rechten Ventrikels von $39,6 \pm 10,7$ auf $37,1 \pm 12,0$ % ($p = 0,035$) verschlechtert. Die TAPSE dagegen veränderte sich unter Belastung nicht ($17,5 \pm 4,4$ vs. $17,7 \pm 5,4$ mm; $p = 0,750$). Möglicherweise stellt die rechtsventrikuläre FAC den sensitiveren Parameter dar, wohingegen die TAPSE nicht sensitiv genug erscheint, um geringfügige Änderungen der rechtsventrikulären Funktion zu erfassen. Die provozierte Belastung führt über eine Erhöhung der pulmonalen Drücke wahrscheinlich nur zu einer geringen Reduktion der rechtsventrikulären Funktion, welche mit Blick auf die erhobenen Daten lediglich durch eine Reduktion der FAC, nicht aber der TAPSE, ersichtlich wird. Weitere Studien, die die Rechtsherzfunktion mit präziseren Untersuchungsmodalitäten (Kardio-MRT; Rechtsherzkatheter) darstellen können, könnten in Zukunft genauere Hinweise für den Effekt der Handgrip-Belastung auf die rechtsventrikuläre Funktion liefern. Zusätzlich konnte man in Ruhe sowie unter Belastung eine Dilatation des rechten Vorhofs sehen. Auch diese Veränderung mag Ausdruck einer unter Belastung auftretenden Rechtsherzbelastung sein, da der rechte Vorhof aufgrund seiner muskelschwachen Wand schnell auf Druck- und Volumenveränderungen reagiert.

In der Studie von Bandera et al. [87] wurde eine fahrradergometrische Untersuchung bei 102 Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (LVEF < 40 %) und sekundärer MI durchgeführt. In dieser Studie wurde die belastungsinduzierte Auswirkung der MI auf die linksventrikuläre- und auch auf die rechtsventrikuläre Funktion untersucht. Hierzu wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte in Gruppe A mit Patienten ohne relevante MI in Ruhe und unter Belastung, Gruppe B mit belastungsinduzierter hochgradiger MI (oder dynamische MI) und Gruppe C mit hochgradiger MI in Ruhe. Die Patienten in Gruppe C hatten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen einen vergrößerten Ventrikel, eine reduzierte Rechtsherzfunktion und unter Belastung eine verschlechterte TAPSE. Es sollte erwähnt werden, dass sich in allen Gruppen der SPAP erhöhte - in Gruppe A von 33 ± 14 mmHg auf 54 ± 19 mmHg, in der Gruppe B von 35 ± 5 auf 63 ± 16 mmHg und in der

Gruppe C von 51 ± 17 mmHg auf 68 ± 14 mmHg ($p < 0,001$). Ebenso zeigte sich eine Reduktion der rechtsventrikulären Funktion, gemessen als FAC bei den Patienten in der Gruppe C mit einem Wert von 28 ± 12 %, $p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse konnten Kusunose et al. [114] in ihrer Studie aufzeigen; hier wurde der belastungsinduzierte Effekt der Untersuchung auf den rechten Ventrikel bei Patienten mit degenerativer MI untersucht. In dieser Studie wurden 196 Patienten mit mittel- bis hochgradiger MI und erhaltener linksventrikulärer Funktion (LVEF > 60 %) eingeschlossen, die einer Belastungsuntersuchung auf dem Laufband unterzogen wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass es keine Veränderung der TAPSE gab (in Ruhe 18 ± 3 mm und unter der Belastung 19 ± 4 mm), aber der SPAP von 39 ± 8 auf 56 ± 13 mmHg angestiegen ist. Zusätzlich zeigte sich, dass die belastungsinduzierte Reduktion der rechtsventrikulären Funktion einen wichtigen prognostischen Wert aufweist. Hier wurde die belastungsinduzierte reduzierte rechtsventrikuläre Funktion als TAPSE < 19 mm definiert, und belastungsinduzierte pulmonale Hypertonie als SPAP > 54 mmHg. Eine Nachverfolgung von vier Jahren ergab, dass die Überlebensrate in der Gruppe mit reduzierter rechtsventrikulärer Funktion und belastungsinduzierter pulmonaler Hypertonie bei 25 % lag, während sie bei den Patienten ohne reduzierte rechtsventrikuläre Funktion und belastungsinduzierter pulmonaler Hypertonie bei 71 % lag. Aus den Daten unserer Studie und der Literatur lässt sich folgern, dass ein erhöhter pulmonaler Druck unter Belastung sich ungünstig auf die rechtsventrikuläre Funktion auswirken können, was mit einer erhöhten Mortalität bei diesen Patienten vergesellschaftet ist.

RV-PA-Uncoupling

Eine Reduktion der rechtsventrikulären Funktion und die pulmonale Hypertonie sind wichtige Faktoren, die mit einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz einhergehen [115]. In anfänglichen Stadien führt die pulmonale Hypertonie pathophysiologisch zu einer chronischen Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast, was mit einer rechtsventrikulären Kontraktilitätserhöhung, und einer zunehmenden rechtsventrikulären Hypertrophie einhergeht. So kann ein adäquates *RV-PA-Coupling* aufrechterhalten werden [116]. Im zweiten Stadium findet eine Dilatation des rechten Ventrikels statt, was in einem Ungleichgewicht zwischen rechtsventrikulärer Kontraktilität und-Nachlast mündet und zum *RV-PA-Uncoupling* führen kann, sowie letztlich in einer rechtsventrikulären Dysfunktion resultiert [116]. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion früher ein *RV-PA-Uncoupling* entwickeln, aufgrund des Verlusts der positiven systolischen Interaktion mit dem linken Ventrikel [117].

TAPSE [118] und SPAP [119] sind zwei gut untersuchte, nicht-invasive echokardiographische Parameter, die in der Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion und für die Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt werden können [120]. Zwar können diese Parameter einzeln bestimmt werden, allerdings besteht die Gefahr einer Veränderung des sensibel reagierenden rechten Ventrikels durch die Druckbelastung [121]. Aus diesem Grund liefert eine kombinierte Bestimmung der Parameter und die Zusammensetzung als Index, dem TAPSE/SPAP-Koeffizienten, mehr Erkenntnisse über den rechten Ventrikel, die kontraktile Funktion sowie über die Prognose [121]. Außerdem konnte dargelegt werden, dass der TAPSE/SPAP-Koeffizient unabhängig mit dem Goldstandard der invasiven Messung des *RV-PA-Couplings* (E_{es}/E_a) korreliert [122].

Um die rechtsventrikuläre Funktion präzise zu quantifizieren und einen Handgrip-Belastungseffekt auf das rechte Herz nachzuweisen, haben wir den TAPSE/SPAP-Koeffizienten berechnet.

