

Evaluation des echokardiographischen Parameters TAPSE/PASP als
Prognoseparameter für kardiales Remodeling und Mortalität bei ischämischen und
nicht-ischämischen Kardiomyopathien

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Haen, Saskia Marilies Martina Gabriela
aus München

Gießen 2026

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Justus-Liebig-Universität Medizinische Klinik I Kardiologie und Angiologie

Gutachter: Prof. Dr. Till Keller

Gutachter: Prof. Dr. Matthias Wolff

Tag der Disputation: 19.02.2026

Für Fiona, Sebastian und Mike

Inhalt

1. Einleitung	7
1.1. Cor - Das Herz	7
1.2. Einflüsse auf die Funktion des Herzens und ihre Auswirkungen	8
1.3. Remodeling – struktureller Umbau des Herzens.....	10
1.4. Erkrankungen des Herzens	13
1.4.1. Koronare Herzerkrankung (KHK)	14
1.4.2. Pathophysiologische Aspekte der Kardiomyopathien	16
1.4.3 Klinische Bedeutung der Kardiomyopathien	17
1.5. Bildgebende Verfahren in der Diagnostik und in der Verlaufsbeobachtung	19
1.5.1. Die Echokardiographie.....	19
1.5.1.1. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)	20
1.5.1.2. Pulmonal arterieller systolischer Druck (PASP)	21
1.5.2. TAPSE/PASP – ein neuer Prognoseparameter im klinischen Alltag?	22
1.5.3. Magnetresonanztomografie (MRT).....	23
1.6. Biomarker für die Herzfunktion	26
2. Fragestellung.....	28
3. Methodenteil	29
3.1. Studiendesign, Einschlusskriterien und Datenerhebung	29
3.2. Erfassung der Echokardiographiebefunde	30
3.3. Erfassung der MRT-Befunde	30
3.4. Statistische Auswertung	31
3.4.1 Verwendete Programme.....	31
3.4.2. Statistische Auswertung	31
3.4.3. Baselinetabellen – eine erste Übersicht	33

4. Ergebnisse	35
4.1. Aussagekraft des TAPSE/PASP-Quotienten in der BioCVI-Kohorte im Vergleich zu MRT-Parametern.....	35
4.1.1. BioCVI-Kohorte – Baselinetabelle	35
4.1.2 BioCVI – Baseline-Analyse der Strainparameter	43
4.1.3. Vergleich Korrelation TAPSE/PASP, PASP und TAPSE	44
4.1.4. Korrelationen mit Strain-Parametern	46
4.2. TAPSE/PASP in BioProspectiv als Prädiktor für Mortalität	46
4.2.1. BioProspectiv - Baselinetabellen.....	46
4.2.2. BioPropectiv – Multivariate Analyse	52
4.3. Zusammenfassung BioCVI und BioProspective.....	54
4.3.1. Cut Off	54
5. Diskussion	55
5.1. Diskussion wichtiger Studienergebnisse	55
5.2. TAPSE/PASP als Remodeling-Parameter.....	55
6. Einschränkungen.....	70
7. Schlussfolgerung.....	71
8. Zusammenfassung.....	72
8.1. Deutsch	72
8.2 Englisch.....	73
9. Abkürzungsverzeichnis.....	74
10. Darstellungs-, Abbildungs-, Tabellenverzeichnis	76
10.1. Tabellenverzeichnis	76
10.2. Abbildungsverzeichnis	76
11. Literaturverzeichnis/ Quellenangaben	78
12. Publikationsverzeichnis	85
13. Ehrenwörtliche Erklärung	86

14. Danksagung.....	87
----------------------------	-----------

1. Einleitung

1.1. Cor - Das Herz

Das Herz bildet die zentrale Pumpe für den Blutkreislauf im Körper des Menschen.¹ Es sorgt ein Leben lang dafür, dass jede Zelle mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt wird und die Abfallprodukte zu den Abbau- und Ausscheidungsorganen gelangen. Um dies zu erreichen, baut das Herz im Körperkreislauf einen Blutdruck von ca. 120 mmHg systolisch auf und schlägt mit einer Frequenz von ca. 80 Schlägen pro Minute. Dies bedeutet auf Dauer, dass das Herz eine große Leistung erbringt und ständig unter großer Belastung steht. Die Dauerbelastung kann sich aggravierend bei pathophysiologischen Veränderungen im Laufe des Lebens auswirken. Krankheiten, die hierbei entstehen können, haben auf Grund der zentralen Bedeutung des Herzens für den Körper oft schwerwiegende Folgen für die Lebenserwartung und die Lebensqualität des Patienten.

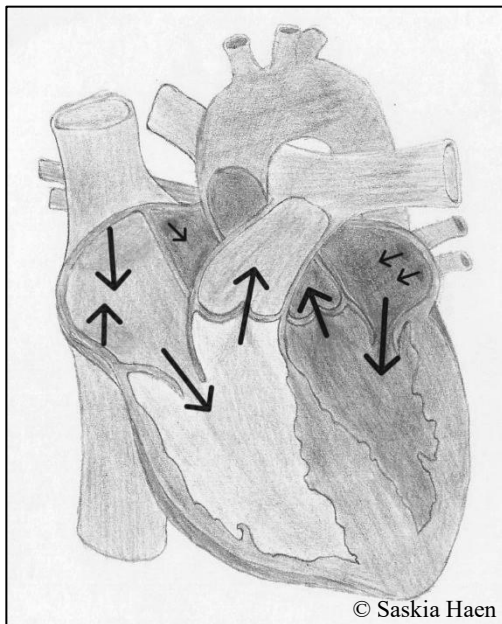


Abb. 1 Blutfluss durch das Herz: Venae cava superior und cava inferior → rechtes Atrium → rechter Ventrikel → Lungenkreislauf → Venae pulmonales → linkes Atrium → linker Ventrikel → Körperkreislauf

Der Aufbau des Herzens gliedert sich grob in ein rechtes und ein linkes Herz, welche jeweils aus einem Vorhof (Atrium) und einer Kammer (Ventrikel) besteht. Das Blut fließt aus dem Körperkreislauf ins rechte Atrium (RA), von dort in den rechten Ventrikel (RV) und anschließend in die Lunge.² Hier wird das Blut mit Sauerstoff angereichert und zum linken Atrium (LA) weitergeleitet. Von dort gelangt es in den linken Ventrikel (LV) und wird in den Körperkreislauf gepumpt.¹ (Vgl. Abb. 1) Die Trikuspidalklappe trennt den rechten Vorhof vom rechten Ventrikel und die Mitralklappe den linken Vorhof vom linken Ventrikel. Die Pulmonalklappe liegt zwischen rechtem

Ventrikel und Lungenkreislauf, die Aortenklappe zwischen linkem Ventrikel und Körperkreislauf. Alle Klappen liegen in einer Ebene – der sogenannten Ventilebene.³

¹ AMBOSS Aufbau des Herzens 04.05.2022 16:40 Uhr:

https://www.amboss.com/de/wissen/Aufbau_des_Herzens

² Agasthi, P.; Chao, C.-J.; et al. (2020): Comparison of echocardiographic parameters with cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of right ventricular function. Echocardiography, S. 1-11

³ Lüllmann-Rauch, R.; Asan, E.; et al. (2019): Taschenlehrbuch Histologie. 6. Auflage, S. 321 - 325

Der Herzmuskel besteht aus in verschiedenen Richtungen orientierten Muskelschichten. In der subendokardialen Zone verlaufen die Muskelfasern von der Basis zum Apex, während in der subepikardialen Zone die Muskelfasern in entgegengesetzter Richtung vom Apex zur Basis verlaufen. Die dazwischenliegende mittlere Schicht besteht aus ringförmig angeordneten Muskelfasern.⁴ Bei einem Herzschlag kontrahiert der Herzmuskel in der Systole also in verschiedene Richtungen. Durch die koordinierte Erregung wird erreicht, dass das Myokard seine maximale Schubkraft auf das Blut in Richtung der Klappen aufbringen kann und so ein ausreichendes Schlagvolumen mit ausreichend Kraft in den Kreislauf gepumpt werden kann. Da der RV vor allem Muskelfasern in Längsausrichtung besitzt, stellt im Gesunden bei der Kontraktion die longitudinale Verkürzung einen bedeutenden Anteil dar.⁴

Im Körperkreislauf herrschen deutlich höhere Drücke als im pulmonalen Kreislauf. Der linke Ventrikel muss somit gegen einen höheren Druck anpumpen, weswegen er eine deutlich stärkere/dickere Muskelwand als der RV besitzt.³ Dies bedeutet auch, dass er nicht so leicht dilatiert wie der rechte Ventrikel mit seiner dünneren Muskelwand.

Steigt der Druck im Lungenkreislauf an, so kann der RV dilatieren und dekompensieren.^{5,6} Dies stellt für den Körper ein großes Problem dar, da entgegen früherer Meinung der RV genauso wichtig für ein funktionierendes Herzkreislaufsystem ist wie der LV.^{7,8,9} Hieraus ergibt sich für die Therapie die Notwendigkeit bei herzkranken Patienten diesen genau beurteilen und einschätzen zu können.²

1.2. Einflüsse auf die Funktion des Herzens und ihre Auswirkungen

Das Herz als Hohlorgan hat, wie oben beschrieben, eine Wand aus hauptsächlich Muskelgewebe, welches von den Koronararterien versorgt wird. Die Hauptaufgabe des

⁴ Scatteia, A.; Baritussio, A.; et. al (2017): Strain imaging using cardiac magnetic resonance. Heart Failure Reviews 22, S. 465 - 476

⁵ Vonk Noordegraaf, A.; Chin, K.M.; et. al. (2019): Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: An update. European Respiratory Journal, 53, 1801900

⁶ van de Veerdonk, M.C.; Kind, T.; et. al. (2011): A. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. Journal of American College of Cardiology, 58, S. 2511–2519.

⁷ Saito, C.; Jujo, K.; et.al. (2022): Prognostic impact of right ventricular function affected by pulmonary hypertension in hospitalized heart failure patients. Journal of Cardiology 79, S. 376–384, online 2021 doi: 10.1016/j.jjcc.2021.10.008.

⁸ Kanagala, P.; Arnold, J.R.; et. al. (2021): Prevalence of right ventricular dysfunction and prognostic significance in heart failure with preserved ejection fraction. The International Journal of Cardiovascular Imaging 37, S. 255–266, online 2020 <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01953-y>

⁹ Bourantas, C.V.; Loh, H.P.; et al. (2011): Relationship between right ventricular volumes measured by cardiac magnetic resonance imaging and prognosis in patients with chronic heart failure. European Journal of Heart Failure, 2011, 13, S. 52–60

Herzens besteht darin ein Herzzeitvolumen (HZV) auszuwerfen, das die aktuellen Bedürfnisse des Körpers deckt. Für das Herzzeitvolumen gilt der folgende Zusammenhang:

$$\text{HZV} = \text{HF} \cdot \text{SV}^{10}$$

HF = Herzfrequenz

SV = Schlagvolumen

Die Anpassung an den aktuellen Bedarf im Körper (z.B. an einen erhöhten Blutdruck oder einen erhöhten Sauerstoffbedarf) kann über verschiedene Systeme erfolgen. Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt das Phänomen, dass bei erhöhter Vordehnung des Ventrikels eine stärkere Kontraktion abläuft (vgl. Abb. 2). Dies bedeutet für das Herz, dass bei erhöhtem Volumen im Ventrikel in der nächsten Systole ein größeres Schlagvolumen ausgeworfen werden kann. Die Kraftsteigerung (positive Inotropie) kommt durch eine geringere Aktin-Myosin-Überlappung zustande. Hierdurch wird eine stärkere Verkürzung bei der Kontraktion möglich.¹⁰

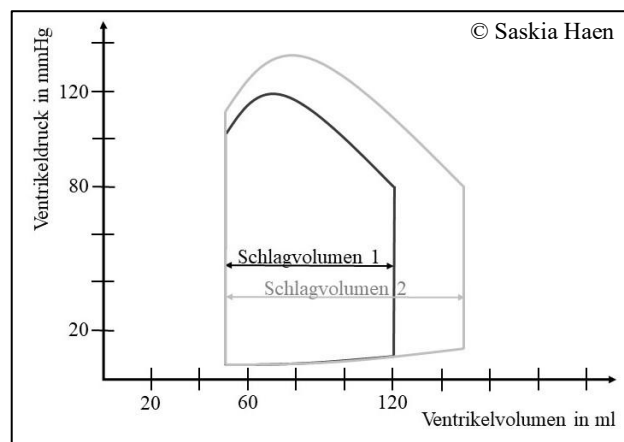


Abb. 2 Druck-Volumen-Diagramm: Frank-Starling-Mechanismus linker Ventrikel
Schwarz: normaler Herzschlag
Grau: Herzschlag bei erhöhter Aktin-Myosin-Dehnung

Auch durch die Aktivierung des Sympathikus kann über seinen Neurotransmitter Noradrenalin ebenfalls das HZV gesteigert werden. Hierbei wird die Dauer der Systole und der Diastole verkürzt. Da die Füllung des Ventrikels hauptsächlich im ersten Drittel der Diastole erfolgt, bleibt das Schlagvolumen gleich. Somit kann nach dem oben beschriebenen Zusammenhang das Herzzeitvolumen durch eine Erhöhung der Herzfrequenz und gleichbleibendem Schlagvolumen gesteigert werden.¹⁰

Bei höherer Belastung kann der Herzmuskel auch hypertrophieren. Das bedeutet, die einzelnen Herzmuskelzellen vergrößern sich. Dies wird durch eine erhöhte Wandspannung ausgelöst. Um die Wandspannung (K in N/m^2) zu berechnen, wird die Formel für einen kugelförmigen Hohlkörper verwendet.

¹⁰ Pape, H.-C.; Kurtz, A.; et. al. (2014): Physiologie. Thieme-Verlag 7. Auflage, S. 177-182

$$K = P_{tm} * (r/2d)^{10}$$

P_{tm} = transmuraler Druck

r = Innenradius

d = Wanddicke

Das Herz wird vereinfacht als kugelförmiger Hohlkörper betrachte. Aus dem Gesetz kann abgeleitet werden, dass eine konzentrische Hypertrophie, bei der nur die Wanddicke zunimmt, aber der Innenradius gleichbleibt, zu einer Abnahme der Wandspannung führt. Bei einer exzentrischen Hypertrophie gibt es einen Anfangsbereich, bei dem das Verhältnis von Innenradius und Wanddicke immer noch günstig ist und somit zu einer Abnahme der Wandspannung führt. Prinzipiell ist die Hypertrophie reversibel.¹⁰

Die rechtsventrikuläre Funktion ist abhängig von Vorlast, Kontraktilität und Nachlast.⁵ Auf Grund der im Vergleich zum LV dünneren Wanddicke, ist der RV durch den oben beschriebenen Zusammenhang anfälliger für Dilatationen besonders, wenn dies durch eine plötzlich gesteigerte Nachlast auftritt. Nichts destotrotz besitzt der RV eine gewisse Reservekapazität, um sich an einen langsam steigenden Druck durch eine sich langsam erhöhende Nachlast anzupassen.^{11,19,20} Beispielsweise zeigt er bei erhöhter Druckbelastung bei pulmonaler Hypertonie (PH) zunächst einer Steigerung der Elastizität und Dilatation des Ventrikels. In diesem Anfangsstadium funktioniert die rechtsventrikuläre-arterielle Kopplung und somit der Blutfluss im System noch, um ein ausreichendes Schlagvolumen in den Lungenkreislauf auswerfen zu können. Nimmt die Belastung jedoch zu, kommt es im weiteren Verlauf zu einer rechtsventrikulären-arteriellen Entkopplung und in der Folge zu einem reduzierten Schlagvolumen.^{5,12,13}

1.3. Remodeling – struktureller Umbau des Herzens

Die physiologischen und zellulären Vorgänge können sich auch im Rahmen eines physiologischen (z.B. Sport) oder pathologischen Geschehens verstetigen und zu einem permanenten pathologischen Umbau des Herzgewebes führen. In der Pathologie wird ein solcher struktureller Umbau eines Gewebes, als Reaktion auf erhöhte physiologische oder

¹¹ Venkatachalam, S.; Wu, G.; et.al. (2017): Echocardiographic assessment of the right ventricle in the current era: Application in clinical practice. Echocardiography 34. S. 1930-1947

¹² Amsallem, M.; Mercier, O.; et.al. (2018): Forgotten No More A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease. Journal of American College Cardiology: HEART FAILURE Vol 6 No 11. S. 891-903

¹³ Sanz, J.; Sánchez-Quintana, D.; et. al. (2019): Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle. Journal of American College Cardiology: Vol 73 No 12. S. 1463-1482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.076>

pathologische Belastungen, als Remodeling bezeichnet. Diese Belastungen können körperliche Anstrengung, Entzündungen oder Gewebeschäden sein. Dabei kommt es oft zu einem Funktionsverlust des Organs.

Physiologisches Remodeling am Herzen beschreibt die Anpassung des Herzens an vorübergehende Belastungen, beispielsweise im Zusammenhang mit Leistungssport. Durch Dilatation, Hypertrophie und Ruheherzfrequenzsenkung ist es dem Herz möglich, auch bei hoher sportlicher Belastung ein ausreichendes Herzzeitvolumen durch den Körper zu pumpen, um den Energie- und Sauerstoffbedarf der Muskeln zu decken. Nehmen die auslösenden Belastungen jedoch nicht ab oder kommt es zu einem Gewebeschaden, entwickeln sich krankhafte Veränderungen. Die Kardiomyozyten gehen entweder unter und werden durch Bindegewebe ersetzt oder so verändert, dass sie ihre Funktion nicht mehr ordnungsgemäß ausführen können (pathologisches Remodeling).¹⁴ In beiden Fällen kann das Herz nicht mehr ausreichend Herzzeitvolumen aufbringen, um den Körper zu versorgen.