In unserer Studie können wir zeigen, dass Patienten mit dynamischer MI unter Handgrip-Belastung (im Vergleich zu Patienten ohne dynamische MI) sowohl einen verschlechterten CI als auch einen reduzierten TAPSE/SPAP-Koeffizienten aufwiesen. Dagegen zeigten die Patienten ohne dynamische MI eine Erhöhung des CI unter Belastung und hatten somit nicht solch einen starken Abfall des TAPSE/SPAP-Koeffizienten zu verzeichnen, was zu einer geringfügigen rechtsventrikulären Verschlechterung geführt hat (Abb. 17 aus Ergebnisteil). In der Studie von Guazzi et al. [123] wurde bei 95 Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion ($LVEF 33 \pm 10 \%$) und sekundärer MI eine Fahrradergometrie

durchgeführt. Das Ziel dieser Studie war es, die Kontraktilität des rechten Ventrikels bei Belastung und das *RV-PA-Coupling* bei Patienten mit reduzierter LVEF mit verschiedenen Graden der rechtsventrikulären Dysfunktion in Ruhe zu definieren. Die Patienten waren anhand der TAPSE in Ruhe (Cut-off: 16 mm) in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe A ≥ 16 mm (mit einer mittleren TAPSE von 21 mm), Gruppe B mit belastungsinduzierter Erhöhung der TAPSE $>15,5$ mm und Gruppe C ohne belastungsinduzierte Veränderung der TAPSE oder mit einer Reduktion der TAPSE $<15,5$ mm. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten aus der Gruppe C in Ruhe einen SPAP von 48 ± 21 mmHg, eine niedrigere TAPSE (durchschnittlich 13 mm), einen TAPSE/SPAP-Koeffizient von $0,31 \pm 0,13$ mm/mmHg und einen linksventrikulären CO von 2,9 l/min aufwiesen. Unter Belastung zeigten sich in der Gruppe C im Vergleich zu den Gruppen A und B reduzierte Werte: Der SPAP stieg auf 65 ± 19 mmHg, der TAPSE/SPAP-Koeffizient sank auf $0,21 \pm 0,08$, das linksventrikuläre CO auf $4,4 \pm 1,9$ l/min. Dies bedeutet, dass die rechtsventrikuläre kontraktile Reserve bei Patientengruppen mit reduzierter TAPSE und erniedrigtem TAPSE/SPAP-Koeffizient in Ruhe als auch unter der Belastung eher ausgeschöpft ist. Des Weiteren konnte in der Studie gezeigt werden, dass ein höherer Schweregrad der MI mit einem niedrigeren TAPSE/SPAP-Koeffizient in Ruhe einhergeht. In einer weiteren Studie von Guazzi et al. [117] mit 459 Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener LVEF, wurde eine Belastung mittels Fahrradergometer durchgeführt. In der Studie zeigte sich in der Patientengruppe mit einem *RV-PA-Uncoupling* bei Koeffizienten von $<0,35$ mm/mmHg sowohl eine eingeschränkte funktionale rechtsventrikuläre Kapazität als auch eine schlechte Prognose und erhöhte Mortalität. Die Patienten in dieser Studie wurden in zwei Gruppen eingeteilt: die erste Gruppe umfasste Patienten mit ereignisfreiem Überleben (N=389; 84,7 %, TAPSE/SPAP-Koeffizienten durchschnittlich von $0,54 \pm 0,21$ mm/mmHg). Die zweite Gruppe bestand aus Patienten mit ungünstigem klinischem Verlauf (N=70, 15,3 %, TAPSE/SPAP-Koeffizienten durchschnittlich $0,35 \pm 0,12$). In der Studie zeigte sich, dass die Überlebensrate nach vier Jahren mit einem TAPSE/SPAP-Koeffizienten unter $0,35$ mm/mmHg bei 62,2 % lag, während die in der Gruppe mit einem TAPSE/SPAP-Koeffizienten von $0,51-0,65$ mm/mmHg bei 87,4 % lag. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die Dynamische MI über eine Druck- und Volumenbelastung der pulmonalen Strombahn zu einer Reduktion des *RV-PA-Uncouplings* führen kann, welches mit einem ungünstigen klinischen Verlauf in vorherigen Studien assoziiert ist.

Als weiterer wichtiger Einflussfaktor auf das *RV-PA-Coupling* könnte eine begleitende TI wirken. Die sekundäre TI entsteht als Folge einer Annulusdilatation bei reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion oder bei valvulären Vorerkrankungen, was im Verlauf aufgrund der erhöhten pulmonalen Drücke und des rechtsventrikulären Remodelings zur Hypertrophie und

geometrischen Veränderung des rechten Ventrikels führen kann [124]. In der Studie von Sugiura et al. [125] wurde das RV-PA-Coupling und der Einfluss einer TI bei Patienten evaluiert, die eine Behandlung der Mitralklappe mittels TEER erhalten. In diese Studie wurden 744 Patienten eingeschlossen und anhand des TAPSE/SPAP-Koeffizienten in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 mit einem TAPSE/SPAP $<0,30$ (N=233), Gruppe 2 mit $0,30 \leq \text{TAPSE/SPAP} < 0,44$ (N=244) und Gruppe 3 mit einem TAPSE/PASP $\geq 0,44$ (n=267). In der Studie lag das durchschnittliche Alter bei 77 ± 9 Jahren, die LVEF bei $44,5 \pm 15,3$ % und 61,4 % der Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung; der durchschnittliche TAPSE/SPAP-Koeffizient lag bei $0,43 \pm 0,25$ mm/mmHg. Zusätzlich wurden die Patienten in eine Gruppe mit mittelgradiger MI und eine Gruppe mit hochgradiger MI eingeteilt. Es zeigte sich, dass eine hochgradige TI mit einer erhöhten Mortalität (HR 2,15 (1,37-3,38; KI 95 %)) und einer gehäuften Hospitalisierungsrate (HR 1,65 (1,08–2,54, KI 95 %)) nach Intervention assoziiert ist. Zusätzlich zeigte sich, dass die TI einen prognostischen Einfluss auf Patienten mit einem reduzierten TAPSE/SPAP-Koeffizienten hat. Somit erscheint die TI als ein wichtiger Prädiktor für das klinische Outcome bei Patienten nach TEER der Mitralklappe und ist am RV-PA-Uncoupling beteiligt. In der Studie von Fortuni et al. [124] wurden 1149 Patienten mit reduzierter LVEF (44 ± 16 % bei Herzinsuffizienz, TI und eingeschränkter TAPSE (durchschnittlich 15 ± 5 mm) eingeschlossen. Es gab 909 Patienten (79 %) mit mittelgradiger und 240 Patienten mit hochgradiger (21 %) TI. Die Patienten waren in zwei Gruppen eingeteilt: RV-PA-Coupling=TAPSE/PASP $\geq 0,31$ und RV-PA-Uncoupling=TAPSE/SPAP $< 0,31$. Es konnte gezeigt werden, dass ein TAPSE/SPAP-Koeffizient $< 0,31$ ein unabhängiger Faktor für die Gesamtmortalität war. Es lässt sich daher festhalten, dass die TI ein wichtiger prognostischer Parameter zusätzlich zum RV-PA-Uncoupling ist.

4.7 Prognostische Bedeutung

4.7.1 Dynamische MI als Prädiktor für den klinischen Verlauf

4.7.1.1 Einfluss der Dynamischen MI auf den kombinierten Endpunkt und auf das interventionelle Vorgehen

In der hier vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass zwischen den Gruppen der Patienten mit ($\Delta\text{EROA} >10 \text{ mm}^2$) und ohne Dynamik ($\Delta\text{EROA} <10 \text{ mm}^2$) kein relevanter Unterschied bezogen auf den kombinierten Endpunkt festgestellt werden konnte ($p=0,125$). Dreiundvierzig Prozent der Patienten mit dynamischer MI und 24 % der Patienten ohne dynamische MI hatten eine MK-Chirurgie oder MK-Interventionen erhalten ($p=0,016$). Dies zeigt, dass Patienten mit dynamischer MI im Verlauf häufiger interventionelle oder operative Therapie benötigen als Patienten ohne dynamische MI. In der Studie von Lancellotti et al. [86] wurden 98 Patienten mit chronischer ischämischer reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion untersucht. Dabei wurde eine Stressechokardiographie mittels Fahrradergometrie durchgeführt, die Nachverfolgungszeit betrug 19 ± 8 Monate. Eine dynamische MI wurde in dieser Studie als Veränderung der EROA um mehr als 13 mm^2 definiert. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit dynamischer MI eine geringe Überlebensrate aufwiesen, als Patienten ohne dynamische MI (66 % vs. 88 %) ($p=0,001$). Die Studie von Lancellotti et al. [86] stellte somit einen Zusammenhang dar zwischen Patienten mit dynamischer MI und einer reduzierten Überlebensrate. Unsere Beobachtungen zeigen, dass Patienten mit dynamischer MI im weiteren Verlauf häufig einer interventionellen oder operativen Behandlung zugeführt werden. Die rechtzeitige Detektion der dynamischen MI und eine angemessene Behandlung spielen eine wichtige Rolle, weil diese Patienten ansonsten eine reduzierte Überlebensrate aufweisen können, wie in anderen Studien bereits gezeigt wurde [52, 86, 126, 127].