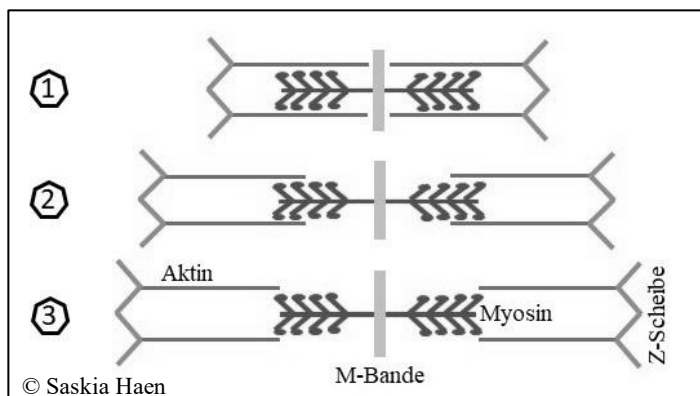


Abb. 3 Aktin und Myosinüberlappung: M-Bande: Verankerung der Myosinfilamente; Z-Scheibe: Begrenzung des Sarkomers

- 1.: Kontraktion
- 2.: suffiziente Aktin-Myosin-Überlappung
- 3.: insuffiziente Aktin-Myosin-Überlappung stattfinden.¹⁰

Kommt es bei dauerhaft erhöhten Volumina im Herzen zu einer so starken Dilatation, dass durch diese Vordehnung die Aktin- und Myosinfilamente nicht mehr oder nur noch unzureichend ineinandergreifen können (vgl. Abb. 3), kann keine suffiziente Verschiebung der Filamente und somit Verkürzung des Muskels mehr

Kommt es bei einer überschießenden Hypertrophie zu einem schlechten Verhältnis zwischen Innenradius und Wanddicke nimmt die Wandspannung zu. Da die Wandspannung jedoch der auslösende Reiz für eine Hypertrophie ist, hypertrophiert der Herzmuskel immer weiter. Die den Herzmuskel versorgenden Koronararterien bilden

¹⁴ García-Álvarez, A.; García-Lunar, I.; et al. (2015): Association of myocardial T1-mapping CMR with hemodynamics and RV performance in pulmonary hypertension. Journal of American College Cardiology Cardiovascular Imaging, 8, S. 76–82

aber nicht im gleichen Maße Kollateralen aus. Dadurch entsteht eine Unterversorgung des Myokards – ein sogenannter Sauerstoff-Mismatch (Myokardinfarkt Typ II).^{10,15} Auch unter diesen Bedingungen kann das Herz nicht mehr ausreichend Blut in den Körper pumpen.

Auf zellulärer Ebene spielen im Remodeling des Herzens vor allem die Fibroblasten eine Rolle. Wie in allen Geweben im Körper werden Fibroblasten bei einer Verletzung aktiviert und differenzieren sich.^{16,17} Im Herzen werden beispielsweise nach einem Myokardinfarkt die kardialen Fibroblasten durch proinflammatorische Proteine, vasoaktive Substanzen und Hormone aktiviert und differenzieren sich zu Myofibroblasten aus. Sie verändern ihre Funktion auch durch mechanische Dehnung, wie sie bei Zunahme der Wandspannung entstehen kann, oder sinkendem Sauerstoffgehalt.¹⁰ Die Myofibroblasten zeichnen sich dadurch aus, dass sie kontraktile Proteine besitzen und sich mehr bewegen, proliferieren und mehr Proteine sezernieren als undifferenzierte Fibroblasten. Unter den freigesetzten Substanzen befinden sich Metalloproteasen, Cytokine, vasoaktive Substanzen und Wachstumsfaktoren. Die Metalloproteasen bauen die extrazelluläre Matrix ab und die Myofibroblasten produzieren verstärkt Kollagen Typ I und III.^{10,17,18} So kommt es zu einem Umbau der geschädigten Region und es wird eine Narbe gebildet. Dies ist die gewünschte Funktion: ein Gewebedefekt wird schnell beseitigt. In viele Geweben gehen die Myofibroblasten nach der Heilung des Defekts in die Apoptose. Im Herzen passiert dies jedoch nicht.^{10,17} Dies ist einer der Gründe, warum es hier leichter zu einer überschießenden Funktion der Myofibroblasten kommen kann. Es kann zu einer Anhäufung von Kollagennetzen und als Folge daraus zu einer Fibrose im Herzen kommen.^{14,18} Bei einer Fibrose kommt es zum Funktionsverlust des Herzens¹⁸, da das spezialisierte Herzgewebe durch Bindegewebe ersetzt wird. Das Bindegewebe kann sich nicht wie das Myokard kontrahieren und somit kann das Herz kein ausreichendes Schlagvolumen auswerfen, um den Körper zu versorgen. In der Folge

¹⁵ Thygesen, K.; Alpert, J. S.; et al. (2019): Fourth universal definition of myokardialinfarktion (2018). European Heart Journal 40. S. 237-269

¹⁶ Porter, K. E.; Turner, N. A. (2009): Cardiac fibroblasts: At the heart of myokardial remodeling. Pharmacology & Therapeutics 123. S. 255 - 278

¹⁷ Tallquist, M. D.; Molkentin, J. D. (2017): Redefining the identity of cardiac fibroblasts. Nature Reviews Cardiology, 14, S. 484 - 491

¹⁸ Andersen, S.; Nielsen-Kudsk, J.E.; et. al. (2019): Right Ventricular Fibrosis. Circulation, 139, S. 269–285

davon kommt es zu Krankheitsbildern wie der Herzinsuffizienz und dem Heart-Failure-Ereignis.^{10,18}

Obwohl die zu Grunde liegenden Mechanismen ähnlich sind, zeigte sich jedoch ein unterschiedliches Remodeling des LV und der RV.^{18,19} So kommt es beispielsweise bei einer erhöhten Nachlast schneller zu einer stärkeren Hypertrophie oder reduzierten Kontraktilität des rechten Ventrikels als des Linken.²⁰ Dies könnte auf die unterschiedliche geometrische Form, die verschiedenen Wanddicken der Ventrikel und ungleichen Drücke in den beiden Kreisläufen zurückzuführen sein.^{21,22}

1.4. Erkrankungen des Herzens

Krankheiten des Herzens haben auf Grund seiner zentralen Funktion oft einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität und die Funktion der anderen Organe.^{5,23} Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in westlichen Ländern da.²⁴

Der Schweregrad nach Symptomatik einer Herzinsuffizienz wird in den NYHA-Stadien (New York Heart Association Classification - Stadien) dargestellt. Diese Einteilung wird auch zur Einschätzung der Morbidität des Patienten eingesetzt, obwohl sie sehr subjektiv sowohl aus Patienten- als auch aus Untersichersicht ist.

Die Klassifikation hat vier Stadien (vgl. Tabelle 1). Die Einteilung erfolgt anhand der vorhandenen Symptomatik in Ruhe und unter Belastung. In die Wertung fließen Symptome mit ein wie: Erschöpfung, erhöhte Herzfrequenz, Luftnot und Angina Pectoris.

<u>NYHA-Stadium</u>	<u>Definition</u>
NYHA-Stadium I	Dieses Stadium beschreibt einen Patienten, der keine Beschwerdesymptomatik in Ruhe oder unter Belastung hat. Pathologische

¹⁹ Drake, J.I.; Bogaard, H.J.; (2011): Molecular signature of a right heart failure program in chronic severe pulmonary hypertension. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 45, S. 1239–1247

²⁰ Frangogiannis, N.G. (2017): Fibroblasts and the extracellular matrix in right ventricular disease. Cardiovascular Research, 113, S. 1453–1464

²¹ Havlenova, T.; Skaroupkova, P.; et. al. (2021): Right versus left ventricular remodeling in heart failure due to chronic volume overload. Scientific reports nature portfolio. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96618-8>

²² Conti, V.; Migliorini, F.; et.al. (2021): Right heart exercise-training-adaptation and remodelling in endurance athletes. Scientific reports nature portfolio. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02028-1>

²³ Zornoff, L.A.; Skali, H.; et al. (2002): Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. Journal of American College of Cardiology, 39, S. 1450–1455

²⁴ Curley, D.; Lavin Plaza, B.; et al. (2018): Molecular imaging of cardiac remodelling after myokardial infarction. Basic Research in Cardiology, S. 1 - 18

Veränderungen lassen sich aber z.B. im EKG oder in der Herzechokardiographie nachweisen

NYHA-Stadium II	Das zweite Stadium beinhaltet Patienten mit keiner Beschwerdesymptomatik in Ruhe oder unter leichter Belastung. Bei stärkerer Belastung treten allerdings die oben beschriebenen Symptome auf.
NYHA-Stadium III	Im Dritten werden Patienten eingeordnet, die in Ruhe keine Symptome angeben, aber bereits bei geringer Belastung unter Luftnot oder einem der anderen Symptome leiden.
NYHA-Stadium IV	Bei Patienten im vierten Stadium treten die aufgeführten Symptome bereits in Ruhe auf. Unter Belastung verschlimmert sich die Symptomatik.

Tabelle 1 Einteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz in die Stadien der New York Heart Association (NYHA)²⁵

Viele Therapien oder Einschlusskriterien für Studien orientieren sich an der NYHA-Klassifikation.

1.4.1. Koronare Herzerkrankung (KHK)

Eine der häufigsten Herzkrankheiten ist die koronare Herzkrankheit (KHK). Sie entsteht durch chronische Entzündung in den Wänden der das Herzgewebe versorgenden Gefäße (Herzkranzgefäße, Koronararterien). Es kommt zur Ablagerung von Fett, welches von Makrophagen abgebaut wird. Diese wiederum transformieren sich zu Schaumzellen und lagern sich in der Gefäßwand ab. Es entstehen Plaques, die im Lauf der Zeit größer werden und das Lumen immer weiter einengen (vgl. Abb. 4). Dieser Vorgang wird als

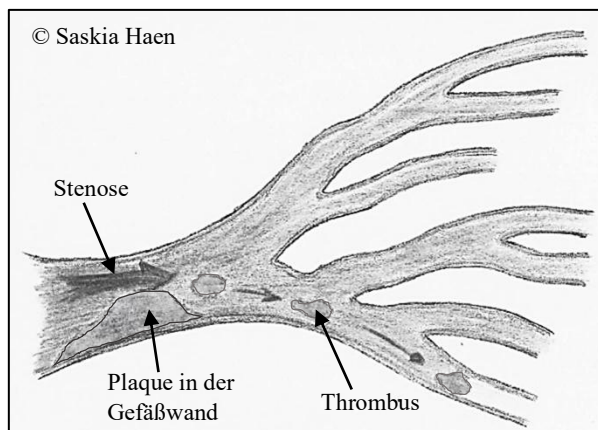


Abb. 4 Plaque in der Gefäßwand und Gefäßverschluss nach Ablösung eines Thrombusteilchens

Atherosklerose bezeichnet. Wird ein kritischer Durchmesser unterschritten, wird das hinter der Engstelle liegende Gewebe nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt. Ab einer Einengung von 50% des Lumens wird von einer signifikanten Koronarstenose gesprochen. Es kommt zu den typischen Symptomen wie Dyspnoe und Schmerzen in der Brust eventuell mit

Ausstrahlung in den linken Arm. Häufig kommt es auch zu einer Ruptur eines solchen Plaques. Die abgerissenen Teile werden im Gefäß weitergeschwemmt und verschließen nachfolgende, kleinere Gefäße (vgl. Abb. 4). In den davon betroffenen

²⁵ American Heart Association 19.03.2021 18:01 Uhr: <https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/classification>

Gewebeabschnitten kommt es ebenfalls zu einer Sauerstoffunterversorgung, welche die bereits beschriebenen Symptome auslöst.²⁴ In schweren Fällen stirbt das betroffene Gewebe ab (Myokardinfarkt). Durch dieses sich stetig verändernde Bild kann die Erkrankung in zwei große Kategorien eingeteilt werden. Treten die Symptome akut und plötzlich auf spricht man von einem ACS (acute coronary syndrome). Unter CCS (chronic coronary syndrom) wird die langsam progrediente Erkrankung mit über die Zeit aggravierender Symptomatik verstanden.^{26,27}

Bei der stabilen Angina Pectoris treten diese Symptome nur unter körperlicher Belastung oder auch psychischem Stress auf. Beruhigt sich der Patient, klingen die Beschwerden in der Regel schnell wieder ab. Bei einem kompletten bzw. nahezu kompletten Verschluss der Herzkranzgefäße kommt es ebenfalls zu einer Angina pectoris-Symptomatik. Diese verbessert sich jedoch nicht in Ruhe. Im Gegenteil besteht die Möglichkeit, dass es zu Herzrhythmusstörungen, Bewusstlosigkeit bis hin zum Herzstillstand mit Todesfolge kommen kann. Eine schnellstmögliche Rekanalisation mittels Herzkatheter und Stents oder einer Bypassoperation ist die Therapie der Wahl. Im weiteren Verlauf kann sich eine Narbe im Herzgewebe bilden, da beim Myokardinfarkt (MI, Herzinfarkt) Herzzellen abgestorben sind. Hier spielen sich die unter Abschnitt 1.2. beschriebenen zellulären Vorgänge ab. Je nach Lage und Ausdehnung der Narbe kann es zu unterschiedlichen Folgeerkrankungen des Herzens (z.B.: Herzinsuffizienz oder Klappenvitien) kommen, die Folgen eines pathologischen Remodelings darstellen.^{18,28,29,30}

Eine Nachsorge nach jedem Myokardinfarkt ist somit wichtig, damit diese Krankheiten frühzeitig entdeckt werden und behandelt werden können.³¹ Da das Remodeling per se erst einmal reversibel ist, kann bei einer Diagnosestellung zu einem frühen Zeitpunkt

²⁶ Collete, J.P.; Thiele, H.; et. al. (2021): 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 42, 1289_1367 doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

²⁷ Knuuti, J.; Wijns, W.; et. al. (2019): 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal 41, 407_477 doi:10.1093/eurheartj/ehz425

²⁸ Larose, E.; Ganz, P.; et. al. (2007): Right ventricular dysfunction assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts poor prognosis late after myocardial infarction. Journal of American College of Cardiology, 49, S. 855–862

²⁹ Schalla, S.; Jaarsma, C.; et. al. (2015): Right ventricular function in dilated cardiomyopathy and ischemic heart disease: Assessment with non-invasive imaging. Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation, 23, S. 232–240

³⁰ Sabe, M.A.; Sabe, S.A.; et. al. (2016): Predictors and Prognostic Significance of Right Ventricular Ejection Fraction in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. Circulation, 134, S. 656–665

³¹ Baenkler, H.-W.; Goldschmidt, H.; et al. (2015): Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme-Verlag 3. Auflage, S. 33 - 47

therapeutisch gegengesteuert werden und der weitere Fortschritt verhindert oder verlangsamt werden.

1.4.2. Pathophysiologische Aspekte der Kardiomyopathien

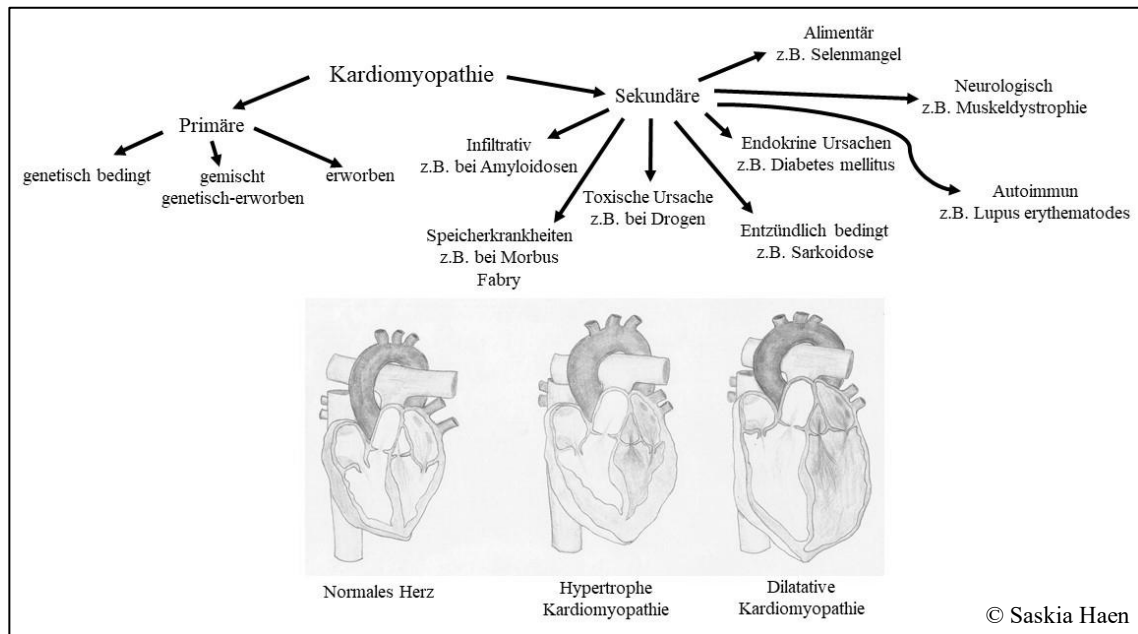


Abb. 5 Kardiomyopathie-Formen

Das Krankheitsbild der Kardiomyopathien ist sehr vielseitig (vgl. Abb. 5). Im Allgemeinen bezeichnet Kardiomyopathie eine Erkrankung des Herzmuskels, der eine mechanische oder eine elektrische Ursache zu Grunde liegt. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf eine Gruppe von Patienten, die entweder unter einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) oder einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM) leiden oder den Nachweis einer Ischämie im MRT haben.