4.7.2 Schweregrade der MI als Prädiktor für den klinischen Verlauf

4.7.2.1 Einfluss des Schweregrades der MI auf den kombinierten Endpunkt und Einfluss des Schweregrades der MI in Ruhe auf das interventionelle Vorgehen

In unserer Studie konnte kein relevanter Unterschied hinsichtlich des klinischen Outcomes bei Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der MI in Ruhe detektiert werden (basierend auf der Einteilung in leichtgradige, mittelgradige und hochgradige MI). Es war jedoch erkennbar, dass die häufigsten Ereignisse numerisch in der Gruppe mit hochgradiger MI auftraten (61 %) im Vergleich zu Patienten mit mittelgradiger MI (26 %) und leichtgradiger MI (23 %). Zudem

zeigte sich ein Unterschied im Endpunkt 'MK-Chirurgie/Intervention' abhängig vom Schweregrad der MI in Ruhe. Patienten mit hochgradiger Insuffizienz in Ruhe wiesen eine höhere Ereignisrate (50 %) auf als Patienten mit nicht-hochgradiger MI (leichtgradiger MI: 23%, mittelgradiger MI: 26 %) ($p=0,025$). Im Gegensatz zu unserer Studie, zeigte sich in der Studie von Grigioni et al. [128] eine prognostische Relevanz der Schweregradeinteilung der MI. In dieser Studie wurden 303 Patienten mit ischämischer MI eingeschlossen. Der klinische Verlauf von Patienten mit ischämischer MI nach einem Myokardinfarkt ($N=194$) und von Patienten ohne ischämische MI nach einem Myokardinfarkt verglichen ($N=109$). Der Schweregrad der MI wurde ebenfalls anhand der EROA quantifiziert. Hierbei wurden die Überlebensraten von zwei Gruppen verglichen: $EROA >20\text{ mm}^2$ und $EROA <20\text{ mm}^2$. Patienten mit einer EROA in Ruhe über 20 mm^2 hatten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 52 %, während die Überlebensrate in der Gruppe mit einer $EROA <20\text{ mm}^2$, 70 % betrug ($p=0,001$). Die Studie zeigte deutliche Unterschiede in den Überlebensraten nach 5 Jahren: In der Gruppe mit $EROA >20\text{ mm}^2$ lag diese bei $29\pm 9\%$ und in der Gruppe mit $EROA <20\text{ mm}^2$ bei $47\pm 8\%$. Ähnliche Ergebnisse konnten in der oben genannten Studie von Lancellotti et al. [86] gezeigt werden, wo eine hochgradige MI ($EROA >20\text{ mm}^2$ in Ruhe) mit einer reduzierten Überlebensrate einhergeht ($p=0,002$), die nach drei Jahren 59% betrug. Im Gegensatz dazu lag die Überlebensrate bei Patienten mit $EROA <20\text{ mm}^2$ bei 93 %. In die Studie von Suzuki et al. [127] wurden 118 Patienten mit sekundärer MI und reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion eingeschlossen, die LVEF betrug $38\pm 14\%$. Die Belastungsuntersuchung wurde mittels Fahrradergometrie durchgeführt. Der Nachverfolgungszeitraum betrug 41,7 Monate (6-128 Monate). Die Patienten waren durchschnittlich 64 ± 14 Jahre alt, 76 % waren männlich, und 38 % der Patienten ($N=45$) hatten eine ischämische Kardiomyopathie. Die Überlebensrate betrug $90\pm 8\%$ im ersten Jahr, $78\pm 12\%$ nach 3 Jahren und $39\pm 17\%$ nach 5 Jahren ($p=0,012$). Gleiche Ergebnisse konnten in der großen prospektiven/retrospektiven Studie von Rossi et al. [129] nachgewiesen werden. In diese Studie wurden insgesamt 1256 Patienten mit sekundärer MI eingeschlossen, wobei 36 % eine ischämische Kardiomyopathie hatten. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 67 ± 11 Jahre, wovon 78 % der Patienten männlich waren. Die Nachverfolgungszeit betrug $2,7\pm 2,0$ Jahre. In dieser Studie hatten 27 % der Patienten keine MI, 49 % der Patienten hatten eine leichte bis mittelgradige sekundäre MI und 24 % hatten eine hochgradige MI. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe mit einer leichten bis mittelgradigen MI ($EROA <20\text{ mm}^2$) und eine Gruppe mit einer hochgradigen MI ($EROA >20\text{ mm}^2$). Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug in der Gruppe mit $EROA <20\text{ mm}^2$ 73 % und in der Gruppe mit $EROA >20\text{ mm}^2$ 59 %. Nach 5 Jahren lag die Überlebensrate in der Gruppe mit $EROA <20\text{ mm}^2$ bei 25 %, in der Gruppe mit $EROA >20$

mm² bei 7 %. In unserer Studie wies die Einteilung der Patienten nach dem Schweregrad der MI keine prognostische Relevanz auf. Dies mag an der im Vergleich zu anderen Studien kürzeren Follow-up-Laufzeit liegen. Zudem hatten die Studien, bei denen relevante Unterschiede auftraten, größere Patientenkohorten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Literatur bei Patienten mit einer höhergradigen MI (ab einer EROA >20 mm²) ein ungünstiger klinischer Verlauf beschrieben wird, auch wenn wir das in der vorliegenden Arbeit, möglicherweise aufgrund von bestimmten Limitationen (Nachverfolgungszeitraum, Studiengröße), nicht zeigen können.

4.7.2.2 Schweregradeinteilung der MI unter Belastung

In einem weiteren Schritt konnten wir zeigen, dass zwar nicht die Schweregradeinteilung der MI in Ruhe, aber die Schweregradeinteilung der MI unter Belastung eine prognostische Relevanz aufwies: Patienten mit dynamisch hochgradiger MI zeigten sowohl bezogen auf den kombinierten Endpunkt (hochgradige MI in Ruhe: 61 %; dynamisch hochgradige MI: 71 %; nicht-hochgradige MI: 51 %) ($p=0,003$) als auch bezogen auf die Notwendigkeit einer MK-Chirurgie/Interventionen im Verlauf (hochgradige MI in Ruhe: 50 %; dynamisch hochgradige MI: 41 %, nicht-hochgradige MI 24 %) ($p=0,001$) erhöhte Ereignisraten. Hieraus lässt sich folgern, dass Patienten mit dynamisch hochgradiger MI einen ungünstigeren klinischen Verlauf aufweisen und im Verlauf ähnlich häufig mittels MK-Chirurgie/Intervention versorgt werden wie Patienten mit hochgradiger MI bereits in Ruhe. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie von Kubo et al. [80]. In die Studie wurden 563 Patienten mit mindestens leichtgradiger MI und akuter dekompensierter Herzinsuffizienz beobachtet. Die Patienten wurden bei Ankunft und nach der Behandlung des dekompensierten Zustands echokardiographisch untersucht und dann die Patienten in drei verschiedene Gruppen eingeteilt, basierend auf dem Schweregrad der MI: Gruppe mit hochgradiger MI während des gesamten Zeitraums (persistierend hochgradige MI, N=106), Gruppe mit hochgradiger MI bei Ankunft und anschließender Verbesserung auf einen Zustand leichten bis mittelgradigen Schweregrades nach der Behandlung einer akuten dekompensierten Herzinsuffizienz (dynamische MI, N=149) und Gruppe mit leichtgradiger/mittelgradiger MI zu beiden Zeitpunkten (nicht-hochgradige MI, N=308).