Bei einer DCM liegt eine Erweiterung eines oder beider Ventrikel vor.^{32,33} Dabei wird die Ventrikelwand dünner, die Sarkomere werden in die Länge gezogen. Wird eine kritische Dehnung der Sarkomere überschritten, können Aktin- und Myosinfilamente nicht mehr ausreichend ineinandergreifen. Die Verkürzung des Sarkomers ist geringer und in Folge die des Ventrikels ebenfalls. Dieser Vorgang ist bereits unter dem Punkt 1.2. als einer der Auslöser für Remodeling beschrieben worden. Die Folge ist, dass der Ventrikel nicht mehr so viel Kraft aufbringen kann, um ein ausreichendes Schlagvolumen in den Kreislauf auszuwerfen. Es entstehen systolische Funktionsstörung des Herzens.²⁸ Bei

³² Baenkler, H.-W.; Goldschmidt, H.; et al. (2015): Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme-Verlag 3. Auflage, S. 86

³³ Gulati, A.; Ismail, T.F.; et al. (2013): The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 128, 1623–1633

einer systolischen Störung kann das Herz nicht genug Blut in den Körperkreislauf/Lungenkreislauf pumpen, um eine Versorgung aller Regionen zu gewährleisten. Geschieht dies beim linken Ventrikel, präsentiert sich der Patient vor allem mit Symptomen wie beispielsweise Schwäche, Synkopen, periphere Zyanose oder prärenalem Nierenversagen. Beim rechten Ventrikel sind Zyanosen oder Dyspnoe führende Symptome.³⁴

Es kann jedoch nicht nur zu einer systolischen Störung bei Kardiomyopathien kommen, sondern auch zu diastolischen Störungen. Dabei ist der Ventrikel nicht mehr in der Lage, das zugeleitete Blut vollständig aufzunehmen. Das restliche Blut staut sich in die Kreisläufe zurück. Dabei kann es bei einer Rechtsherzinsuffizienz beispielsweise zu einer Stauungsleber, Ödemen oder Pleuraergüssen kommen. All dies ist Ausdruck der erhöhten Wasseransammlung in den unterschiedlichen Geweben des Körpers.³⁴

Bei einer ICM handelt es sich um eine Unterform der DCM, bei der die Ursache für die Kardiomyopathie ein ischämisches Ereignis war. Bei der Ischämie sterben Myozyten ab. Es kommt zu den unter 1.2 beschriebenen Gewebeumbauvorgängen.¹⁸ In einer ischämischen Region kann sich die Erregung nicht mehr normal ausbreiten und das Narbengewebe kann sich nicht so gut kontrahieren wie das frühere Myokard.¹⁸ Daher schafft es der Ventrikel nicht mehr, sich synchron zu verkürzen. Das ausgeworfene Schlagvolumen ist infolgedessen geringer. Durch die verminderte Kontraktilität kann es auch zu einem verringerten Fassungsvermögen für das zurückgeleitete Blut kommen im Sinne einer systolischen Funktionsstörung. Dies führt zu den bei der DCM beschriebenen Folgen einer Herzinsuffizienz.³⁵

1.4.3 Klinische Bedeutung der Kardiomyopathien

Die Prognose eines Patienten bezüglich der Mortalität bei Herzinsuffizienz kann generell anhand der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF in %) abgeschätzt werden.^{30,33} Aktuell wird die Herzinsuffizienz nach der LVEF in drei Untergruppen eingeteilt: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF, LVEF $\geq$ 50%), Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF, LVEF 41-49%) und

³⁴ Baenkler, H.-W; Goldschmidt, H.; et al. (2015): Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme-Verlag 3. Auflage, S. 59 - 60

³⁵ American Heart Association 03.02.2021 15:38 Uhr: <https://www.heart.org/en/health-topics/cardiomyopathy/what-is-cardiomyopathy-in-adults/dilated-cardiomyopathy-dcm>

Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF, LVEF $\leq$ 40%).³⁶ Bei der genaueren Einschätzung von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz reicht die LVEF jedoch allein nicht aus.^{9,33} In den letzten Jahren wurden viele Studien in diesem Bereich durchgeführt.^{23,30} Hierbei zeigte sich, dass die rechtsventrikuläre Auswurf fraktion (RVEF in %) und rechtsventrikuläre Funktion eine Zusatzinformation bereitstellt, um Patienten mit mittlerer bis schwerer Herzinsuffizienz besser einschätzen zu können.^{18,28,30,33,37,38} Die RVEF hängt stark vom Druck im Lungenkreislauf ab (dem pulmonalarteriellen Druck, PAP), der vom rechten Ventrikel überwunden werden muss, um Blut in die Lungenstrombahnen zu pumpen.^{6,30} Nichtsdestotrotz gibt es oft Ausnahmen im klinischen Alltag. Patienten mit erhaltener RVEF und hohem PAP oder mit schlechter RVEF und normalem PAP kommen häufiger vor, als es die Korrelation vermuten lässt. Jedoch konnte gezeigt werden, dass Patienten, bei denen sowohl die RVEF niedrig und der PAP hoch war, ein deutlich schlechtere Prognose haben, als Patienten bei denen nur einer der Parameter pathologisch verändert ist.³⁷ Überraschenderweise konnte sogar gezeigt werden, dass die pathologische Veränderung nur eines der beiden Parameter nicht zu einem erhöhten Risiko führt, früher zu versterben oder eine Herztransplantation zu benötigen.³⁷ Das Risiko dieser Patienten war vergleichbar mit dem von Herzinsuffizienzpatienten, die sowohl eine normwertige RVEF und einen normalen PAP haben.³⁷ Spannenderweise zeigte sich auch, dass dieser Zusammenhang nicht nur mit der direkt im Rechtsherzkatheter gemessenen RVEF nachweisbar ist, sondern auch mit der in der Echokardiographie geschätzten RVEF.³⁷ Darüber hinaus konnte Gulati et.al. nachweisen, dass rechtsventrikuläre systolische Insuffizienz ein weiterer wichtiger Prädiktor für Morbidität bei DCM-Herzinsuffizienzpatienten ist. Eine Untersuchung der Funktion des rechten Ventrikels erbrachte in ihrer Studie wichtige krankheitsrelevante Zusatzinformationen.³³

Auch hier ist es wichtig den Verlauf der Erkrankung genau zu beobachten und gegeben falls eine Therapie einzuleiten oder zu verändern. Beispielsweise kann eine medikamentöse Therapie bei einer HFrEF mit Angiotensin-Converting-Enzym-

³⁶ McDonagh, T.; Metra, M.; et al. (2021): 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2021) 42, 3599_3726 doi:10.1093/eurheartj/ehab368

³⁷ Ghio, S.; Gavazzi, A.; et al. (2001): Independent and Additiv Prognostic Value of Right Ventricular Function and Pulmonary Arterial Pressure in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 37, S. 183 - 188

³⁸ Ghio, S.; Guazzi, M.; et al. (2017): Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 19, S. 873–87

Inhibitoren (ACE-I) oder einem Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI), Betablockern und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist (MRA) die Überlebensrate der Patienten verbessern und die Symptome sowie die Anzahl an Krankenhausaufenthalten durch eine dekompensierte Herzinsuffizienz reduzieren.³⁶ Dies kann wiederum mittels Echokardiographie einfach und unkompliziert beurteilt werden. Für die Einschätzung der Funktion des LV gibt es bereits etablierte Parameter. Zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion werden aktuell vor allem die Echokardiographie, die MRT-Diagnostik und der Rechtsherzkatheter eingesetzt.^{5,33,39,40,41}

1.5. Bildgebende Verfahren in der Diagnostik und in der Verlaufsbeobachtung

1.5.1. Die Echokardiographie

Eine einfach anzuwenden und häufig vorhandene bildgebende Untersuchungsmethode des Herzens ist die zweidimensionale (2D) Echokardiographie. Sie ist heute eine der wichtigsten Untersuchungsformen in der kardiovaskulären Medizin. Sie ermöglicht eine schnelle, nicht strahlenbelastende und flexible Untersuchung. Es gibt mobile Geräte, die eine Untersuchung überall ermöglichen zum Beispiel auch auf einer Intensivstation am Krankenbett. In der Notaufnahme können wichtige Hinweise auf Differenzialdiagnosen wie beispielsweise eine Lungenembolie oder ein Perikarderguss erhoben werden. Aber nicht nur in der Akutsituation im Krankenhaus ist die Echokardiographie ein wichtiges Instrument, sondern auch in der Langzeittherapie. Die Entwicklung einer Herzerkrankung kann dadurch unkompliziert kontrolliert werden.⁴²

Dieses bildgebende Verfahren ermöglicht dem geübten Untersucher nahezu fast alle Strukturen des Herzens zu beurteilen. Lange Zeit konzentrierte sich die Medizin auf das linke Herz. Als Antrieb für den Körperkreislauf erschien es wichtiger diesen Teil des

³⁹ Geva, T. (2014): Is MRI the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease?: MRI is the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease. *Circulation Cardiovascular Imaging*, 7, S. 190–197

⁴⁰ Haddad, F.; Hunt, S.; et. al. (2008): Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I Anatomy, Physiology, Aging, and Functional Assessment of the Right Ventricle. *Circulation* 117, S. 1436-1448 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576

⁴¹ Greyson, C.R. (2011): Evaluation of Right Ventricular Function. *Current Cardiology Reports* ,13. S. 194–202 DOI: 10.1007/s11886-011-0174-5

⁴² Flachskampf, F. A. (2017): Kursbuch Echokardiografie. Thieme-Verlag 6.Auflage, S. 18 - 21

Herzens funktionsfähig zu halten. In den vergangenen Jahren rückt in der Forschung und Therapie zunehmend das rechte Herz in den Fokus.^{5,9,23} Das komplexe Zusammenspiel des gesamten Herzens ist fundamental für die Funktion des menschlichen Körpers.

Bereits etablierte Echokardiographie-Parameter zur Beurteilung der Funktion und der zu erbringenden Leistung des rechten Herzens sind TAPSE und PASP. Eine Möglichkeit den Einfluss des RV auf die Prognose eines Patienten darzustellen, könnte der TAPSE/PASP-Quotient sein. Der prognostische Wert konnte bereits durch Tello et.al. bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie nachgewiesen werden.⁴³ Im Folgenden sollen die Echokardiographie Parameter genauer vorgestellt werden.

1.5.1.1. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)

In der Echokardiographie gibt es mehrere Parameter, um die Funktion des rechten Herzens zu beurteilen. Die apikobasale Verschiebung des Trikuspidalanulus (tricuspid annular plane systolic excursion = TAPSE) ist einer von diesen. TAPSE ist ein häufig verwendeter Parameter in verschiedenen Studien und in klinischen Guidelines.^{11,38} Er beschreibt die maximale Verkürzung der rechtsventrikulären Muskelfasern in Millimetern. Im Vierkammerblick wird ein M-Mode-Corsar durch den lateralen Trikuspidalanulus gelegt. Anschließend wird im M-Mode der Abstand zwischen der maximalen Exkursion des Trikuspidalanulus in der Enddiastole und der maximalen Exkursion in der Endsystole gemessen.^{2,44,45} Aktuell gilt ein Wert von >

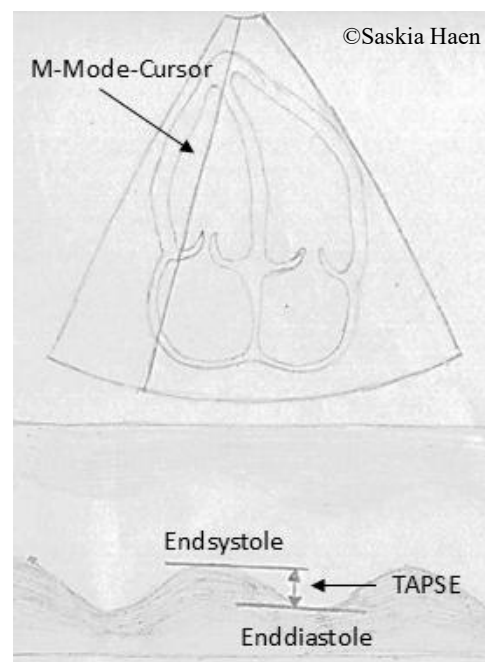


Abb. 6 Echokardiographische Bestimmung der TAPSE als maximale Verschiebung der Trikuspidalebene zwischen Endsystole und Enddiastole

⁴³ Tello, K.; Axmann, J.; et.al. (2018): Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. International Journal of Cardiology, 266, S. 229 – 235

⁴⁴ Rudski, L.G.; Lai, W.W.; et. al. (2010): Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography, 23, S. 685–713

⁴⁵ M. Guazzi, M.; Bandera, F.; et al. (2013): Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology, 305, S. 1373 - 1381

16mm als normwertig.^{44,46} In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass es eine Korrelation zwischen TAPSE und RVEF gibt.^{38,47,48} Obwohl diese nur mittelmäßig ist, ist die TAPSE ein guter Parameter zur Einschätzung der Rechtsherzfunktion im klinischen Alltag.³⁸ Sie ist auch bei schlechterer Bildqualität zu erheben und nicht extrem abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Die geringe Korrelation beruht wahrscheinlich auf der Tatsache, dass die Ejektionsfraktion des RV abhängig von der longitudinalen Verkürzung und der konzentrischen Verengung der rechten Ventrikelkammer ist. Die TAPSE hingegen bildet nur die longitudinale Verkürzung ab.²

Da die TAPSE die Kontraktilität des rechten Ventrikels anzeigt und es bei einem pathologischen Remodeling zu einer eingeschränkten Verkürzung des Ventrikelmyokards kommen kann¹³, nimmt die TAPSE bei fortgeschrittenem Remodeling ab.⁴⁹

1.5.1.2. Pulmonal arterieller systolischer Druck

Der systolische pulmonalarterielle Druck (PASP) entspricht dem Druck in den pulmonalen Strombahnen und muss vom rechten Ventrikel überwunden werden, damit Blut in den Lungenkreislauf ausgeworfen werden kann. In der Echokardiographie kann dieser über die vereinfachte Bernoulli-Gleichung aus der maximalen Regurgitationsgeschwindigkeit an der Trikuspidalklappe abgeschätzt werden.⁴⁴

$$v^2 \cdot 4 = \Delta P \quad 50,51$$

v = Geschwindigkeit

ΔP = Druckunterschied

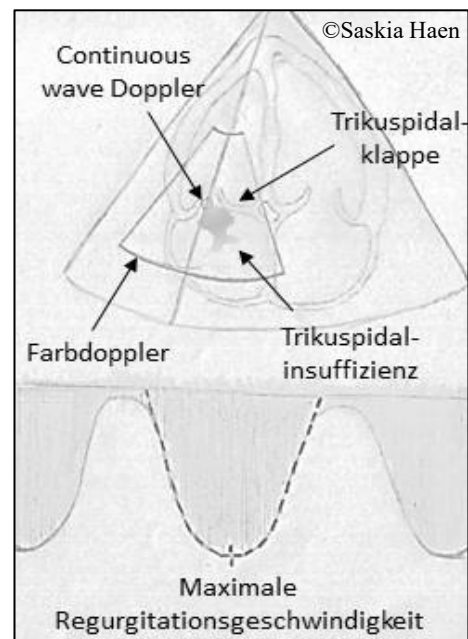


Abb. 7 Echokardiographische Bestimmung des PASP:

1. Messung der maximalen Regurgitationsgeschwindigkeit
2. Berechnung des pulmonal-arteriellen systolischen Drucks (PASP) nach der Formel $v^2 \cdot 4 = \Delta P + ZVD$ (zentraler Venendruck)

⁴⁶ Flachskampf, F. A. (2017): Kursbuch Echokardiografie. Thieme-Verlag 6.Auflage, S. 212

⁴⁷ Evaldsson, A. W.; Lindholm, A.; et.al. (2020): Right ventricular function parameters in pulmonary hypertension: echocardiography vs. cardiac magnetic resonance. BioMed Central Cardiovascular Disorders DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01548-4>

⁴⁸ Jorstig, S.; Waldenborg, M.; et. al. (2017): Right ventricular ejection fraction measurements using two-dimensional transthoracic echocardiography by applying an ellipsoid model. Cardiovascular Ultrasound DOI: 10.1186/s12947-017-0096-5

⁴⁹ Aloia, E.; Cameli, M.; et. al. (2016): TAPSE: An old but useful tool in different diseases. International Journal of Cardiology, 225, S. 177–183. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.009>

⁵⁰ Flachskampf, F. A. (2017): Kursbuch Echokardiografie. Thieme-Verlag 6.Auflage, S. 231

⁵¹ Echobasics 18.03.2021 22:03 Uhr: <https://www.echobasics.de/diastole.html>

Hieraus wird die Druckdifferenz zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof errechnet. Addiert man zu diesem Wert noch den zentralen Venendruck (ZVD) erhält man den Druck im rechten Ventrikel. Vorausgesetzt, dass keine strukturellen Veränderungen im rechten Ausflusstrakt oder eine Pulmonalklappenstenose vorliegen, die einen Einfluss auf den Druck haben können, kann dieser mit dem PASP gleichgesetzt werden.⁵⁰ Der zentrale Venendruck kann über die Kollapsibilität der Vena cava inferior bei Einatmung und deren Füllung abgeschätzt werden. Bei einem Durchmesser von ≤ 21 mm und einer $\geq 50\%$ Atemvariabilität der Vena cava inferior, kann ein ZVD = 3 mmHg angenommen werden. Misst die Vena cava inferior über 21 mm und die Atemvariabilität ist unter 50%, wird der ZVD auf 15 mmHg geschätzt. Können die Werte keinem der beiden dargestellten Gruppen zugeordnet werden, geht man von einem Druck von ca. 8 mmHg aus.⁴⁴ Aktuell wird ein PASP-Wert von ≤ 35 mmHg in Ruhe und ≤ 40 mmHg unter Belastung in der Echokardiographie als normwertig angesehen.⁵² Von pulmonaler Hypertonie wird gesprochen, wenn der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP) ≥ 25 mmHg liegt.^{47,53} In der folgenden Arbeit wurden alle PASP-Werte in Ruhe gemessen.