Die primären kombinierten Ereignisse wurden in dieser Studie wie folgt definiert: Herztod, Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und MK-Interventionen innerhalb eines Jahres nach der Entlassung. Der Nachverfolgungszeitraum betrug 399 Tage (232–526 Tage).

Knapp die Hälfte der Patienten mit dynamischer MI (44,8%) hatte den kombinierten Endpunkt nach einem Jahr erreicht. Im Gegensatz dazu hatten nur 22,1 % der Patienten mit nicht-signifikanter MI den kombinierten Endpunkt erreicht ($p<0,001$). Die Patienten mit persistierend

hochgradiger MI zeigten ähnliche Ereignisse wie die Patienten mit dynamischer MI, ihre Zahl lag bei 44,8 %. Jedoch ergab der Vergleich der beiden Kohorten keine relevanten Unterschiede ($p=0,56$). Die Studie von Kubo et al. [80] und unsere Studie zeigen, dass Patienten mit hochgradig dynamischer MI ähnlich häufig vorkommen wie Patienten mit hochgradiger MI in Ruhe. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Patienten mit unter Belastung dynamisch hochgradiger MI ein ähnlich ungünstiger Outcome erfahren, wie Patienten mit hochgradiger MI bereits in Ruhe. Dies lässt vermuten, dass diese Patientenkohorte ebenso einen frühzeitigen Therapiebedarf aufweisen, was sich positiv auf den weiteren klinischen Verlauf auswirken könnte.

4.7.3 Pulmonale Hypertonie als Prädiktor für den klinischen Verlauf

4.7.3.1 Einfluss der pulmonalen Hypertonie auf den kombinierten Endpunkt und das interventionelle Vorgehen

Im Weiteren haben wir in unserer Studie den Einfluss der pulmonalen Hypertonie in Ruhe auf den klinischen Verlauf untersucht. Es zeigte sich kein relevanter Unterschied sowohl hinsichtlich der kombinierten Ereignisse ($p=0,438$) als auch bzgl. der MK-Chirurgie/Interventionen ($p=0,094$) bei Patienten mit einem SPAP >50 mmHg oder <50 mmHg. Gleiche Ergebnisse zeigte die Studie von Lancellotti et al. [39]. Sie wurde an 159 Patienten durchgeführt. In der Studie befanden sich 129 Patienten (81 %) mit einem vorangegangenen Myokardinfarkt und die LVEF betrug 35 ± 7 %. Die Patientenkohorte wurde in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe mit einem SPAP in Ruhe >50 mmHg und eine Gruppe mit einer belastungsinduzierten SPAP >60 mmHg. Die Belastungsuntersuchung wurde mit einer Fahrradergometrie durchgeführt. Die Follow-up-Zeit betrug in der Studie 35 ± 11 Monate. In dieser Studie wurden die folgenden kombinierten Endpunkte untersucht: kardial bedingter Tod, akute Dekompensation der Herzinsuffizienz mit Rehospitalisierung, Notwendigkeit einer kardialen Resynchronisationstherapie oder eines implantierbaren Herzdefibrillators oder einer Herztransplantation. Die Studie ergab, dass die Patienten mit pulmonaler Hypertonie und/oder einem SPAP >50 mmHg in Ruhe keine statistisch relevanten Unterschiede bezüglich der kombinierten Ereignisse aufwiesen.

In der Gruppe der Patienten ohne pulmonale Hypertonie betrug die Rate der kombinierten Ereignisse 36 %. In der Gruppe der Patienten mit einem SPAP >50 mmHg lag sie bei 24 % ($p=0,19$). In der Studie von Miller et al.[130] wurden 1384 Patienten mit sekundärer MI und reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion eingeschlossen, die LVEF betrug 29 ± 8 %. Von diesen hatten 44 % der Patienten ($N=609$) eine ischämische Kardiomyopathie. Der Nachverfolgungszeitraum betrug 107 Monate (1 Monat–140 Monate). Die Patientenkohorte wurde ebenfalls in zwei Gruppen unterteilt: <45 mmHg SPAP und SPAP >45 mmHg in Ruhe. In dieser Studie war die Überlebensrate in der Gruppe mit SPAP <45 mmHg und SPAP >45 mmHg 80 % vs. 69 % im zweiten Jahr, 51 ± 2 und 37 ± 2 % nach 5 Jahren ($p<0,001$). Zusätzlich zeigte sich, dass die Patienten mit SPAP >45 mmHg in Ruhe eine 1,4fach erhöhte Mortalitätsrisiko haben. Im Vergleich zu unserer Studie und der Studie von Lancellotti et al. [39], in der kein relevanter Unterschied zeigen konnten, zeigte sich in der Studie von Miller et al. [130] ein deutlicher Unterschied. Zusammenfassend kann man festhalten, dass in unserer Studie die Patienten ohne pulmonale Hypertonie in Ruhe und/oder mit pulmonaler Hypertonie von über 50 mmHg nicht mit einer Verschlechterung des klinischen Verlaufs einhergeht. Eine

andere Studie hatte einen relevanten Unterschied bei Patienten mit SPAP über >45 mmHg gezeigt, was weitere Beobachtungen erfordert, um das prognostische Outcome zu verifizieren.

4.7.3.2 Einfluss der belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie auf den kombinierten Endpunkt und das interventionelle Vorgehen.

Als Nächstes wurde die prognostische Relevanz der pulmonalen Hypertonie unter Handgrip-Belastung untersucht. Dazu wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt (SPAP <50 mmHg unter Belastung *versus* SPAP >50 mmHg unter Belastung). Es stellte sich heraus, dass Patienten, die während der Handgrip-Untersuchung einen SPAP >50 mmHg entwickelten, numerisch eine erhöhte Rate an kombinierten Ereignissen aufwiesen (70 %) im Vergleich zur Gruppe mit Patienten mit einem SPAP <50 mmHg (51 %). Dieser Effekt war allerdings statistisch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu zeigten sich relevante prognostische Ergebnisse in Bezug auf die MK-Chirurgie/Interventionen: Patienten mit unter Belastung induzierter pulmonaler Hypertonie (SPAP >50 mmHg) erhielten im Verlauf deutlich häufiger eine MK-Chirurgie/Intervention (41 %) als Patienten ohne pulmonale Hypertonie unter Belastung (SPAP <50 mmHg) (24 %) ($p=0,026$).

In der Studie von Kagiya et al. [81] wurde die prognostische Wertigkeit des SPAP bei Patienten mit MI untersucht, die ebenfalls eine Handgrip-Belastung durchführten. Die Patienten hatten einen SPAP in Ruhe von 33 (29–39) mmHg. Hier wurde festgestellt, dass der SPAP unter Belastung im Vergleich zur Ruheuntersuchung durchschnittlich um +11 mmHg (+7 bis +18) anstieg. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, je nach Anstieg der pulmonalen Hypertonie: „low“ (niedriger SPAP-Anstieg) und „high“ (hoher SPAP-Anstieg). Es wurde kein prognostisch relevanter Zusammenhang zwischen dem SPAP-Anstieg unter Belastung und dem ereignisfreien Überleben festgestellt.

Nach einem Jahr betrug die ereignisfreie Überlebensrate in der Gruppe mit einem hohen SPAP-Anstieg unter Belastung 65 %, während sie in der Gruppe mit einem niedrigen SPAP-Anstieg unter Belastung bei 56 % lag, was jedoch statistisch gesehen keinen relevanten Unterschied darstellte ($p=0,66$). Im Gegensatz zu unserer Studie wurden in dieser Studie keine isolierten MK/Interventionen als Endpunkt erfasst.

In der Studie von Lancellotti et al. [39] wurde die klinische Relevanz der belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und sekundärer MI untersucht. Es wurden insgesamt 159 Patienten eingeschlossen, worunter sich 129 Patienten (81 %) mit einem vorangegangenen Myokardinfarkt befanden. Die Patientenkohorte wurde in zwei Gruppen

unterteilt: eine Gruppe mit einem SPAP in Ruhe >50 mmHg und eine Gruppe mit einer belastungsinduzierten SPAP >60 mmHg. Die Belastungsuntersuchung wurde mit einer Fahrradergometrie durchgeführt. Die Follow-up-Zeit in der Studie betrug 35 ± 11 Monate. Es wurden die folgenden kombinierten Endpunkte untersucht: kardial bedingter Tod, akute Dekompensation der Herzinsuffizienz mit Rehospitalisierung, Notwendigkeit einer kardialen Resynchronisationstherapie oder eines implantierbaren Defibrillators oder einer Herztransplantation. Der SPAP unter Belastung betrug 71 ± 9 mmHg in der Gruppe mit belastungsinduzierter pulmonaler Hypertonie. Die Patienten mit belastungsinduzierter SPAP >60 mmHg zeigten deutlich häufiger kombinierte Ereignisse (62 %) im Vergleich zu den Patienten mit einem Ruhe-SPAP >50 mmHg (38 %).

Es zeigte, dass die Überlebensrate in der Gruppe mit belastungsinduzierter SPAP über 60 mmHg reduziert war (62 ± 8 %). In der Gruppe von Patienten mit Ruhe-SPAP >50 mmHg lag betrug die Überlebensrate nach vier Jahren 94 ± 2 % ($p < 0,001$).

Im Gegensatz dazu wurde in unserer Studie und in der Studie von Kagiya et al. [81] kein prognostischer Effekt der belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie auf das Überleben festgestellt. Allerdings konnten wir zeigen, dass die Patienten im Verlauf der Studie deutlich häufiger MK-Chirurgie und Interventionen erhalten haben, wenn ein erhöhter SPAP unter Handgrip-Belastung auftrat. Laut Lancellotti et al. [39] hatten die Patienten mit belastungsinduzierter pulmonaler Hypertonie ein um das 5,3-fache erhöhtes Mortalitätsrisiko. Die Daten der hier durchgeführten Studie zeigen, dass die Patienten häufiger behandelt werden müssen, was darauf hindeutet, dass ohne rechtzeitige Untersuchung und Erkennung der Patientenkohorte kardial assoziierte Ereignisse auftreten können.

4.8 Stärken und Limitationen

4.8.1 Stärken

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinisch-prospektive Studie, bei der der diagnostische und prognostische Nutzen der Handgrip-Echokardiographie bei Patienten mit sekundärer ischämischer MI untersucht wurde. Es handelt sich hierbei um die erste Studie mit der bisher größten Patientenkohorte, in der die ischämische MI unter Handgrip-Belastung analysiert wurde. Die Studie umfasste ausführliche und umfassende echokardiographische Auswertungen. Des Weiteren wurde ein hochstandardisiertes Protokoll für die Ruhe- und Belastungsuntersuchungen angewendet. In der Nachverfolgung wiesen die Patienten sehr hohe Follow-up-Raten auf.

4.8.2 Limitationen

Diese Studie wurde lediglich an einem Zentrum (im Universitätsklinikum Düsseldorf) durchgeführt. Ferner wurden die Patienten in dieser Studie nicht anhand unterschiedlicher Infarktareale (inferior, anterior oder beides) eingeteilt, wie es in anderen Studien häufig der Fall ist. Daher lässt sich der Einfluss der Infarktlokalisierung auf die ischämische MI nicht präzise beschreiben.

4.9 Schlussfolgerungen und Ausblick

Um den weiteren diagnostischen und prognostischen Nutzen der Handgrip-Echokardiographie bei Patienten mit sekundärer ischämischer MI umfassend beurteilen und evaluieren, sind in der Zukunft prospektive multizentrische Studien erforderlich. Ferner kann eine Randomisierung von Patienten mit dynamischer MI zu MK-Chirurgie/Interventionen im Vergleich zu einem konservativen Prozedere weitere Klarheit in die Thematik bringen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Enriquez-Sarano, M., C.W. Akins, and A. Vahanian, *Mitral regurgitation*. The Lancet, 2009. **373**(9672): p. 1382-1394.
2. Iung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. European Heart Journal, 2003. **24**(13): p. 1231-1243.
3. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. The Lancet, 2006. **368**(9540): p. 1005-1011.
4. Singh, J.P., et al., *Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study)*. The American Journal of Cardiology, 1999. **83**(6): p. 897-902.
5. Andell, P., et al., *Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study*. Heart, 2017. **103**(21): p. 1696-1703.
6. Nickenig, G., 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): p. 76-90.
7. De Marchena, E., et al., *Respective Prevalence of the Different Carpentier Classes of Mitral Regurgitation: A Stepping Stone for Future Therapeutic Research and Development*. Journal of Cardiac Surgery, 2011. **26**(4): p. 385-392.
8. Rahmouni, K., et al., *Ischemic mitral regurgitation: when should one intervene?* Curr Opin Cardiol, 2021. **36**(6): p. 755-763.
9. Dulgheru, R., et al., *Dynamic Ischaemic Mitral Regurgitation and the Role of Stress Echocardiography*. J Cardiovasc Echogr, 2013. **23**(1): p. 10-17.
10. Oliveira, D., et al., *Geometric description for the anatomy of the mitral valve: A review*. J Anat, 2020. **237**(2): p. 209-224.
11. McCarthy, K.P., L. Ring, and B.S. Rana, *Anatomy of the mitral valve: understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation*. European Journal of Echocardiography, 2010. **11**(10): p. i3-i9.
12. Dal-Bianco, J.P. and R.A. Levine, *Anatomy of the Mitral Valve Apparatus*. Cardiology Clinics, 2013. **31**(2): p. 151-164.
13. Lam, J.H., et al., *Morphology of the human mitral valve. I. Chordae tendineae: a new classification*. Circulation, 1970. **41**(3): p. 449-58.
14. Watanabe, N., *Acute mitral regurgitation*. Heart, 2019. **105**(9): p. 671-677.
15. Harb, S.C. and B.P. Griffin, *Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review*. Current Cardiology Reports, 2017. **19**(8): p. 73.
16. Zeng, X., et al., *Echocardiography of the Mitral Valve*. Progress in Cardiovascular Diseases, 2014. **57**(1): p. 55-73.
17. El Sabbagh, A., Y.N.V. Reddy, and R.A. Nishimura, *Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(4): p. 628-643.
18. Otto, C.M., 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): p. e72-e227.*
19. Carpentier, A., *Cardiac valve surgery—the “French correction”*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1983. **86(3)**: p. 323-337.
 20. Otsuji, Y., et al., *Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular dysfunction: three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. **37(2)**: p. 641-648.
 21. Kaul, S., et al., *Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation*. Circulation, 1991. **84(5)**: p. 2167-80.
 22. Otsuji, Y., et al., *Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry*. Circulation, 1997. **96(6)**: p. 1999-2008.
 23. Dal-Bianco, J.P., et al., *Basic mechanisms of mitral regurgitation*. Can J Cardiol, 2014. **30(9)**: p. 971-81.
 24. Levine, R.A. and E. Schwammenthal, *Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts*. Circulation, 2005. **112(5)**: p. 745-58.
 25. He, S., et al., *Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies*. Circulation, 1997. **96(6)**: p. 1826-34.
 26. Boltwood, C.M., et al., *Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitation*. Circulation, 1983. **68(3)**: p. 498-508.
 27. Sabbah, H.N., et al., *Left ventricular shape: a factor in the etiology of functional mitral regurgitation in heart failure*. Am Heart J, 1992. **123(4 Pt 1)**: p. 961-6.
 28. Levine, R.A., et al., *Mechanistic insights into functional mitral regurgitation*. Current Cardiology Reports, 2002. **4(2)**: p. 125-129.
 29. Bursi, F., et al., *Mitral Regurgitation After Myocardial Infarction: A Review*. The American Journal of Medicine, 2006. **119(2)**: p. 103-112.
 30. Baldus, S., et al., *Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren*. Der Kardiologe, 2020. **14(5)**: p. 339-363.
 31. Creemers, E.E. and Y.M. Pinto, *Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart*. Cardiovascular Research, 2011. **89(2)**: p. 265-272.
 32. Enriquez-Sarano, M., et al., *Determinants of Pulmonary Hypertension in Left Ventricular Dysfunction*. Journal of the American College of Cardiology, 1997. **29(1)**: p. 153-159.
 33. Levine, R.A., *Dynamic Mitral Regurgitation — More Than Meets the Eye*. New England Journal of Medicine, 2004. **351(16)**: p. 1681-1684.
 34. Bhattacharyya, S., et al., *Dynamic Mitral Regurgitation*. Cardiology in Review, 2015. **23(3)**: p. 142-147.
 35. Levine, R.A. and J. Hung, *Ischemic mitral regurgitation, the dynamic lesion: clues to the cure**Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Ca*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **42(11)**: p. 1929-1932.