Ein wesentlicher Risikofaktor für RV-Remodeling ist eine gesteigerte Nachlast.^{9,23} Dies tritt beispielsweise bei der Erkrankung pulmonale Hypertonie auf. Bei dieser kommt es zu einem erhöhten Druck im Lungenkreislauf (unter anderem erhöhter PASP, erhöhter MPAP).^{54,13} Durch den erhöhten Druck im Lungenkreislauf muss das rechte Herz mehr Kraft aufbringen, um das gleiche Schlagvolumen in diesen auszuwerfen.

Da sowohl TAPSE als auch PASP Parameter abbilden, welche Einfluss auf den rechten Ventrikel haben, könnte der Quotient aus den beiden TAPSE/PASP ein einfach zu erhebender Prognoseparameter für Remodeling am rechten Herzen sein.

1.5.2. TAPSE/PASP – ein neuer Prognoseparameter im klinischen Alltag?

Beide Parameter haben bei pathologischen Werten für sich allein gesehen eine bereits fest im klinischen Alltag etablierte Relevanz. Sie gehen mit einer erhöhten Mortalität und einem schwereren Krankheitsverlauf statistisch gesehen einher.⁴⁴ Der Quotient aus

⁵² Echobasic 01.05.2021 14:24 Uhr: <https://www.echobasics.de/pa.html>

⁵³ Roller, C. F.; Wiedenroth, C.; et al. (2016): Native T1 mapping and extracellular volume fraction measurement for assessment of right ventricular insertion point and septal fibrosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Radiology, DOI 10.1007/s00330-016-4585-y, S. 1 - 12

⁵⁴ Ghio, S.; Temporelli, P.L.; et.al. (2013): Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. European Journal of Heart Failure, 15, S. 408–414. DOI: doi:10.1093/eurjhf/hfs208

beiden könnte eine noch höhere Trennschärfe haben, um Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko oder schwererem Krankheitsverlauf frühzeitig zu selektieren. Dies ist wiederum von klinischer Relevanz, da im Krankheitsverlauf nicht-invasive, überall verfügbare und kostengünstige Untersuchungsmethoden häufig zum Einsatz kommen. Für Herzinsuffizienzpatienten und Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH) konnte diese Vermutung bereits in Studien belegt werden.^{38,43,55} In der Studie mit PH-Patienten konnte zudem gezeigt werden, dass sowohl der Quotient aus der TAPSE und dem, in der Echokardiographie gemessenen, PASP-Wert, als auch der Quotient aus der TAPSE und dem, in einem Rechtsherzkatheter gemessenem PASP-Wert, eine ähnlich gute Vorhersagekraft der allgemeinen Mortalität in der untersuchten Kohorte hatten.⁴³ Dies ist ein Beleg dafür, dass der in der Echokardiographie geschätzte PASP-Wert eine hinreichend genaue Aussage über die tatsächlichen Druckverhältnisse in der pulmonalen Strombahn macht, um realistische Prognosen zu treffen.^{52,56} Ein niedriger Quotient ging mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für hämodynamische und funktionelle Einschränkungen des Herzens einher. Im Vergleich zu bereits bekannten und etablierten echokardiographischen Parametern, die eine Prognosefunktion bereits heute im klinischen Alltag haben wie zum Beispiel der Trikuspidalinsuffizienz und der Dilatation der rechten Herzkammern, konnte sogar ein Hinweis auf eine bessere Prognoseleistung des TAPSE/PASP-Quotienten gezeigt werden. Dies wurde auf bessere Abbildung des Füllungszustandes des pulmonalen Kreislaufes zurückgeführt. Der Quotient kombiniert die Aussage über die Längsverkürzung des rechten Ventrikels (TAPSE) mit der Funktion des rechten Ventrikels, den pulmonalarteriellen Druck aufzubauen.^{44,43}

1.5.3. Magnetresonanztomografie (MRT)

Die Magnetresonanztomografie gehört zu den Schnittbildgebungsverfahren und gilt mittlerweile als Standard in der Diagnostik und Verlaufskontrolle für Morphologie und Funktion der beiden Ventrikel.^{2,4,14,33,39} Die hochauflösende Darstellung von Weichteil-

⁵⁵ Tello, K.; Wan, J.; et al. (2019): 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. *Circulation Cardiovascular Imaging*, 12, e009047

⁵⁶ Greiner, S.; Jud, A.; et. al. (2014): Reliability of Noninvasive Assessment of Systolic Pulmonary Artery Pressure by Doppler Echocardiography Compared to Right Heart Catheterization: Analysis in a Large Patient Population. *Journal of the American Heart Association*, DOI: 10.1161/JAHA.114.001103, S. 1 - 8

gewebe ohne die Risiken einer Strahlenbelastung bringt ergänzende Informationen zu Morphologie und Funktion.^{33,39,57,58,59,60}

Die Bildentstehung beruht auf den Dipolen, die jeder Atomkern unseres Körpers um sich herum bildet. Bei dieser Untersuchungstechnik werden sich vor allem die Dipole der Wassermoleküle zu Nutze gemacht. Die Wassermoleküle verteilen sich unterschiedlich in den Geweben unseres Körpers. Durch ein äußeres sehr starkes Magnetfeld werden die Atomkerne in eine parallele oder antiparallele Position gezwungen (Längsmagnetisierung) und beginnen um ihre Position mit einer bestimmten Frequenz zu schwingen (Lamorfrequenz). Um das eigentliche Bild mit dem Computer errechnen zu können, ist es nötig die Atome aus ihrer Lage seitlich auszulenken (Quermagnetisierung). Dies wird durch Anlegen eines Hochfrequenzimpulses erreicht. Die Quermagnetisierung und das Synchronisieren der Präzession der Kerne wird als Resonanz bezeichnet. Schaltet man den Hochfrequenzimpuls ab, kehren alle Atome in ihre Ausgangslage zurück (Längsrelaxation) und entsenden dabei einen magnetischen Impuls, welcher aufgezeichnet wird. Aus diesen Impulsen wird in mehreren Wiederholungen das MRT-Bild erstellt. Um eine genaue Lokalisierung der Signale zu erreichen, werden die Hochfrequenzimpulse aus allen 3 Raumebenen gesendet. Diese können je nach Bedarf auch nur einen bestimmten Teil der Atome im Körper anregen.⁶¹

Ein wichtiger Parameter des MRT ist die T1-Zeit oder Spin-Gitter-Relaxationszeit. Diese misst die Zeit, die die Atome benötigen, um wieder in die Längsausrichtung zurückzukehren und dabei einen magnetischen Impuls abzugeben. Die Bilder im MRT können verschieden gewichtet werden. Konzentriert man sich auf die T1-Zeit sind Flüssigkeiten wie z.B. der Liquor dunkel, während fetthaltige Substanzen hell erscheinen. Hierbei ist die Time of repetition (TR), die Zeit bis zum nächsten Hochfrequenzimpuls, und die Time of echo (TE), die Zeit vom Aussenden des Hochfrequenzimpulses bis zur

⁵⁷ Swift, A.J.; Rajaram, S.; et.al. (2014): Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 7, S. 100–106

⁵⁸ Grothues, F.; Moon, J.C.; et. al. (2004): Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *American Heart Journal*, 147, S. 218–223

⁵⁹ Mooij, C.F.; de Wit, C.J.; et.al. (2008): Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 28, S. 67–73

⁶⁰ Swift, A.J.; Capener, D.; et al. (2017): Magnetic Resonance Imaging in the Prognostic Evaluation of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196, S. 228–239

⁶¹ Fischer, J. (2017): Endspurt Klinik Pathologie, Radiologie, Klinische Chemie. Thieme-Verlag 2. Auflage, S. 61 - 63

Registrierung des von den Atomen ausgesendeten Impulses. In der T1-Gewichtung kann auch ein Kontrastmittel gespritzt werden, um Strukturen genauer beurteilen zu können. Bei der T2-Gewichtung wird auf die T2-Zeit fokussiert. Hierbei sind fettreiche Gewebe dunkel und Flüssigkeiten hell. Die T2-Zeit stellt die Spin-Spin-Relaxationszeit dar und beschreibt die Zeit vom Abschalten des Hochfrequenzimpulses bis zur Desynchronisierung der Präzession der Atomkerne.⁴³

Durch die 3D-Darstellung können auf den Bildern die üblichen Größen und Volumina des Herzens abgemessen werden, sowie Blutfluss-Geschwindigkeiten, Drücke über den Klappen und Schlagvolumina berechnet werden.^{9,39,58,60} Aus den Volumina lässt sich ein Index berechnen, der angibt wie viel Milliliter des Volumens auf einen Quadratmeter Körperoberfläche kommen (LVEDVI, LVESVI, RVEDVI, RVESVI).⁶⁰ Ebenso wie das enddiastolische und das endsystolische Volumen lässt sich auch das Schlagvolumen im MRT messen (LVSV und RVSV). Analog zur Echokardiographie kann im MRT ebenfalls die Fläche der Vorhöfe gemessen werden (linkes Atrium (LA) Fläche und rechtes Atrium (RA) Fläche) außerdem kann die Herzfrequenz (HF) bestimmt werden.^{39,57,58}

Weitere wichtige Parameter sind die Strainparameter. Diese beschreiben den Grad der Verkürzung eines bestimmten Herzmuskelfaserabschnittes. Dabei wird als Ausgangspunkt die Länge in der Enddiastole gemessen und als Vergleichspunkt die Länge in der Endsystole. Die Differenz wird als Prozent der ursprünglichen (enddiastolischen) Länge angegeben. Longitudinal Strain bezeichnet die Verkürzung des Ventrikelmyokards von der Basis zum Apex hin. Die Werte sind negativ. Von Radial Strain wird gesprochen, wenn die Verkürzung vom äußeren Rand des Ventrikelmyokards hin zum Zentrum des Ventrikels betrachtet wird. Um wie viel wird die Ventrikelwand dünner? Diese Werte sind positiv. Der dritte Strainparameter beschreibt Verkürzung der zirkulär verlaufenden Muskelfasern des Myokardes. Dies wird in einem Bild der kurzen Achse berechnet und wird als Circumferential strain bezeichnet.⁴ Normwerte hängen von Alter, Geschlecht und verwendetem Gerät ab. Normalerweise sind Werte des Circumferential Strain über -17% und Werte des Longitudinal Strain über -20% pathologisch. Messungen, die sich auf das gesamte Myokard beziehen (z.B. Global circumferential strain), gelten als genauer als Messungen, die nur einen Teil betrachten. Bei Patienten mit DCM beispielsweise ist der Wert für Circumferential Strain meist weniger als ein Drittel des Wertes eines herzgesunden Probanden.⁴ Die Verkürzung der

Herzmuskelfasern ist essenziell für die Funktion des Herzens. Über die Strainparameter ist diese Funktion bildgebend durch eine nicht-invasive Methode darstellbar. Bei Remodeling kommt es unter anderem durch Fibrose und Dilatation, bei der eine kritische Sarkomerdehnung überschritten wird, zu einer eingeschränkten Verkürzung des Myokards.^{62,13} Dieser Teil des Remodelings ist somit durch die Strainparameter visualisierbar.

1.6. Biomarker für die Herzfunktion

Um die Funktion des Herzens abzuschätzen, haben sich in den letzten Jahren verschiedene im peripheren Blut bestimmbare Biomarker im klinischen Alltag etabliert. Einer davon ist das B-Type natriuretische Peptid bzw. das N-terminale-pro-B-Type-natriuretisches-Peptid (BNP/NTproBNP).⁶³ Es wird vor allem in den Ventrikel-

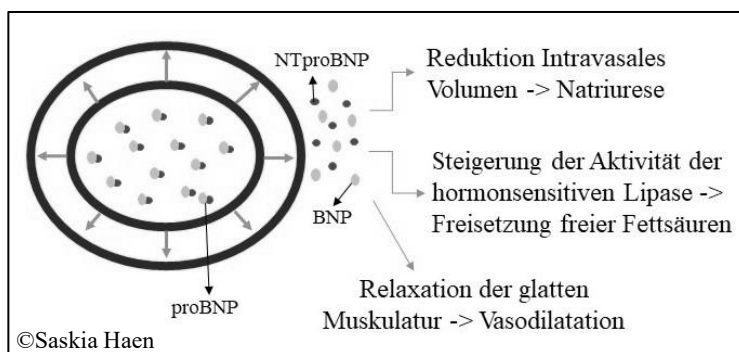


Abb. 8 Freisetzung des BNP (brain natriuretic peptide) und seines N-terminalen proBNP bei Dehnung des relaxierten Myozyten (innerer Kreis); äußerer Kreis = gedehnter Myozyt

Myozyten produziert und bei Dehnung dieser sezerniert (vgl. Abb. 8). Die Hautaufgabe von BNP ist die Reduzierung des intravasalen Volumens durch unter anderem gesteigerte Natrium-

ausscheidung und somit Wasserausscheidung in der Niere. NTproBNP ist der N-terminale Teil, der vom BNP-Vorläufermolekül proBNP abgespalten wird, um das aktive BNP freizusetzen. NTproBNP ist also im gleichen Mengenverhältnis vorhanden wie BNP. NTproBNP Spiegel bleiben von bestimmten in der Herzinsuffizienztherapie eingesetzten Medikamenten (z.B. Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI)) unbeeinflusst und haben deshalb in der Diagnostik und Therapieüberwachung der Herzinsuffizienz gewisse Vorteile. Damit ist auch schon das erste Haupteinsatzgebiet des NTproBNPs genannt. Neben der Einschätzung des Schweregrades der Herzinsuffizienz während der Therapie wird es auch in der Diagnostik verwendet, um zu entscheiden, ob eine z.B. pulmonal-bedingte Dyspnoe vorliegt oder eine kardial-bedingte. Die Höhe der Blutwerte

⁶² Van der Bruggen, C.E.E.; Tedford, R.J.; et. al. (2017): RV pressure overload: From hypertrophy to failure. Cardiovascular Research, 113, S. 1423–1432. DOI: 10.1093/cvr/cvx145

⁶³ Rain, S.; Handoko, M.L.; et al. (2023): Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation, 128, S. 2016–2025

sind von verschiedenen Faktoren abhängig, unter anderem vom Alter, Co-Morbiditäten wie eine Niereninsuffizienz oder der Messmethode.^{64,65}

In den letzten Jahren zeigte sich, dass NTproBNP verschiedene Aussagen über die Schwere einer kardialen Erkrankung treffen kann. So sind beispielsweise bei kardialer Ischämie die Werte erhöht und die Höhe korreliert mit dem Ausmaß der Ischämie.⁶⁴

Auch in den Algorithmus zur Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology hat der NTproBNP-Spiegel Einzug gefunden.³⁶ Bei klinischem Verdacht auf eine Herzinsuffizienz sollte zunächst der NTproBNP-Spiegel bestimmt werden. Zeigt sich dieser normwertig ist diese Diagnose sehr unwahrscheinlich, ist er jedoch pathologisch erhöht, sollten weitere Untersuchungsschritte wie beispielsweise eine Echokardiographie eingeleitet werden.⁶⁶

⁶⁴ Maries, L.; Manitiu, I. (2013): Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). Cardiovascular Journal of Africa, 24, S. 286 - 289

⁶⁵ Salah, K.; Stienen, S.; et.al. (2019): Prognosis and NTproBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. Heart DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314173, S. 1182 - 1189

⁶⁶ Frantz, S.; Anker, S.D.; et.al. (2021): ESC Pocket Guidelines Herzinsuffizienz. Börm Bruckmeier Verlag GmbH Grünewald, S. 9 - 10

2. Fragestellung

Gewebeumbauvorgänge (Remodeling), die am Herzen aufgrund von Krankheiten stattfinden, haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und das Überleben der Patienten. Sie werden bislang primär mittels MR tomographischer Bildgebung beurteilt, dessen Parameter aktuell der Goldstandard zur Einschätzung des Remodelings sind.^{2,14,33,39} Es ist wichtig, frühzeitig und einfach feststellen zu können, wie weit fortgeschritten das Remodeling bereits ist, um gegebenenfalls therapeutisch gegenzusteuern.^{33,60}

Die Echokardiographie gehört in der Kardiologie zu einem der wichtigsten Diagnosemittel, da sie ubiquitär, schnell verfügbar und risikoarm ist. Der rechte Ventrikel kann jedoch oft durch seinen komplexen Aufbau und seine dünne Wand nur ungenau beurteilt werden.^{9,23,39} Der valide erhebbare Echokardiographieparameter TAPSE/PASP-Quotient wurde bis jetzt noch nicht mit wichtigen MRT-Parameter bei Kardiomyopathie-Patienten verglichen.