36. Schwammenthal, E., et al., *Dynamics of mitral regurgitant flow and orifice area. Physiologic application of the proximal flow convergence method: clinical data and experimental testing.* *Circulation*, 1994. **90**(1): p. 307-22.
37. Hung, J., et al., *Mechanism of dynamic regurgitant orifice area variation in functional mitral regurgitation: physiologic insights from the proximal flow convergence technique.* *Journal of the American College of Cardiology*, 1999. **33**(2): p. 538-545.
38. Piérard, L.A. and P. Lancellotti, *The Role of Ischemic Mitral Regurgitation in the Pathogenesis of Acute Pulmonary Edema.* *New England Journal of Medicine*, 2004. **351**(16): p. 1627-1634.
39. Lancellotti, P., et al., *Clinical Significance of Exercise Pulmonary Hypertension in Secondary Mitral Regurgitation.* *The American Journal of Cardiology*, 2015. **115**(10): p. 1454-1461.
40. Lancellotti, P., F. Lebrun, and L.A. Pierard, *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): p. 1921-8.
41. Giga, V., 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): p. 1860-5.
42. Dagum, P., et al., *Coordinate-free analysis of mitral valve dynamics in normal and ischemic hearts.* *Circulation*, 2000. **102**(19 Suppl 3): p. III62-9.
43. Sanders, C.A., et al., *Etiology and differential diagnosis of acute mitral regurgitation.* *Progress in Cardiovascular Diseases*, 1971. **14**(2): p. 129-152.
44. Desjardins, V.A., et al., *Intensity of murmurs correlates with severity of valvular regurgitation.* *Am J Med*, 1996. **100**(2): p. 149-56.
45. Magne, J., et al., *Prognostic importance of brain natriuretic peptide and left ventricular longitudinal function in asymptomatic degenerative mitral regurgitation.* *Heart*, 2012. **98**(7): p. 584-91.
46. Dulgheru, R., et al., *Exercise Testing in Mitral Regurgitation.* *Prog Cardiovasc Dis*, 2017. **60**(3): p. 342-350.
47. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.* *Eur Heart J*, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
48. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.* *Eur Heart J*, 2022. **43**(7): p. 561-632.
49. Pierard, L.A. and P. Lancellotti, *Stress testing in valve disease.* *Heart*, 2007. **93**(6): p. 766-72.
50. Lancellotti, P. and J. Magne, *Stress Echocardiography in Regurgitant Valve Disease.* *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2013. **6**(5): p. 840-849.
51. Alachkar, M.N., et al., *Dynamic handgrip exercise for the evaluation of mitral valve regurgitation: an echocardiographic study to identify exertion induced severe mitral regurgitation.* *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2021. **37**(3): p. 891-902.
52. Bertrand, P.B., et al., *Exercise Dynamics in Secondary Mitral Regurgitation: Pathophysiology and Therapeutic Implications.* *Circulation*, 2017. **135**(3): p. 297-314.
53. Manou-Stathopoulou, V., et al., *The effects of cold and exercise on the cardiovascular system.* *Heart*, 2015. **101**(10): p. 808-20.

54. Lancellotti, P., et al., *Stress echocardiography in patients with native valvular heart disease*. Heart, 2018. **104**(10): p. 807-813.
55. Krzemiński, K., et al., *Cardiovascular and hormonal responses to static handgrip in young and older healthy men*. European Journal of Applied Physiology, 2012. **112**(4): p. 1315-1325.
56. Kundi, H., et al., *Frailty and related outcomes in patients undergoing transcatheter valve therapies in a nationwide cohort*. Eur Heart J, 2019. **40**(27): p. 2231-2239.
57. Gentry Iii, J.L., et al., *The Role of Stress Echocardiography in Valvular Heart Disease: A Current Appraisal*. Cardiology, 2017. **137**(3): p. 137-150.
58. Zoghbi, W.A., 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): p. 303-371.
59. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
60. Rogers, J.H. and O. Franzen, *Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation*. European Heart Journal, 2011. **32**(19): p. 2350-2357.
61. Praz, F., et al., *Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study*. The Lancet, 2017. **390**(10096): p. 773-780.
62. Moonen, A., et al., *One-Year Outcomes of Early, Compassionate Use of the PASCAL Ace Implant System for Transcatheter Mitral Valve Repair*. Structural Heart, 2022. **6**(2).
63. De Backer, O., et al., *Transcatheter mitral valve repair: an overview of current and future devices*. Open Heart, 2021. **8**(1).
64. Fernando, R.J., et al., *Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Analysis of Recent Data and Outcomes*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2020. **34**(10): p. 2793-2806.
65. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl 2013;3:1-150.*
66. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(1): p. 1-39 e14.
67. Lancellotti, P., 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): p. 611-44.
68. Buck, T., et al., *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie*. Clinical Research in Cardiology Supplements, 2009. **4**(S1): p. 3-51.
69. Hagendorff, A., et al., *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. Der Kardiologe, 2020. **14**(5): p. 396-431.
70. Flachskampf, F.A., *Kursbuch Echokardiografie: Unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien. 6te Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.*

- 144-145, 310-311. 2017.
71. Hagendorff, A., et al., *Echocardiographic assessment of mitral regurgitation: discussion of practical and methodologic aspects of severity quantification to improve diagnostic conclusiveness*. Clin Res Cardiol, 2021.
 72. Tabata, N., et al., *Impact of the Leaflet-to-Annulus Index on Residual Mitral Regurgitation in Patients Undergoing Edge-to-Edge Mitral Repair*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2019. **12**(24): p. 2462-2472.
 73. Hyodo, E., et al., *Accurate measurement of mitral annular area by using single and biplane linear measurements: comparison of conventional methods with the three-dimensional planimetric method*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012. **13**(7): p. 605-11.
 74. Lancellotti, P., et al., *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): p. 1304-7.
 75. Namazi, F., et al., *Sex differences in prognosis of significant secondary mitral regurgitation*. ESC Heart Fail, 2021. **8**(5): p. 3539-3546.
 76. Izumo, M., et al., *Three-dimensional echocardiographic assessments of exercise-induced changes in left ventricular shape and dyssynchrony in patients with dynamic functional mitral regurgitation*. European Journal of Echocardiography, 2009. **10**(8): p. 961-967.
 77. Harada, Y., et al., *Determinants of Exercise-Induced Mitral Regurgitation Using Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography Combined With Isometric Handgrip Exercise*. Am J Cardiol, 2021. **151**: p. 78-85.
 78. Yiu, S.F., et al., *Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study*. Circulation, 2000. **102**(12): p. 1400-6.
 79. Dini, F.L., et al., *Plasma N-terminal protype-B natriuretic peptide levels in risk assessment of patients with mitral regurgitation secondary to ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy*. Am Heart J, 2008. **155**(6): p. 1121-7.
 80. Kubo, S., et al., *Dynamic severe mitral regurgitation on hospital arrival as prognostic predictor in patients hospitalized for acute decompensated heart failure*. Int J Cardiol, 2018. **273**: p. 177-182.
 81. Kagiya, N., et al., *Physiological and prognostic differences between types of exercise stress echocardiography for functional mitral regurgitation*. Open Heart, 2021. **8**(1): p. e001583.
 82. Bond, V., et al., *Cardiovascular Responses to an Isometric Handgrip Exercise in Females with Prehypertension*. N Am J Med Sci, 2016. **8**(6): p. 243-9.
 83. Haskell WL, S.W., Schroeder JS, Alderman EA, Ingles NB Jr, Daughters GT 2nd, Stinson EB. , *Cardiovascular responses to handgrip isometric exercise in patients following cardiac transplantation*. Circ Res., 1981. **6**(2): p. 156-61.
 84. Bakke, E.F., et al., *Blood pressure response to isometric exercise in patients with peripheral atherosclerotic disease*. Clin Physiol Funct Imaging, 2007. **27**(2): p. 109-15.
 85. Samuel, T.J., et al., *Diastolic stress testing: similarities and differences between isometric handgrip and cycle echocardiography*. J Appl Physiol (1985), 2018. **125**(2): p. 529-535.

86. Lancellotti, P., et al., *Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction*. *Circulation*, 2003. **108**(14): p. 1713-7.
87. Bandera, F., et al., *Mitral regurgitation in heart failure: insights from CPET combined with exercise echocardiography*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017. **18**(3): p. 296-303.
88. Ennezat, P.V., et al., *Myocardial asynchronism is a determinant of changes in functional mitral regurgitation severity during dynamic exercise in patients with chronic heart failure due to severe left ventricular systolic dysfunction*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(6): p. 679-83.
89. Murphy, M.N., et al., *Cardiovascular regulation by skeletal muscle reflexes in health and disease*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011. **301**(4): p. H1191-204.
90. Gonzalez-Camarena, R., et al., *Effect of static and dynamic exercise on heart rate and blood pressure variabilities*. *Med Sci Sports Exerc*, 2000. **32**(10): p. 1719-28.
91. Flachskampf, F.A., et al., *Analysis of shape and motion of the mitral annulus in subjects with and without cardiomyopathy by echocardiographic 3-dimensional reconstruction*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2000. **13**(4): p. 277-87.
92. Silbiger, J.J., *Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus*. *American Heart Journal*, 2012. **164**(2): p. 163-176.
93. Otsuji, Y., et al., *Mechanism of ischemic mitral regurgitation*. *J Cardiol*, 2008. **51**(3): p. 145-56.
94. Schoen, F.J., *Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering*. *Circulation*, 2008. **118**(18): p. 1864-80.
95. Balachandran, K., et al., *Cyclic strain induces dual-mode endothelial-mesenchymal transformation of the cardiac valve*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. **108**(50): p. 19943-8.
96. Aikawa, E., et al., *Human semilunar cardiac valve remodeling by activated cells from fetus to adult: implications for postnatal adaptation, pathology, and tissue engineering*. *Circulation*, 2006. **113**(10): p. 1344-52.
97. Levine, R.A., et al., *Mitral valve disease--morphology and mechanisms*. *Nat Rev Cardiol*, 2015. **12**(12): p. 689-710.
98. Chaput, M., et al., *Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation*. *Circulation*, 2008. **118**(8): p. 845-52.
99. May-Newman, K. and F.C. Yin, *Biaxial mechanical behavior of excised porcine mitral valve leaflets*. *Am J Physiol*, 1995. **269**(4 Pt 2): p. H1319-27.
100. Kunzelman, K.S., D.W. Quick, and R.P. Cochran, *Altered collagen concentration in mitral valve leaflets: Biochemical and finite element analysis*. *Annals of Thoracic Surgery*, 1998. **66**(6): p. S198-S205.
101. Rausch, M.K., et al., *Evidence of adaptive mitral leaflet growth*. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2012. **15**: p. 208-17.
102. Calafiore, A.M., et al., *The secret life of the mitral valve*. *Journal of Cardiac Surgery*, 2021. **36**(1): p. 247-259.

103. Li, C. and A.I. Gotlieb, *Transforming growth factor-beta regulates the growth of valve interstitial cells in vitro*. *Am J Pathol*, 2011. **179**(4): p. 1746-55.
104. Iung, B., *Management of ischaemic mitral regurgitation*. *Heart*, 2003. **89**(4): p. 459-64.
105. Kalra, K., et al., *Temporal changes in interpapillary muscle dynamics as an active indicator of mitral valve and left ventricular interaction in ischemic mitral regurgitation*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(18): p. 1867-79.
106. Liang, Y.J., et al., *Incremental value of global systolic dyssynchrony in determining the occurrence of functional mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(10): p. 767-74.
107. Sullivan, M.J., et al., *Relation between Central and Peripheral Hemodynamics during Exercise in Patients with Chronic Heart-Failure - Muscle Blood-Flow Is Reduced with Maintenance of Arterial Perfusion-Pressure*. *Circulation*, 1989. **80**(4): p. 769-781.
108. Lapu-Bula, R., 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): p. 1342-8.
109. Izumo, M., 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): p. 54-60.
110. Naeije, R., et al., *Exercise-induced Pulmonary Hypertension*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2013. **187**(6): p. 576-583.
111. Wood, P., *Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor*. *Br Heart J*, 1958. **20**(4): p. 557-70.
112. Tumminello, G., et al., *Determinants of pulmonary artery hypertension at rest and during exercise in patients with heart failure*. *European Heart Journal*, 2006. **28**(5): p. 569-574.
113. Marechaux, S., et al., *Cardiac correlates of exercise induced pulmonary hypertension in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction*. *Echocardiography*, 2008. **25**(4): p. 386-93.
114. Kusunose, K., et al., *Prognostic significance of exercise-induced right ventricular dysfunction in asymptomatic degenerative mitral regurgitation*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013. **6**(2): p. 167-76.
115. Burke, M.A., et al., *Prognostic importance of pathophysiologic markers in patients with heart failure and preserved ejection fraction*. *Circ Heart Fail*, 2014. **7**(2): p. 288-99.
116. Todaro, M.C., et al., *Echocardiographic evaluation of right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension*. *Am J Cardiovasc Dis*, 2020. **10**(4): p. 272-283.
117. Guazzi, M., et al., *Echocardiography of Right Ventriculoarterial Coupling Combined With Cardiopulmonary Exercise Testing to Predict Outcome in Heart Failure*. *Chest*, 2015. **148**(1): p. 226-234.
118. Damy, T., et al., *Prevalence of, associations with, and prognostic value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) among out-patients referred for the evaluation of heart failure*. *J Card Fail*, 2012. **18**(3): p. 216-25.
119. Bursi, F., et al., *Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **59**(3): p. 222-31.