In dieser Arbeit soll betrachtet werden:

- Ist der TAPSE/PASP-Quotient ein Vorhersagewert für rechtsventrikuläres und/oder linksventrikuläres Remodeling bei Kardiomyopathiepatienten?
- Lässt sich ein TAPSE/PASP Cut-off-Wert ableiten, anhand dessen eingeteilt werden kann, wie weit die Gewebeumbauvorgänge bereits messbar fortgeschritten sind?
- Ist es möglich, einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung des TAPSE/PASP-Quotienten und der Mortalität eines Patienten mit koronarer Herzerkrankung herzustellen und somit eine Aussage über die Schwere seiner Erkrankung zu treffen?

3. Methodenteil

3.1. Studiendesign, Einschlusskriterien und Datenerhebung

Die vorliegende Arbeit betrachtet je eine Kohorte aus zwei Studien des Biomarkerregisters (BioReg) des Franz-Grödel-Institutes (ein gemeinsames Institut der Kardiologie am Universitätsklinikum Gießen und der Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim, zur Erforschung von kardialen Erkrankungen). Alle Studienteilnehmer haben eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an einer der beiden Studien gegeben. Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen nach dem Aktenzeichen 199/15 und der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen mit dem Zeichen FF 43/2010 vor.

In BioCVI werden Patienten eingeschlossen, die 18 Jahre oder älter waren. Einziges Einschlusskriterium ist eine Cardio-MRT-Untersuchung aufgrund einer kardiologischen Verdachtsdiagnose. Seit 2016 werden hier Patienten aufgenommen, die in der Kerckhoff-Klinik behandelt werden. In der BioCVI-Datenbank sind alle MRT-Daten dokumentiert, die bei der Studieneinschluss-MRT-Untersuchung erhoben wurden. Des Weiteren werden anonymisiert neben den MRT-Befunden Blutproben, Laborparameter, ein klinischer Aufnahmebefund und Vorerkrankungen festgehalten. Einen Monat nach der Studienaufnahme und dem MRT-Termin werden alle Befunde des Patienten aus den letzten zwei Monaten anonymisiert in der Datenbank hinterlegt, die in der Patientenakte bis zu diesem Zeitpunkt gesammelt wurden. Ein Jahr nach Studienaufnahme werden die Befunde, um die Befunde des vergangenen Jahres ergänzt. Hierfür werden der Patient und sein Hausarzt in einem strukturierten Telefoninterview zu kardiovaskulären Symptomen und Krankenhausaufenthalten befragt. Die entsprechenden Arztbriefe werden wieder anonymisiert in der Datenbank hinterlegt. Aus der BioCVI-Kohorte schloss ich zunächst 408 Patienten ein, die entweder die Diagnose dilatative Kardiomyopathie (DCM), ischämische Kardiomyopathie (ICM) oder einen positiven Ischämienachweis im MRT hatten.

In BioProspectiv werden seit 2010 Patienten eingeschlossen, welche über 18 Jahre alt sind und sich auf Grund des Verdachts auf eine koronare Herzerkrankung oder zum Ausschluss eines Progresses einer solchen Krankheit einem Linksherzkatheter unterziehen mussten. Alle Patienten dieser Studie wurden in der Kerckhoff Klinik in Bad Nauheim oder der Medizinischen Klinik I Kardiologie und Angiologie der Universitätsklinik Gießen (UKGM) behandelt. Es wurden anonymisiert Blutproben

entnommen und für spätere Analysen aufbewahrt. Laborparameter, ein klinischer Aufnahmestatus, Vorerkrankungen und der Herzkatheterbefund bei Studieneinschluss dokumentiert. Bis heute werden die Patienten in einem Follow-Up nachverfolgt und die Krankheitsverläufe der Studienpatienten anonymisiert dokumentiert. Die festgehaltenen Endpunkte wurden in einer Konferenz von zwei Kardiologen nach den geltenden Guidelines der American-Heart-Association (Stand 2014) beurteilt. Im Durchschnitt wurde dieses Follow Up nach 7 Jahren und 2 Monaten durchgeführt. Aus der Prospective-Studie wählte ich eine Kohorte mit 615 Patienten aus, die in den Jahren bis 2020 in die Datenbank aufgenommen wurden. Alle diese Patienten hatten eine Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels kleiner als 45%. Die Mortalität in dieser Kohorte wurde durch eine Postabfrage am 08. Juli 2020 erhoben.

3.2. Erfassung der Echokardiographiefunde

Für beide Kohorten wurden aus der Krankengeschichte ein möglichst ausführlicher und nahe am Studieneinschlussdatum erstellter Echokardiographiefund herausgesucht. Alle eingeschlossenen Untersuchungen fanden in einem Zeitraum von max. 6 Monaten vor oder nach dem Studieneinschluss des Patienten statt. Dabei wurde bei mehreren Untersuchungen immer der Befund ausgewählt, der am nächsten zum Einschlussdatum erstellt wurde, es sei denn eine andere Untersuchung in diesem Zeitraum war ausführlicher durchgeführt worden. Da in dieser Arbeit der Quotient TAPSE/PASP genauer untersucht werden soll, wurde besonders dann ein anderer Befund in diesem Zeitraum ausgewählt, wenn in diesem eine PASP-Wert und TAPSE-Wert vorhanden war. Besonderes Augenmerk lag auf den PASP-Werten, da die Möglichkeit bestand den TAPSE-Wert nachzumessen.

Die Nachmessungen in beiden Kohorten wurden durch mich und Herrn Dr. med. Stanislav Keranov mittels einer TomTec-Postprocessing-Workstation durchgeführt.

Alle 2D-Echokardiographieuntersuchungen wurden mittels der gängigen Ultraschallgeräte (EPIQ 7, Philips Ultrasound Systems, Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, The Netherlands; E9 and S5, General Electric, Boston, MA, USA) in der klinischen Routine und nach den empfohlenen Guidelines durchgeführt.

3.3. Erfassung der MRT-Befunde

Die MRT-Bilder wurden mit einem 3 Teslar-Scanner-System (Magnetom Skyra, Siemens Healthware, Forchheim, Germany) nach einem festgelegten MRT-Protokoll

durchgeführt. Zuerst wurden Übersichtsaufnahmen des Thorax in axialer, coronarer und sagitaler Ausrichtung gefahren. Des Weiteren wurden CINE-Bildfolgen und eine Steady-state-free precession Abfolge (SSFP) erstellt. Alle Bildserien wurden sowohl im 2- und 3- als auch im 4 Kammerblick erhoben.

Der Cardiac Index (CI) wurden aus dem Schlagvolumen (SV), der Herzfrequenz (HF) und der Body Surface Area (BSA) nach folgender Formel berechnet:

$$CI = SV \cdot HF / BSA$$

All diese Parameter sind bereits in verschiedenen Studien als prognostische Untersuchungsvariablen zur Einschätzung des Remodelings im Herzen bei unterschiedlichen Erkrankungen validiert.^{14,67,68}

3.4. Statistische Auswertung

3.4.1 Verwendete Programme

Zur statistischen Auswertung der Daten und der Graphikerstellung wurden das Programm R-Studio (Version R i386 4.0.2. und R x64 4.0.2.; Stand 07. Juli 2020) verwendet. Weitere Graphiken wurden mit GraphPad Prism 5 (Version GraphPad Prism 5.03, Stand 11. Dezember 2020) erstellt.

3.4.2. Statistische Auswertung

Alle erhobenen Variablen wurden für eine erste Übersicht in einer Baselinetabelle zusammengestellt. Eine Baselinetabelle ist eine Auflistung aller in die Studie eingeflossenen Variablen. Sie gibt eine erste Übersicht über die analysierten Gruppen und zeigt Unterschiede zwischen diesen auf. Dafür wurde jede der Variablen zunächst in kontinuierliche und nicht kontinuierliche Variablen eingeteilt und mittels Shapiro-Wilk-Test geprüft, ob sie normalverteilt waren. Anschließend wurden normalverteilte kontinuierliche Variablen mit dem Student's t-Test, nicht-normalverteilte kontinuierliche Parameter mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und nicht kontinuierliche Variablen mit dem Exakt-Fisher-Test auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen überprüft. Für die BioCVI-Kohorte wurde zusätzlich mit dem Kruskal-Wallis-Test bei kontinuierlichen Variablen und bei nicht-kontinuierlichen Variablen mit einem erweiterten Fisher-Test ein Gesamt-p-Wert über alle drei Gruppen errechnet. Die

⁶⁷ Kochav, J.; Simprini, L.; et. al. (2015): Imaging of the Right Heart – CT and CMR. Echocardiography 32 Suppl 1, S. 53-68

⁶⁸ Valsangiacomo Buechel, E. R.; Mertens, L. L. (2012): Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging. European Heart Journal, 33(8), S. 949 - 960

Ergebnisse wurden als Median und Interquartilrange (IQR) bei nicht-normalverteilten bzw. als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung (SD) bei normalverteilten Parametern dargestellt.

Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde bei allen Tests in der Auswertung als statistisch signifikant festgelegt. Bei Werten von $\leq 0,001$ wurde von einem hochsignifikanten Ergebnis gesprochen.

Nachdem in der Baseline-Tabelle die Unterschiede zwischen den Gruppen herausgearbeitet wurden, wurden in der BioCVI-Kohorte die MRT-Parameter mit den stärksten Unterschieden mit den drei Werten TAPSE, PASP und TAPSE/PASP nach Spearman korreliert. Die Ergebnisse wurden anschließend miteinander verglichen.

In einer kleinen Subkohorte lagen in der BioCVI-Datenbank auch Strainparameter vor. Für 81 der 111 BioCVI-Patienten konnte ein LV-global longitudinal Strain-Wert gemessen werden. Bei 78 davon lag auch ein LV global radial und global circumferential Strain vor. Für das rechte Herz konnte bei 45 Patienten ein RV global radial Strain und ein RV global circumferential Strain erhoben werden, für 43 von diesen Patienten zusätzlich noch ein RV global longitudinal Strain-Wert. Diese Werte wurden ebenfalls mit TAPSE/PASP, TAPSE und PASP nach Spearman korreliert und die Ergebnisse anschließend verglichen.

In der BioProspectiv-Kohorte wurde nach Erstellung und Auswertung der Baselinetablelle drei logistische Modelle aufgestellt. Mit deren Hilfe sollte die unabhängige Vorhersagekraft des TAPSE/PASP-Quotienten bezüglich des Mortalitätsrisikos der Patienten überprüft werden. Ein Verzerrungseffekt (Konfundierungseffekt) kann durch eine multivariate Analyse entdeckt bzw. ausgeschlossen werden. In die drei logistischen Regressionen wurden die Parameter aufgenommen, die in der Baseline-Analyse die stärksten Unterschiede gezeigt haben. Um den Vorteil von TAPSE/PASP im Gegensatz zu den Einzelparametern TAPSE und PASP zu untersuchen, wurde jeweils ein Modell mit TAPSE/PASP, TAPSE und ein drittes mit PASP erstellt. Da die Mortalität stark durch das Alter beeinflusst wird, wurde das Alter ebenfalls in alle drei Modelle integriert.

Anschließend wurde mit Hilfe der OptimalCutPoint-Funktion aus R ein Cut-Off-Wert für TAPSE/PASP in Bezug auf die Mortalität in der BioProspectiv-Kohorte errechnet. Mit Hilfe der AUC wurde die Qualität der Aussagekraft des Parameters TAPSE/PASP unabhängig von der gewählten Probengröße überprüft.

3.4.3. Baselinetabellen – eine erste Übersicht

In einem ersten Schritt wurden für die 111 BioCVI und die 221 BioProspektivpatienten die TAPSE/PASP-Quotienten berechnet.

Anschließend wurde zur genaueren Beschreibung der Kohorte eine Baselinetabelle für die 111 Patienten der BioCVI-Kohorte erstellt. Diese Patienten wurden hierfür in drei Gruppen eingeteilt: „niedriger TAPSE/PASP“, „mittlerer TAPSE/PASP“ und „hoher TAPSE/PASP“-Wert. Die Gruppeneinteilung erfolgte nach den TAPSE/PASP-Tertilen:

- Niedriger TAPSE/PASP: $< 0,3784444$ mm/mmHg
- Mittlerer TAPSE/PASP: $\geq 0,3784444$ mm/mmHg und $\leq 0,6271429$ mm/mmHg
- Hoher TAPSE/PASP: $> 0,6271429$ mm/mmHg.

In der Gruppe „niedriger TAPSE/PASP“ befinden sich 37 Patienten. Die Subkohorte „mittlerer TAPSE/PASP“ umfasst 36 Patienten. Die verbleibenden 38 Patienten sind in der Gruppe „hoher TAPSE/PASP“.

Folgende Parameter wurden aus der BioCVI-Datenbank für die Erstellung der Baselinetabelle zusätzlich verwendet: Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI) und Body Surface

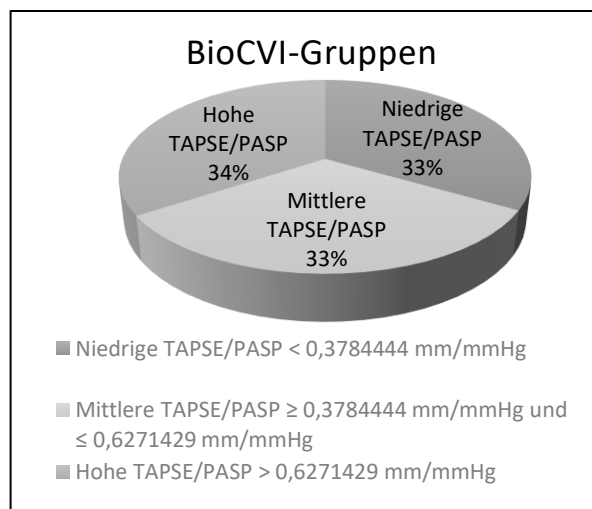


Abb. 9 Einteilung der Patienten der BioCVI-Kohorte in TAPSE/PASP-Tertile

Area (BSA), cardiovasculäre Risikofaktoren wie Arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus und Dyslipidämien sowie Vorerkrankungen wie koronare Herzerkrankungen (KHK), vorausgegangener Herzinfarkt, Herzkatheter-Interventionen, Bypass-Operationen, Vorhofflimmern und Schlaganfälle beziehungsweise transischämische Attacken (TIA). Außerdem wurden die NYHA-Stadien Einteilung, vorausgegangenen Synkopen und kardiale Dekompensationen in die Baselinetabelle miteinbezogen. Neben TAPSE, PASP und TAPSE/PASP flossen auch die Echokardiographieparameter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF), enddiastolischer Diameter des linken Ventrikels (LVEDd), die Größe des linken Vorhofs (LA), die Dicke des Septums (IVSd = Diameter des interventrikulären Septums) und der Hinterwand (LVPWd = Diameter der linksventrikulären Hinterwand), die Größe des rechten Ventrikels (RVEDd =

enddiastolischer Diameter des rechten Ventrikels) und der Schweregrad der häufigen Klappenvitien Aortenstenose und Mitralklappeninsuffizienz mit in die Baselinetabelle ein. Biomarker wie das N-terminale pro Brain-natriuretic-Peptide (NTproBNP), Kreatinkinase (CK) und glomerulärer Filtrationsrate (GFR) sind ebenfalls enthalten.

Da in dieser Kohorte die Aussagekraft des Quotienten TAPSE/PASP über strukturelle Veränderungen (Remodeling) des Herzens anhand der MRT-Parameter überprüft werden soll, wurden in der Baselinetabelle zusätzliche MRT-Parameter mitaufgenommen: LVEF und RVEF, sowie die enddiastolischen und endsystolischen Volumina der beiden Ventrikel (LVEDV und RVEDV) sowie deren Indexe. Des Weiteren wurden die Schlagvolumina des rechten und des linken Ventrikels (RVSV, LVSV), die im MRT gemessene Fläche des rechten und linken Atriums sowie die Herzfrequenz (HF) in Ruhe aufgenommen. In einer kleinen Subkohorte konnten auch neuerer Parameter wie die Strainparameter analysiert werden. Deshalb sind auch rechtsventrikulärer (RV) global radial Strain SAX, RV global circumferential Strain SAX, RV global longitudinal Strain SAX, LV global radial Strain SAX, LV global circumferential Strain SAX und LV global longitudinal Strain LAX enthalten.

Die BioProspectiv Kohorte wurde für die Auswertung in die zwei Gruppen „Verstorbene“ und „Überlebende“ eingeteilt. Auch für diese Kohorte wurde eine Baselinetabelle nach den oben beschriebenen Kriterien erstellt, in der die beiden Gruppen miteinander verglichen wurden. Dafür wurden die bereits für BioCVI vorgestellten Parameter aus Vorerkrankungen, Echokardiographieparametern, Biomarkern und Symptomen verwendet. In dieser Kohorte lag der Fokus auf den prognostischen Möglichkeiten des TAPSE/PASP- Quotienten bezogen auf die Mortalität und der Validierung des Cut-off-Wertes. Da die Kohorte mit 221 Patienten relativ klein war, wurden die Baseline-Analysen auch mit der gesamten Kohorte von 609 Patienten durchgeführt, um die Ergebnisse aus der Gruppe der 221 Patienten durch Tendenzen in der größeren Gruppe zu bestätigen.

4. Ergebnisse

4.1. Aussagekraft des TAPSE/PASP-Quotienten in der BioCVI-Kohorte im Vergleich zu MRT-Parametern

4.1.1. BioCVI-Kohorte – Baselinetabelle

Den 408 ursprünglich eingeschlossenen Patienten in dieser Gruppe konnte bei 310 ein Echokardiographiebefund zugeordnet werden. 91 davon hatten sowohl einen TAPSE- als auch einen PASP-Wert gemessen. Bei 20 weiteren Patienten, bei denen einen PASP-Wert mittels Echokardiographie erhoben worden war, wurde mit einer TomTec-Postprocessing-Workstation der TAPSE-Wert nachgemessen, sodass sich letztendlich in dieser Kohorte 111 Patienten mit einem echokardiographisch gemessenem TAPSE- und PASP- Wert für die Auswertung befanden.

	Verfügbare Daten	Alle n = 111	Niedrige TAPSE PASP n = 37	Mittlere TAPSE PASP n = 36	Hohe TAPSE PASP n = 38	p-Wert niedrig vs. mittel	p-Wert niedrig vs. hoch	p-Wert mittel vs. hoch	p-Wert über alle Gruppen
Alter, J, median (IQR)	111/111	69 (60-76)	70 (58 – 76)	69 (63 – 77)	67 (59 – 74)	0,860	0,587	0,375	0,686
Weiblich, n, (%)	111/111	32 (29)	10 (27)	10 (28)	12 (32)	1,000	0,801	0,802	0,899
BMI, kg/m ² , (mean ± SD)	110/111	27 ± 4	27 ± 4	28 ± 5	27 ± 4	0,208	0,514	0,543	0,460
BSA, m ² , (mean ± SD)	110/111	1,99±0,22	1,96 ± 0,22	2,03 ± 0,25	1,99 ± 0,18	0,200	0,481	0,453	0,505
Kardiovaskuläre Risikofaktoren									
Arterielle Hypertension, n, (%)	111/111	83 (76)	28 (70)	28 (82)	29 (76)	0,595	0,609	1,000	0,309
Diabetes mellitus, n, (%)	111/111	35 (32)	14 (38)	12 (35)	9 (24)	0,808	0,217	0,442	0,233
Insulinpflichtig, n, (%)	110/111	10 (9)	2 (5)	4 (11)	4 (11)	0,430	0,674	1,000	0,688
Dyslipidämie, n, (%)	109/111	59 (56)	21 (58)	22 (67)	16 (44)	0,813	0,251	0,112	0,188
Vorerkrankungen									
Chronische Lungenerkrankung, n, (%)	110/111	17 (16)	4 (11)	7 (20)	6 (16)	0,345	0,736	0,765	0,571
Koronare Herzerkrankung, n, (%)	111/111	67 (60)	23 (62)	21 (58)	23 (61)	0,813	1,000	1,000	0,970
Früherer Myokardinfarkt, n, (%)	110/111	37 (36)	12 (34)	10 (30)	15 (42)	0,800	0,632	0,332	0,431
Frühere perkutane Koronarintervention, n, (%)	111/111	41 (38)	15 (41)	11 (33)	15 (39)	0,465	1,000	0,472	0,261
Früherer Bypass, n, (%)	110/111	21 (19)	6 (17)	11 (31)	4 (11)	0,175	0,516	0,044	0,089
Vorhofflimmern, n, (%)	110/111	35 (32)	16 (44)	13 (37)	6 (16)	0,634	0,012	0,063	0,020
Früherer Schlaganfall, n, (%)	110/111	17 (16)	8 (22)	3 (9)	6 (16)	0,190	0,565	0,481	0,284
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n, (%)	110/111	10 (9)	5 (14)	3 (9)	2 (5)	0,711	0,262	0,670	0,415
Symptome									
NYHA ≥ 3, n, (%)	111/111	42 (49)	16 (53)	18 (58)	8 (33)	0,642	0,050	0,014	0,054
Synkope, n, (%)	110/111	8 (7)	2 (6)	4 (11)	2 (5)	0,430	1,000	0,424	0,656
Frühere kardiale Dekompensation, n, (%)	62/111	26 (55)	12 (60)	8 (62)	6 (43)	0,433	0,111	0,560	0,559
Echokardiographische Parameter									
LVEF, %, median (IQR)	106/111	35 (25 – 54)	28 (25 – 40)	35 (28 – 50)	50 (25 – 55)	0,060	< 0,001	0,021	0,001
LVEF < 35%, n, (%)	106/111	45 (42)	23 (62)	14 (41)	8 (23)	0,062	< 0,001	0,128	0,003
LVEDd, mm, median (IQR)	101/111	56 (51 – 61)	58 (52 – 64)	56 (50 – 61)	55 (48 – 60)	0,368	0,105	0,516	0,263
LA, mm, median (IQR)	98/111	43 (37 – 46)	44 (43 – 48)	42 (39 – 45)	40 (36 – 43)	0,064	0,001	0,147	0,004
IVSd, mm, median (IQR)	101/111	10 (9 – 12)	10 (9 – 12)	10 (9 – 11)	10 (9 – 12)	0,625	0,761	0,784	0,870

LVPWd, mm, median (IQR)	99/111	10 (9-12)	10 (10 – 12)	10 (8 – 11)	10 (9 – 11)	0,150	0,213	0,795	0,286
RVEDd, mm, median (IQR)	97/111	35 (32 – 40)	38 (34 – 44)	33 (30 – 38)	33 (30 – 37)	0,005	0,002	0,721	0,003
TAPSE, mm, mean ± SD	111/111	18 ± 5	14 ± 4	18 ± 3	22 ± 3	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
PASP, mmHg, median (IQR)	111/111	39 (30 – 46)	49 (42 – 55)	40 (34 – 45)	28 (25 – 33)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
TAPSE/PASP, mm/mmHg, median (IQR)	111/111	0,46 (0,34 – 0,66)	0,28 (0,22 – 0,34)	0,46 (0,42 – 0,53)	0,74 (0,66 – 0,81)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
AS ≥ II, n, (%)	88/111	3 (3)	3 (12)	0 (0)	0 (0)	0,240	0,115	1,000	0,024
MI ≥ II, n, (%)	107/111	17 (16)	9 (26)	6 (18)	2 (5)	0,564	0,025	0,147	0,047
Biomarker									
Kreatinin, mmol/L, median (IQR)	105/111	0,92 (0,77 – 1,26)	1,14 (0,86 – 1,44)	0,9 (0,79 – 1,27)	0,84 (0,7 – 1,02)	0,070	0,004	0,222	0,012
eGFR, ml/min, mean ± SD	105/111	79 ± 30	66 ± 31	80 ± 26	89 ± 29	0,055	0,002	0,146	0,013
NTproBNP, pg/ml, median (IQR)	91/111	1693 (551-4503)	5627 (2064-9173)	1961 (1012-3950)	528 (344-1277)	0,003	< 0,001	< 0,001	0,001
MRT-Parameter									
LVEF, %, median (IQR)	107/111	35 (24-50)	27 (20-38)	30 (24-50)	47 (31-59)	0,105	< 0,001	0,045	0,001
LVEF < 35%, n, (%)	107/111	52 (49)	22 (61)	19 (56)	11 (30)	0,640	0,011	0,058	0,037
RVEF, %, median (IQR)	101/111	40 (27-51)	32 (20-40)	44 (30-50)	50 (42-58)	0,008	< 0,001	0,026	< 0,001
RVEF < 45%, n, (%)	101/111	57 (56)	30 (83)	15 (50)	12 (34)	0,001	< 0,001	0,470	< 0,001
RV-SV, ml, median (IQR)	101/111	64 (49-79)	62 (47-78)	59 (49 -81)	68 (54-78)	0,872	0,414	0,631	0,724
LV-SV, ml, mean ± SD	101/111	76 ± 22	73 ± 24	74 ± 20	80 ± 22	0,803	0,218	0,297	0,462
LVESV, ml, median (IQR)	101/111	140 (89-229)	172 (120-262)	158 (90-235)	102 (74-150)	0,241	0,001	0,042	0,003
LVESVI, ml/m ² , median (IQR)	101/111	75 (47-113)	90 (65-131)	82 (46-111)	51 (36-75)	0,132	< 0,001	0,051	0,001
LVEDV, ml, median (IQR)	101/111	216 (168-343)	246 (186-343)	230 (162-328)	177 (162-221)	0,279	0,002	0,127	0,011
LVEDVI, ml/m ² , median (IQR)	101/111	108 (86-149)	130 (99-168)	114 (86-152)	92 (80-109)	0,122	0,001	0,110	0,004
RVEDV, ml, median (IQR)	101/111	158 (123-202)	192 (148-248)	170 (141-187)	141 (115-162)	0,125	< 0,001	0,023	0,001
RVEDVI, ml/m ² , median (IQR)	101/111	78 (70-99)	100 (76-127)	78 (71-95)	72 (60-80)	0,017	< 0,001	0,057	< 0,001
RVESV, ml, median (IQR)	101/111	94 (68-138)	128 (92-188)	98 (71-138)	70 (55-92)	0,016	< 0,001	0,007	< 0,001
RVESVI, ml/m ² , median (IQR)	101/111	47 (34-67)	66 (50-94)	48 (36-59)	34 (26-44)	0,003	< 0,001	0,005	< 0,001
LA-Fläche, m ² , mean ± SD	84/111	28 ± 8	31 ± 7	28 ± 9	26 ± 7	0,339	0,008	0,230	0,018
RA-Fläche, m ² , median (IQR)	85/111	26 (23-32)	29 (24-36)	25 (24-30)	25 (23-29)	0,271	0,035	0,400	0,103
LV-Masse, m ² , mean-SD	100/111	127 ± 45	144 ± 46	124 ± 41	111 ± 42	0,063	0,003	0,242	0,011
HF, l/min, median (IQR)	107/111	70 (64-80)	71 (65-86)	70 (65-83)	71 (60-76)	0,617	0,181	0,323	0,357
Cardiac Index, ml/(min*m ²), median (IQR)	101/111	2566 (2115-3167)	2668 (2071-3173)	2513 (2228-2793)	2572 (2097-3247)	0,622	0,727	0,476	0,744

Tabelle 2: Epidemiologische, klinische, echokardiographische und MRT-Daten der BioCVI-Patienten (Baselinetabelle der BioCVI-Kohorte)

Unter den 111 BioCVI Patienten waren insgesamt 32 Frauen, die sich wie folgt auf die drei Gruppen verteilen: 10 in der „niedriger TAPSE/PASP“, 10 in der „mittlerer TAPSE/PASP“ und 12 in der „hohen TAPSE/PASP“. Das Durchschnittsalter lag in allen Gruppen und der gesamten Kohorte bei 67 -70 Jahren. Der jüngste eingeschlossene Patient war 34 Jahre alt und der älteste 85 (vgl. Tabelle 2).

Die kardiovaskulären Risikofaktoren waren in der hier untersuchten BioCVI-Kohorte stark vertreten. Bei 76% aller Studienteilnehmern war eine arterielle Hypertonie

diagnostiziert und bei 56% lag eine Dyslipidämie vor. Die Verteilung der Hypertonie über die drei Gruppen niedriger, mittlerer und hoher TAPSE/PASP ist relativ gleichmäßig (70%/82%/76%). Bei der Dyslipidämie zeigt sich folgendes Bild: 58%/67%/44%. 32% litten unter einem Diabetes, 9% hatten einen insulinpflichtigen Diabetes Mellitus. Davon befanden sich 38% in der niedrigen TAPSE/PASP-Gruppe, 35% in der mittleren und 24% in der hohen Gruppe. Keiner dieser Parameter zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Arterielle Hypertonie: $p = 0,309$, Dyslipidämie: $p = 0,188$, Diabetes Mellitus: $p = 0,233$, Insulin: $p = 0,688$).

Bei den Vorerkrankungen fiel auf, dass sich die meisten Patienten, bei denen „Vorhofflimmern“ dokumentiert war, in der Gruppe „niedriger TAPSE/PASP“ befanden. Die Häufigkeit des Vorhofflimmerns nahm mit dem Anstieg des Quotienten über die beiden anderen Gruppen ab ($p = 0,02$). Zwischen den Gruppen „niedriger TAPSE/PASP“ (44%) und der Gruppe „hoher TAPSE/PASP“ (16%) lag der größte Unterschied, dieser konnte auch statistisch abgesichert werden mit einem $p = 0,012$.

Bei den weiteren Begleitdiagnosen zeigten sich zwischen den drei TAPSE/PASP-Gruppen kleinere Unterschiede bzw. die Gruppen waren relativ ausgeglichen, allerdings war bei keiner Diagnose dieser Unterschied statistisch signifikant abzusichern (vgl. Tabelle 2). Mit 76% war die Hypertonie der am häufigsten vertretene kardiovaskuläre Risikofaktor. Dieses Risiko verteilte sich allerdings gleichmäßig auf die drei Gruppen (70%/82%/76%). 60% in der gesamten Kohorte litten bei Studieneinschluss bereits an einer koronaren Herzerkrankung (KHK), was sie zu einem der häufigsten Krankheitsbilder bei dem untersuchten Patienten machte (62%/58%/61%). Mit nur 16% befanden sich insgesamt wenige Patienten mit einer pulmonalen arteriellen Hypertonie in der untersuchten Patientengruppe (11%/20%/16%). Auch ischämische Vorerkrankungen sind in der BioCVI-Kohorte vertreten: Ungefähr ein Drittel der Patienten (36% in der Gesamt-Kohorte) hatten schon einmal einen Herzinfarkt erlitten (34%/30%/42%), bei 19% wurde eine Bypass-OP durchgeführt (17%/31%/11%) und 38% mussten sich schon mindestens einmal vor Studieneinschluss einer percutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen (41%/33%/39%). Die gerade aufgezählten Unterschiede ließen sich allerdings nicht statistisch absichern, weder in der Gesamt-Statistik über alle Gruppen noch im Einzelvergleich der drei Gruppen. Einzige Ausnahme bildet die Bypass-OP. In der Gesamt-Statistik über alle drei Kohorten ist der p-Wert mit 0,089 knapp nicht statistisch signifikant, allerdings konnte der Unterschied zwischen der mittleren und der

hohen Gruppe statistisch abgesichert werden ($p = 0,044$). Erwähnenswert ist noch, dass von den 111 Patienten 16% bei Studieneinschluss bereits einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten und 9% eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) in ihrer Krankengeschichte hatten.

Beschwerden im Sinne eines NYHA Stadium III oder IV gaben 49% an. Hier zeigte sich auch ein Unterschied in den Gruppen. Während bei den Gruppen „niedriger TAPSE/PASP“ und „mittlerer TAPSE/PASP“ 53% bzw. 58% solch starke Beschwerden angaben, waren es in der Gruppe „hohen TAPSE/PASP“ nur 33% ($p = 0,054$). Damit ergab sich auch bei den Subkohorten ein statistisch abzusichernder Unterschied (Vergleich „mittlerer TAPSE/PASP“ mit „hoher TAPSE/PASP“ $p = 0,014$, zwischen niedriger und hoher Gruppe $p = 0,05$). Eine Synkope trat in der Vorgeschichte insgesamt nur bei 8 Patienten und somit in 7% der Fälle auf. Daten zu einer vorrangegangenen kardialen Dekompensation konnten nur in 62/111 Patienten erhoben werden. Unter diesen Patienten waren 55% mindestens einmal vor Studieneinschluss kardial dekompensiert. In der niedrigen und mittleren Gruppe waren 60% bzw. 62% bereits mindestens einmal dekompensiert in der „hohen TAPSE/PASP“-Gruppe waren es 43% (n.s.). Eine Aortenklappenstenose (AS) $\geq$ II oder eine Mitralinsuffizienz (MI) $\geq$ II wurde in der niedrigen TAPSE/PASP-Subkohorte häufiger diagnostiziert (AS: 12%, MI: 26%) als in den anderen beiden Gruppen. Höher gradige Aortenstenosen wurden überhaupt nur in der „niedrigen TAPSE/PASP“-Subkohorte nachgewiesen, in den beiden anderen Gruppen lagen bei den Patienten keine vor. Mitralinsuffizienzen $\geq$ II fanden sich in der mittleren Gruppe 18% und in der hohen Gruppe nur noch 5%. Hier ließ sich nur der Unterschied zwischen der niedrigen und der hohen Subkohorte statistisch signifikant sichern ($p = 0,025$).