120. Ghio, S., et al., *Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2013. **15**(4): p. 408-14.
121. Guazzi, M., et al., *Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013. **305**(9): p. H1373-81.
122. Tello, K., et al., *Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension*. Circ Cardiovasc Imaging, 2019. **12**(9): p. e009047.
123. Guazzi, M., et al., *Right Ventricular Contractile Reserve and Pulmonary Circulation Uncoupling During Exercise Challenge in Heart Failure: Pathophysiology and Clinical Phenotypes*. JACC Heart Fail, 2016. **4**(8): p. 625-35.
124. Fortuni, F., et al., *Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling in Secondary Tricuspid Regurgitation*. Am J Cardiol, 2021. **148**: p. 138-145.
125. Sugiura, A., et al., *Impact of right ventricular-pulmonary arterial coupling on clinical outcomes of tricuspid regurgitation*. EuroIntervention, 2022.
126. Lancellotti, P., P.L. Gerard, and L.A. Pierard, *Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation*. Eur Heart J, 2005. **26**(15): p. 1528-32.
127. Suzuki, T., et al., *Prognostic value of exercise stress echocardiography in patients with secondary mitral regurgitation: a long-term follow-up study*. J Echocardiogr, 2019. **17**(3): p. 147-156.
128. Grigioni, F., et al., *Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment*. Circulation, 2001. **103**(13): p. 1759-64.
129. Rossi, A., 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): p. 1675-80.
130. Miller, W.L., D.W. Mahoney, and M. Enriquez-Sarano, *Quantitative Doppler-echocardiographic imaging and clinical outcomes with left ventricular systolic dysfunction: independent effect of pulmonary hypertension*. Circ Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(2): p. 330-6.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 <i>Closing</i> -und <i>Tethering forces</i> bei Patienten ohne Myokardinfarkt (A) und nach Myokardinfarkt (B)	7
Abb. 2 Ischämische inferobasale Narbe (A) versus ischämische apikale Narbe (B) unter Belastung	8
Abb. 3 Therapiealgorithmus bei Patienten mit sekundärer MI anhand des Positionspapieres der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie für die Interventionelle Therapie von Atrioventrikularklappenerkrankungen.....	19
Abb. 4 Untersuchungsgerät Handgrip-Dynamometer	30
Abb. 5 Ablauf-Protokoll der Handgrip-Stressechokardiographie	31
Abb. 6 Consort-Diagramm für die Patienten, die eingeschlossen wurden.....	35
Abb. 7 Vergleich von linksventrikulären Volumina und Funktion in Ruhe und unter Handgrip-Belastung	40
Abb. 8 Effekt der dreiminütigen Handgrip-Belastung auf die Hämodynamik.....	44
Abb. 9 Vergleich der Interobserver-Variabilität unter Handgrip-Belastung.....	46
Abb. 10 Veränderung des Schweregrades der MI unter Handgrip-Belastung	48
Abb. 11 Veränderung der EROA unter Handgrip-Belastung.....	48
Abb. 12 Korrelation der Differenz der <i>tenting</i> Höhe und <i>tenting</i> Fläche mit der Veränderung des Schweregrades der MI bemessen an der Differenz der EROA zwischen Ruhe-Untersuchung und Handgrip-Belastung.....	54
Abb. 13 Veränderungen der linksventrikulären Funktion	57
Abb. 14 Handgrip-Belastungseffekt auf die pulmonale Strombahn. Vergleich zwischen $\Delta RV/RA$ -Gradient und $\Delta EROA$ links, zwischen $\Delta RV/RA$ -Gradient und $\Delta RVol$ rechts	59
Abb. 15 Effekt der Handgrip-Belastung auf die pulmonale Strombahn. Vergleich zwischen SPAP-Gradienten und CI.....	60
Abb. 16 Vergleich der rechtsventrikulären Volumina und Funktion in Ruhe und unter Handgrip-Belastung.....	61
Abb. 17 Handgrip-Belastungseffekt auf das RV-PA- <i>Uncoupling</i>	62

Abb. 18 Vergleich kombinierter Ereignisse bei Patienten mit dynamischer MI ($\Delta\text{EROA} \geq 10 \text{ mm}^2$) und Patienten ohne dynamische MI ($\Delta\text{EROA} < 10 \text{ mm}^2$) unter Belastung.....	64
Abb. 19 Vergleich von chirurgischer Operation der Mitralklappen und/oder MK-Interventionen bei Patienten mit dynamischer MI ($\Delta\text{EROA} \geq 10 \text{ mm}^2$) und Patienten ohne Dynamik unter Belastung ($\Delta\text{EROA} < 10 \text{ mm}^2$).	64
Abb. 20 Vergleich kombinierter Ereignisse bei Patienten mit leichtgradiger, mittelgradiger und hochgradiger MI in Ruhe.....	65
Abb. 21 Vergleich von MK-Chirurgie und/oder Interventionen bei Patienten mit leichtgradiger, mittelgradiger und hochgradiger MI in Ruhe	66
Abb. 22 Vergleich kombinierter Ereignisse und Vergleich MK-Chirurgie/Interventionen bei Patienten mit hochgradiger, dynamisch-hochgradiger MI und nicht-hochgradiger MI (leichtgradiger und mittelgradiger).....	67
Abb. 23 Vergleich kombinierter Ereignisse und MK-Chirurgie/Interventionen zwischen Patienten mit einem SPAP $< 50 \text{ mmHg}$ und $> 50 \text{ mmHg}$ in Ruhe	68
Abb. 24 Effekt der Handgrip-Belastung auf die pulmonale Strombahn. Vergleich kombinierter Ereignisse (linke Abbildung) und MK-Chirurgie/Interventionen (rechte Abbildung) von Patienten mit Entwicklung eines SPAP unter 50 mmHg und über 50 mmHg unter Handgrip	68

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Echokardiographische Parameter	23
Tabelle 2 Abgewandelte Klassifizierung der sekundären MI in Anlehnung an die ESC-Leitlinien zu valvulären Erkrankungen (Echokardiographielabor des Universitätsklinikums Düsseldorf)	29
Tabelle 3 Klinische Symptomatik unter Handgrip-Belastung.....	36
Tabelle 4 Patientencharakteristika.....	38
Tabelle 5 Echokardiographische Parameter in Ruhe und unter Handgrip-Belastung.....	41
Tabelle 6 Vergleich der Echokardiographie Befunde ohne Dynamik ($\Delta\text{EROA} < 0,1 \text{ cm}^2$) und mit Dynamik ($\Delta\text{EROA} \geq 0,1 \text{ cm}^2$) in Ruhe.....	50
Tabelle 7 Korrelation von Echokardiographie Parametern mit der Veränderung der EROA. Variablen in Ruhe, unter Handgrip-Belastung und Differenz zwischen Ruhe und Handgrip-Belastung	55

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich an dieser Stelle meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. Maximilian Claus Spieker, dem Oberarzt des Elektrophysiologielabors, für seine ausgezeichnete Betreuung und seine begleitenden Anregungen und produktiven Gesprächen danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Westenfeld für die Unterstützung und Betreuung während des Verfassens meiner Dissertation und meinen Werdegang in der Kardiologie.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich auch Herrn Prof. Kelm, dem Chefarzt der Kardiologie und Angiologie Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf, meinen Dank äußern, da seine Unterstützung meine Arbeit geprägt hat. Nicht zuletzt möchte ich zudem Prof. Akyari für die Korrektur und das Lesen meiner Doktorarbeit danken.

Für die finanzielle Unterstützung möchte ich meinem Dank an Frau Susanne Bunnenberg von der Susanne-Bunnenberg-Herzstiftung und Frau Irene Schrader von der Gesellschaft von Freunden und Förderern der HHU Düsseldorf ausdrücken, die mich ebenfalls mit einem Promotionsstipendium finanziell unterstützt/entlastet haben.

Abschließend möchte ich meinen Eltern, Geschwistern, Großeltern und Freunden für ihre Geduld und Ermutigung während dieser Dissertation danken.