Die Pumpleistung des Herzens in der Echokardiographie gemessen an der LVEF zeigte hochsignifikante Unterschiede (p über alle 3 Gruppen: 0,001, vgl. Abb. 10). Im

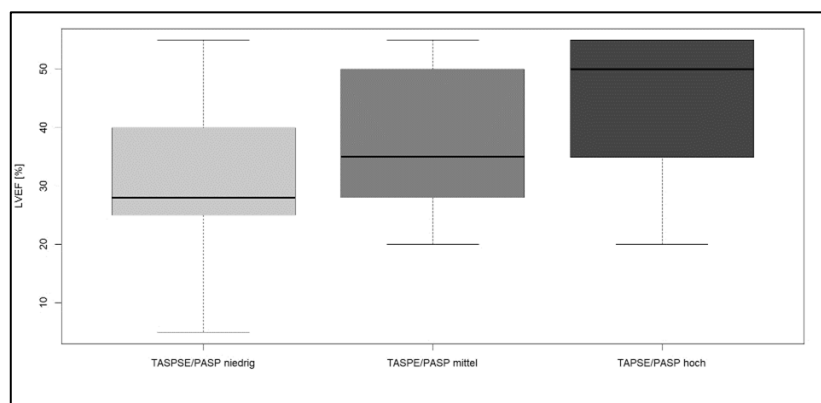


Abb. 10 Vergleich der Pumpleistung mittels LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) [in % des enddiastolischen Volumens] gemessen in der Echokardiographie

Mittel über alle Patienten lag die LVEF bei 35% des endsystolischen Volumens im linken Ventrikel (28%/35%/50%), zwischen mittlerer und „niedriger TAPSE/PASP“-Gruppe $p = 0,06$, zwischen niedriger und „hoher TAPSE/PASP“-Subkohorte $p < 0,001$ und zwischen mittlerer und hoher TAPSE/PASPE-Gruppe $p = 0,021$. Bei 62% der Patienten in der „niedrigen TAPSE/PASP“-Gruppe lag die LVEF sogar unter 35%. In der „mittleren TAPSE/PASP“-Gruppe waren es noch 41% und in der „hohen TAPS/PASP“- hatten noch 23% eine $LVEF < 35\%$. Der Unterschied zwischen der niedrigen und der „hohen TAPSE/PASP“-Gruppe ließ sich auch statistisch absichern. Hier ergab sich ein p-Wert von $< 0,001$. Die Unterschiede zwischen den anderen Gruppen ließen sich nicht absichern. Trotzdem war der p-Wert über alle drei Gruppen bei $p = 0,003$. (vgl. Tabelle 1). RVEDd zeigte ebenfalls Unterschiede zwischen den Gruppen, die statistisch gesichert werden konnten (Gesamt- $p = 0,003$, zwischen der niedrigen und der „hohen TAPSE/PASP“-Gruppe $p = 0,002$, zwischen der niedrigen und der mittleren Gruppe $p = 0,005$, zwischen dem mittleren und dem hohen TAPSE/PASP-Tertil $p = 0,721$). Sowohl die „mittlere TAPSE/PASP“- als auch die „hohe TAPSE/PASP“-Gruppe hatten einen median von 33 mm. Auch die IQR überlappen sich nahezu vollständig (30 mm – 38 mm/ 30 mm – 37 mm). Die Gruppe mit den niedrigen TAPSE/PASP-Werten hatte deutlich weitere rechte Ventrikel (RVEDd median 38 mm) als die anderen beiden Gruppen. Unter den Echokardiographieparametern zeigten TAPSE/PASP, TAPSE und PASP den stärksten Zusammenhang. Alle Gesamt-p-Werte und Einzel-p-Werte waren hoch signifikant mit $p = 0,001$. Der TAPSE/PASP median lag in der gesamten Kohorte bei 0,46 mm/mmHg (0,28 mm/mmHg / 0,46 mm/mmHg / 0,74 mm/mmHg). Der Mittelwert der TAPSE lag bei den 111 Patienten der BioCVI-Kohorte bei 18 ± 5 mm (14 ± 4 mm/ 18 ± 3 mm [normwertig]/ 22 ± 3 mm [ebenfalls normwertig]). Der PASP-Wert lag im Median bei 39 mmHg [d.h. über der oberen Normwertgrenze von ≤ 35 mmHg in Ruhe] (49 mmHg/40 mmHg/28 mmHg [normwertig])

Die übrigen untersuchten echokardiographischen Parameter zeigten keinen Zusammenhang (vgl. Tabelle 1).

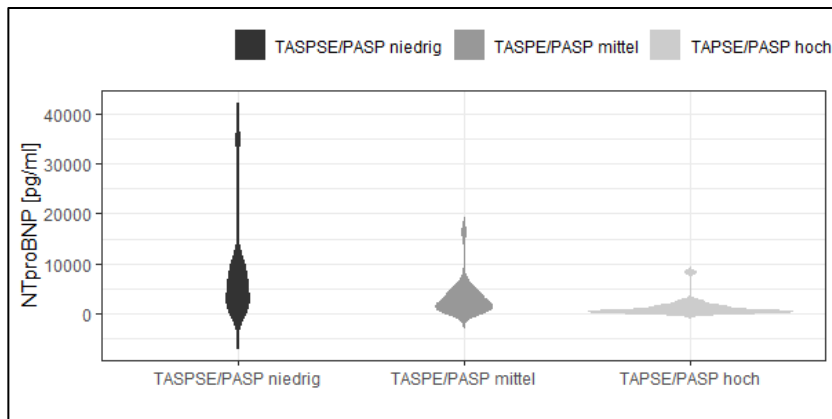


Abb. 11 Verteilung der NTproBNP-Werte auf die TAPSE/PASP-Tertile (BioCVI)

Bei den Biomarkern zeigten sich NTproBNP als der stärkste Parameter. Hier lagen für 91/111 Patienten ein Wert vor. Mit einem Median von 5672 pg/ml hatten die

Patienten in der Gruppe „niedriger TAPSE/PASP“ einen deutlich höheren NTproBNP-Wert als die Patienten in der mittleren (1961 pg/ml) und hohen Gruppe (528 pg/ml). Dies konnte auch statistisch abgesichert werden mit einem Gesamt-p-Wert von $< 0,001$ (vgl. Abb.11). In den Einzelgruppen waren „mittlerer TAPSE/PASP“ gegen „hoher TAPSE/PASP“ und „niedriger TAPSE/PASP“ gegen „hoher TAPSE/PASP“ ebenfalls hochsignifikant mit einem p-Wert von $< 0,001$. Mit $p = 0,003$ war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen „niedriger TAPSE/PASP“ und „mittlerer TAPSE/PASP“ zwar etwas schwächer als zwischen den anderen Gruppen, dennoch zeigte sich auch hier ein statistisch gut abzusichernder Unterschied. Kreatinin ($p = 0,012$) und eGFR ($p = 0,013$) waren ebenfalls statistisch signifikant. Hier zeigte sich im Einzelvergleich jedoch, dass bei Kreatinin nur der Vergleich „niedriger TAPSE/PASP“ gegen „hoher TAPSE/PASP“ (0,84 mmol/L) statistisch signifikant ($p = 0,004$) war, aber „niedriger TAPSE/PASP“ (Median 1,14 mmol/L) gegen „mittlerer TAPSE/PASP“ (0,9 mmol/L) und „mittlerer TAPSE/PASP“ gegen „hoher TAPSE/PASP“ ($p = 0,07/p = 0,222$) nicht (vgl. Tabelle 1). Bei der eGFR zeigte sich ebenfalls nur der Gruppenvergleich von „niedriger TAPSE/PASP“ (Mean 66ml/min) und hoher „TAPSE/PASP“ (Mean 89 ml/min) einen statistisch abzusichernden Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,002$). Mit $p = 0,055$ ist der Vergleich der niedrigen mit der mittleren Gruppe (Mean 80 ml/min) ganz knapp nicht statistisch signifikant.

Die MRT-Parametern, die das rechte Herz beurteilen lassen (RVEF, RVESV, RVESVI, RVEDV und RVEDVI), zeigten zwischen den drei TAPSE/PASP Gruppen deutliche Unterschiede. Bis auf den RVEDV-Unterschied zwischen niedriger (192 ml) und „mittlerer TAPSE/PASP“-Gruppe (170 ml) und der RVEDVI Unterschied zwischen mittlerer (78 ml/m²) und hoher (72 ml/m²) TAPSE/PASP Gruppe konnten alle Unterschiede zwischen den Subkohorten statistisch signifikant (RVEDV: $p = 0,125$; RVEDVI: $p < 0,057$) gesichert werden (vgl. Tabelle 1). Die deutlichsten Unterschiede zeigten sich immer beim Vergleich der Gruppen „niedriger TAPSE/PASP“ mit „hoher TAPSE/PASP“, diese konnten sogar allesamt hoch signifikant ($p < 0,001$) abgesichert

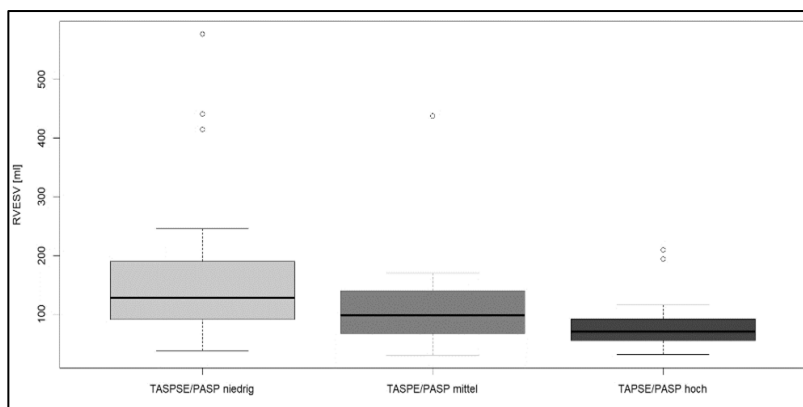


Abb. 12 Vergleich RVESV (rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen) [ml] (gemessen im MRT) zwischen den TAPSE/PASP-Tertilen

werden. Beispielhaft sei hier auf RVESV hingewiesen (vgl. Abb.12). Hier hatten die Patienten in der „niedrigen TAPSE/PASP“-Gruppe einen Median von 128 ml, die mittlere Gruppe 98 ml und die hohe „TAPSE/PASP“-Gruppe 70 ml. Mit sinkendem TAPSE/PASP-Quotienten nahm also die Dilatation des rechten Ventrikels endsystolisch zu. Über alle Gruppen konnten diese Unterschiede in den RVESV-Werten mit einem p -Wert von $< 0,001$ abgesichert werden (Einzelgruppenvergleich $p = 0,016 / < 0,001 / = 0,007$).

Die Unterschiede beim RV-Schlagvolumen (RVSV) (62 ml/59 ml/68 ml; p -Gesamt = 0,724) und bei der Fläche des rechten Atriums (RA-Fläche) (29 cm²/25 cm²/ 25 cm²; p -Gesamt = 0,103) ließen sich in der Gesamt-Statistik nicht sichern. Lediglich zwischen der niedrigen und der hohen TAPS/PASP-Gruppe war ein Unterschied der RA-Fläche statistisch knapp signifikant ($p = 0,035$) abzusichern.

Die Parameter, die das linke Herz beschreiben (LVEF, LVESV, LVESVI, LVEDV, LVEDVI und die LA-Fläche), zeigten Unterschiede zwischen den Gruppen. Mit sinkendem TAPSE/PASP-Quotienten verschlechterten sich die MRT-Parameter (Zunahme der Volumina, Erniedrigung der LVEF). In der Gesamtstatistik ließen sich diese Unterschiede auch absichern. Jedoch konnten häufig bei den Linksherz-Parametern nur die Unterschiede zwischen der niedrigen und der „hohen TAPSE/PASP“-Gruppe

statistisch abgesichert werden. Während die Unterschiede zwischen der „niedrigen TAPSE/PASP“ und der „mittleren TAPSE/PASP“-Gruppe allesamt nicht gesichert werden konnten (vgl. Tabelle 1).

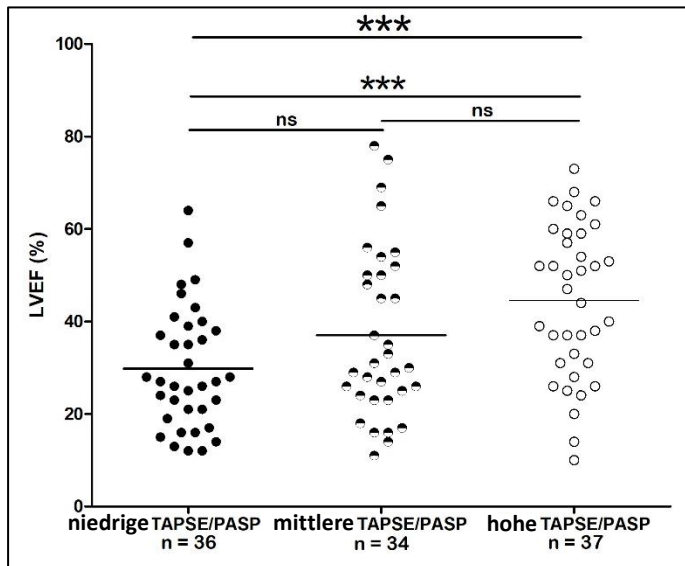


Abb. 13 Vergleich der LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion in % des enddiastolischen Volumens, gemessen im MRT) über die TAPSE/PASP-Tertile

In der MRT-Messung der LVEF beispielsweise (vgl. Abb. 13) lag die durchschnittlich in der gesamten Kohorte gemessene LVEF bei 35% des enddiastolischen Volumens des LV (27%/30%/47%, Gesamtstatistik $p = 0,001$, zwischen der „niedrigen TAPSE/PASP“- und der „hohen TAPSE/PASP“-Gruppe $p < 0,001$). Die Unterschiede im endsystolischen Volumen

(LVESV) ließ sich zwischen den drei Gruppen „niedriger TAPSE/PASP“ (172 ml), „mittlerer TAPSE/PASP“ (158 ml) und „hoher TAPSE/PASP“ (102 ml) gesamtstatistisch signifikant sichern ($p = 0,003$). Überraschenderweise konnten im Gegensatz zur RA-Fläche die Unterschiede zwischen den drei Gruppen bei der Fläche des linken Atriums ($31 \text{ cm}^2/28 \text{ cm}^2/26 \text{ cm}^2$) statistisch signifikant gesichert werden ($p = 0,018$).

Die Unterschiede im Schlagvolumen (73 ml/74 ml/80 ml) des LV zwischen den TAPSE/PASP-Gruppen konnten wie beim RVSV ebenfalls statistisch nicht gesichert werden (p -Gesamt = 0,462) (vgl. Tabelle 1).

Als weitere Parameter wurden noch der Cardiac Index (Unterschiede über alle Gruppen $p = 0,744$, Einzelgruppenunterschiede $p = 0,622/0,727/0,476$), LV-Masse (Unterschiede über alle Gruppen $p = 0,011$, Einzelgruppenunterschiede $p = 0,063/0,003/0,242$) und die Herzfrequenz in Ruhe (HF) (Unterschiede über alle Gruppen $p = 0,357$, Einzelgruppenunterschiede $p = 0,617/0,181/0,323$) untersucht. Die Herzfrequenzen waren in allen Gruppen gleich (Median 71/min; 70/min; 71/min). Wohingegen sich die LV-Massen der Patienten deutlicher unterschieden (144g/124g/111g).

4.1.2 BioCVI – Baseline-Analyse der Strainparameter

Für eine kleine Untergruppe von Patienten waren Strainparameter in der Datenbank dokumentiert. Bei allen Parametern waren die p-Werte über alle Gruppen statistisch signifikant (vgl. Tabelle 3), die drei für das linke Herz sogar hoch signifikant. Für das rechte Herz zeigten sich zwischen allen Gruppen ein Unterschied für alle drei Strainparameter. Dieser war jedoch zwischen der „niedrigen TAPSE/PASP“- und der „mittleren TAPSE/PASP“-Gruppe nicht statistisch signifikant. Für RV global radial Strain wurde in der niedrigen Gruppe beispielsweise eine Verkürzung um 12% der enddiastolischen Breite des Myokards im Mittel gemessen. Der Unterschied zur mittleren Gruppe ist mit einem Mean von 15% gering ($p = 0,385$). Der Vergleich zur „hohen TAPSE/PASP“-Gruppe mit einem Mean von 24% zeigt allerdings sowohl zur „niedrigen TAPSE/PASP“-Gruppe ($p = 0,001$) als auch zur „mittleren TAPSE/PASP“-Gruppe ($p = 0,035$) einen statistisch abzusichernden Unterschied.

Alle drei Strainparameter für den linken Ventrikel zeigen keinen Unterschied zwischen der niedrigen und der „mittleren TAPSE/PASP“-Gruppe (z.B. LV global radial Strain: Median 13%/13%). Umso deutlicher sind die Unterschiede im Vergleich zur hohen Gruppe. Hier lag der Median der LV global radial Strain-Werte beispielsweise einer

	Verfügbare Daten	Alle n = 111	Niedrige TAPSE PASP n = 37	Mittlere TAPSE PASP n = 36	Hohe TAPSE PASP n = 38	p-Wert niedrig vs. mittel	p-Wert niedrig vs. hoch	p-Wert mittel vs. Hoch	p-Wert über alle Gruppen
RV global radial Strain, %, mean $\pm$ SD	45/111	17 $\pm$ 10	12 $\pm$ 7	15 $\pm$ 11	24 $\pm$ 9	0,385	0,001	0,035	0,003
RV global circumferential Strain, %, mean $\pm$ SD	45/111	-11 $\pm$ 6	-9 $\pm$ 5	-10 $\pm$ 7	-15 $\pm$ 5	0,872	0,003	0,037	0,011
RV global longitudinal Strain, %, mean $\pm$ SD	43/111	-20 $\pm$ 7	-17 $\pm$ 7	-18 $\pm$ 7	-25 $\pm$ 4	0,613	< 0,001	0,003	0,001
LV global radial Strain, %, mean $\pm$ SD	78/111	17 (11 – 31)	13 (8 – 20)	13 (10 – 28)	32 (19 – 39)	0,227	< 0,001	0,003	< 0,001
LV global circumferential strain, %, mean $\pm$ SD	78/111	-11 (-17 – (-8))	-9 (-12 – (-6))	-9 (-16 – (-7))	-18 (-21 – (-12))	0,307	< 0,001	0,004	< 0,001
LV global longitudinal Strain, %, mean $\pm$ SD	81/111	-10 (-15 – (-7))	-8 (-11 – (-5))	-8 (-14 – (-7))	-14 (-19 – (-10))	0,259	< 0,001	0,007	< 0,001

Tabelle 3: Strain-Parameter aus der Baselinetabelle der BioCVI-Kohorte

Verkürzung um 32% der enddiastolischen links ventrikulären Wand vor. Diese Unterschiede ließen sich auch statistisch absichern (niedrig vs. hoch: $p < 0,001$; mittel vs. hoch: $p = 0,003$). Bei allen drei Strainparametern war der Unterschied zwischen der niedrigen Gruppe und der hohen Gruppe am stärksten und konnte hochsignifikant abgesichert werden. (vgl. Tabelle 2)

4.1.3. Vergleich Korrelation TAPSE/PASP, PASP und TAPSE

In der Baseline-Analyse zeigten sich Unterschiede zwischen den drei Gruppen „niedriger TAPSE/PASP“, „mittlerer TAPSE/PASP“ und „hoher TAPSE/PASP“, die einen Zusammenhang zwischen dem Parameter TAPSE/PASP und den verschiedenen MRT-Parametern vermuten lassen. Dieser Zusammenhang bestätigte sich in der Korrelationsanalyse.

In Tabelle 3 sind die Korrelationen der Parameter TAPSE, PASP und TAPSE/PASP mit den oben genannten MRT-Parametern und Biomarkern dargestellt. Allgemein lässt sich beobachten, dass TAPSE fast bei jedem Parameter die schlechteste Korrelation aufweist (vgl. Tabelle 4) und dass die Parameter des linken Herzens tendenziell stärker mit PASP korrelieren. TAPSE/PASP hat die stärksten Korrelationen von den drei untersuchten Parametern mit den Rechtsherz-Variablen. Bis auf zwei Variablen sind bei TAPSE/PASP und bei PASP im Gegensatz zu TAPSE alle Korrelationen statistisch abgesichert und haben somit einen p-Wert $< 0,05$.

Als einziger Parameter zeigt der Cardiac Index zur TAPSE die stärkste Korrelation ($r = 0,073$) im Vergleich zu PASP und TAPSE/PASP. Die beste Korrelation mit einem r von $0,404^{***}$ liegt zwischen TAPSE und NTproBNP vor. RVEF ($r = 0,382^{***}$), RVEDVI ($r = -0,316^{**}$), LVESVI ($r = -0,316^{**}$), RVESV ($r = -0,354^{***}$) und RVESVI ($r = -0,398^{***}$) sind weitere Parameter, bei denen ein Zusammenhang angedeutet wird. Die übrigen Variablen haben einen r -Wert zwischen $< 0,3$ und $> -0,3$ und haben oft keinen p-Wert $< 0,05$.

	TAPSE/PASP		TAPSE		PASP	
	p-Wert	Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert	Korrelation
LVEF	$< 0,001$	0,328	0,030	0,210	$< 0,001$	- 0,216
RVEF	$< 0,001$	0,455	$< 0,001$	0,382	0,001	- 0,321
LVEDV	0,019	- 0,234	0,882	- 0,015	$< 0,001$	0,353
LVEDVI	0,005	- 0,277	0,810	- 0,024	$< 0,001$	0,409
RVEDV	$< 0,001$	- 0,348	0,008	- 0,261	0,004	0,286
RVEDVI	$< 0,001$	- 0,427	0,001	- 0,316	$< 0,001$	0,352
LVESV	0,005	- 0,278	0,357	- 0,093	$< 0,001$	0,391
LVESVI	0,002	- 0,309	0,001	- 0,316	$< 0,001$	0,352
RVESV	$< 0,001$	- 0,474	$< 0,001$	- 0,354	$< 0,001$	0,377
RVESVI	$< 0,001$	- 0,528	$< 0,001$	- 0,398	$< 0,001$	0,417
LA MRT	0,002	- 0,326	0,093	- 0,184	0,001	0,345
RA MRT	0,082	- 0,190	0,156	- 0,155	0,171	0,150
Cardiac Index	0,900	0,013	0,467	0,073	0,492	0,069
GFR	0,002	0,301	0,024	0,220	0,018	- 0,231
NTproBNP	$< 0,001$	- 0,653	$< 0,001$	- 0,404	$< 0,001$	0,594

Tabelle 4 Korrelation TAPSE/PASP, TAPSE, PASP zu verschiedenen MRT-Parametern und Biomarkern

Bei PASP sind alle Korrelationen bis auf die des Cardiac Index ($r = 0,069$) statistisch abgesichert (vgl. Tabelle 4). Der beste Zusammenhang lag auch hier in der Korrelation mit NTproBNP ($r = 0,594^{***}$). Wie oben bereits erwähnt korreliert PASP im Vergleich zu TAPSE und TAPSE/PASP am stärksten mit den linksventrikulären Parametern. In den Linksherzdaten gibt es den größten Zusammenhang zwischen PASP und LVEDVI mit einem r -Wert von $0,409^{***}$. Auch bei den anderen linksventrikulären Variablen wie beispielsweise LVEDV ($r = 0,353^{***}$) und LVESV ($r = 0,391^{***}$) zeigen sich die im Vergleich zu TAPSE und TAPSE/PASP die höchsten r -Werte. Einzige Ausnahme bildet die LVEF ($r = -0,316^{***}$). Sie korreliert schwächer mit PASP als mit TAPSE/PASP. Auch zu einigen rechtsventrikulären Parametern zeigte sich ein Zusammenhang, wenn auch schwächer als zu TAPSE/PASP. Beispielsweise konnte für RVESVI ein Korrelationskoeffizient von $0,417^{***}$ bestimmt werden. RVEF ($r = -0,321^{***}$) korrelierte mit PASP deutlich schlechter als mit TAPSE/PASP und sogar schlechter als mit TAPSE. Damit ist die RVEF der einzige von allen untersuchten Parametern, zu dem PASP die schlechteste Korrelation von allen drei Parametern hat. (vgl. Tabelle 3) Der r -Wert für den Cardiac Index hat im Vergleich zu TAPSE/PASP mit $r = 0,069$ einen höheren Wert, aber er ist niedriger als der r -Wert für TAPSE und Cardiac Index.

TAPSE/PASP zeigte im Vergleich der Korrelationen zu den rechtsventrikulären Parametern und den beiden Biomarkern NTproBNP und GFR ($r = 0,301^*$) die stärksten Korrelationen. Der größte nachgewiesene Zusammenhang lag bei TAPSE/PASP mit NTproBNP ($r = -0,653^{***}$) vor. Dieser r -Wert ist noch einmal höher als er bei PASP und TASE gewesen war. Unter den RV-Parametern zeigte TAPSE/PASP gute Korrelationen mit RVESVI ($r = -0,528^{***}$), RVESV ($r = -0,474^{***}$), RVEF ($r = 0,455^{***}$), RVEDVI ($r = -0,427^*$) und RVEDV ($r = -0,348^*$). Bis auf die diastolischen Werte waren diese auch alle hochsignifikant abgesichert. Überraschenderweise hatte TAPSE/PASP auch die stärkste Korrelation von den drei verglichenen Echokardiographie-Parametern mit der im MRT gemessenen LVEF ($r = 0,328$). Mit LVESVI ($r = 0,309^*$) und LA-Fläche ($r = -0,326^*$) zeigte TAPSE/PASP ebenfalls einen Zusammenhang zu weiteren Parametern, die das linke Herz beschreiben. Im Vergleich zu TAPSE und PASP zeigte der Quotient aus den beiden die schwächste Korrelation zu LVESVI und dem Cardiac Index ($r = 0,013$) (vgl. Tabelle 3). Jede der Korrelationen zwischen TAPSE/PASP und den MRT-Parametern konnte statistisch abgesichert werden. Einzige Ausnahme bilden die Fläche des rechten Atriums und der Cardiac Index. Die Fläche des rechten Atriums (RA) ($r = -$

0,190) hatte bei generell schlechten r-Werten noch mit TAPSE/PASP den besten Zusammenhang.

4.1.4. Korrelationen mit Strain-Parametern

	TAPSE/PASP		TAPSE		PASP	
	p-Wert	Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert	Korrelation
RV global longitudinal Strain	< 0,001	- 0,561	0,004	- 0,429	0,039	0,315
RV global radial Strain	< 0,001	0,547	0,029	0,326	0,002	- 0,449
RV global circumferential Strain	0,002	- 0,458	0,070	- 0,273	0,011	0,374
LV global longitudinal Strain	< 0,001	- 0,396	0,015	- 0,269	< 0,001	0,369
LV global radial Strain	< 0,001	0,446	0,007	0,305	< 0,001	- 0,405
LV global circumferential Strain	< 0,001	- 0,430	0,011	- 0,287	< 0,001	0,397

Tabelle 5 Korrelation TAPSE/PASP, TAPSE, PASP ~ Strainparameter

Alle Strainparameter wurden ebenfalls mit den drei Echokardiographieparametern TAPSE, PASP und TAPSE/PASP korreliert (vgl. Tabelle 5) und anschließend die Ergebnisse verglichen. Hierbei waren alle Korrelationskoeffizienten für TAPSE/PASP und PASP statistisch abgesichert. Bei TAPSE ist nur die Korrelation zu RV global circumferential Strain mit einem p-Wert von 0,070 knapp nicht statistisch abgesichert. Alle übrigen erfüllen auch hier die Voraussetzung $p < 0,05$. Für alle Parameter zeigte sich für TAPSE/PASP die stärksten Korrelationen. Mit TAPSE gab es überwiegend die schwächsten Korrelationen. Nur mit RV global longitudinal Strain ($r = -0,429^*$) zeigte sich für TAPSE ein besserer Zusammenhang als mit PASP ($r = 0,315^*$). Von allen Strainparametern hatte RV global radial Strain mit $r = 0,547^{***}$ mit TAPSE/PASP die stärkste Korrelation. Für RV global longitudinal Strain wurde ein Korrelationskoeffizient von $-0,516^{***}$ und für RV global circumferential Strain wurde $r = -0,458^{**}$ berechnet. Im Vergleich zu den übrigen MRT-Parametern zeigte sich bei den linksventrikulären Strainparametern nicht PASP mit den stärksten Korrelationen, sondern TAPSE/PASP. Von den drei LV-Werten stand der Quotient am engsten mit LV global radial Strain im Zusammenhang ($r = 0,446^{***}$). Die Unterschiede zu den Korrelationen der Strain Parameter mit PASP waren für die RV-Strainparameter deutlich größer. Der größte Unterschied lag bei RV global longitudinal Strain ($r = -0,516^{***}$ bei TAPSE/PASP und $r = 0,315^*$ bei PASP). (Vgl. Tabelle 4)

4.2. TAPSE/PASP in BioProspectiv als Prädiktor für Mortalität

4.2.1. BioProspectiv - Baselinetabellen

In der BioProspectiv Kohorte befanden sich insgesamt 615 Patienten. Bei 593 Patienten konnte eine Echokardiographieuntersuchung zugeordnet werden. In 178 dieser Echokardiographien war sowohl eine TAPSE als auch ein PASP-Wert dokumentiert worden. Für 43 Patienten wurde der TAPSE-Wert mit einer TomTec-Postprocessing-

Workstation nachgemessen. Bei der Postabfrage konnten 609 Patienten ausfindig gemacht werden und festgestellt werden, ob sie noch leben oder nicht. Die übrigen 6 Patienten wurde deshalb auf „Lost to Follow-Up“ gesetzt. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 208 Patienten in der gesamten BioProspectiv-Kohorte verstorben. Letztendlich ergab sich eine Gruppe von 221 Patienten, für die sich alle 3 Informationen zusammentragen ließen: ein Wert für TAPSE und PASP und eine Information über ihren Tod oder ihr Überleben.

	Verfügbare Daten	Alle n = 609	Verstorbene n = 208	Überlebende n = 401	p-Wert
Verstorbene, n, (%)	609/609	208 (34)	208 (100)	0 (0)	< 0,001
Alter, J, median (IQR)	609/609	70 (61 – 76)	74 (68 – 78)	67 (58 – 75)	< 0,001
Weiblich, n, (%)	609/609	107 (18)	34 (16)	73 (18)	0,654
BMI, kg/m ² , median (IQR)	608/609	28 (25 – 32)	28 (25 – 31)	29 (26 – 32)	0,059
BSA, m ² , median (IQR)	608/609	2,02 (1,88 – 2,19)	2 (1,87 – 2,15)	2,05 (1,88 – 2,21)	0,013
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertonie, n, (%)	609/609	507 (83)	185 (89)	322 (80)	0,008
Diabetes Mellitus, n, (%)	609/609	218 (36)	94 (45)	124 (31)	0,001
Dyslipidämie, n, (%)	605/609	435 (72)	150 (73)	285 (71)	0,850
Vorerkrankungen					
Koronare Herzkrankung, n, (%)	609/609	395 (65)	154 (74)	241 (60)	0,001
Früherer Myokardinfarkt, n, (%)	608/609	228 (38)	85 (41)	143 (36)	0,217
Frühere perkutane Koronarintervention, n, (%)	609/609	256 (42)	106 (51)	150 (37)	0,001
Früherer Bypass, n, (%)	609/609	134 (22)	57 (27)	77 (19)	0,023
Vorhofflimmern, n, (%)	130/609	102 (78)	33 (92)	69 (73)	0,732
Früherer Schlaganfall, n, (%)	597/609	65 (11)	31 (15)	34 (9)	0,018
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n, (%)	596/609	64 (11)	33 (16)	31 (8)	0,003
Symptome					
NYHA ≥ 3, n, (%)	609/609	283 (53)	111 (59)	172 (50)	0,016
Synkope, n, (%)	515/609	46 (9)	18 (10)	28 (8)	0,518
Frühere kardiale Dekompensation, n, (%)	23/609	11 (48)	1 (50)	10 (48)	0,108
Echokardiographische Parameter					
LVEF, %, median (IQR)	609/609	31 (25 – 39)	30 (25 – 35)	35 (25 – 40)	< 0,001
LVEF < 35%, n, (%)	609/609	321 (53)	128 (62)	193 (48)	0,002
LVEDd, mm, median (IQR)	506/609	59 (54 – 65)	60 (55 – 65)	59 (54 – 64)	0,021
LA, mm, median (IQR)	508/609	45 (40 – 50)	45 (40 – 49)	44 (40 – 50)	0,596
IVSd, mm, median (IQR)	492/609	11 (10 – 12)	11 (10 – 12)	11 (10 – 12)	0,536
LVPWd, mm, median (IQR)	440/609	11 (10 – 12)	11 (9 – 12)	11 (10 – 12)	0,686
RVEDd, mm, median (IQR)	385/609	31 (28 – 35)	31 (29 – 36)	31 (28 – 35)	0,371
TAPSE, mm, median (IQR)	321/609	18 (15 – 21)	17 (15 – 21)	19 (15 – 22)	0,083
PASP, mmHg, median (IQR)	306/609	41 (33 – 51)	44 (36 – 55)	39 (32 – 48)	< 0,001
TAPSE/PASP, mm/mmHg, median (IQR)	221/609	0,42 (0,32 – 0,57)	0,38 (0,30 – 0,51)	0,46 (0,35 – 0,63)	0,002
AS ≥ II, n, (%)	515/609	46 (9)	25 (15)	21 (6)	0,004
MI ≥ II, n, (%)	591/609	176 (30)	65 (33)	111 (28)	0,396
Biomarker					
Kreatinin, mmol/L, median (IQR)	608/609	1,00 (0,84 – 1,27)	1,10 (0,90 – 1,40)	0,96 (0,80 – 1,20)	< 0,001
eGFR, ml/min, median (IQR)	608/609	75 (56 – 93)	68 (51 – 85)	79 (62 – 98)	< 0,001

Tabelle 6: Epidemiologische, klinische und echokardiographische Daten der 609 BioProspectiv Patienten (Baselinetabelle der BioProspectiv-Gesamtkohorte)

Die Gruppe der 609 Patienten wird im Folgenden als Gesamtkohorte bezeichnet und die Gruppe der 221 Patienten, bei denen ein TAPSE/PASP-Quotient berechnet wurde, als Sub-Kohorte. Bis zum Zeitpunkt der Auswertung der Studie waren 34% der 609 eingeschlossenen Patienten bereits verstorben.

Unter den 221 Patienten befanden sich 19% Frauen. Ein vergleichbarer Anteil wie in der Gesamtkohorte mit 18% Frauenanteil. In der Gruppe der Verstorbenen befanden sich unter den 221 Patienten 13% Frauen und 23% Frauen unter den Überlebenden. In der Gesamtkohorte mit 609 Patienten 16% Frauen im Vergleich zu 18% in der Überlebenden-Gruppe (vgl. Tabelle 6 und 7). Hier zeigte sich, dass in der Gesamtkohorte der Frauenanteil gleichmäßig auf die beiden Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen verteilt ist. Während in der Subkohorte sich ein deutlich größerer Teil der Frauen unter den Verstorbenen befindet.

Das Durchschnittsalter der 609 Patienten betrug 70 (61-76) Jahre. Das durchschnittliche Alter lag bei den Verstorbenen bei 74 (68-78) Jahren und bei den Überlebenden bei 67

	Verfügbare Daten	Alle n = 221	Verstorbene n = 89	Überlebende n = 132	p-Wert
Verstorbene, n, (%)	221/221	89 (40)	89 (100)	0 (0)	< 0,001
Alter, J, median (IQR)	221/221	72 (64 – 78)	73 (68 – 78)	70 (61 – 77)	0,034
Weiblich, n, (%)	221/221	43 (19)	12 (13)	31 (23)	0,083
BMI, kg/m ² , median (IQR)	221/221	27 (25 – 31)	27 (25 – 31)	27 (24 – 31)	0,734
BSA, m ² , median (IQR)	221/221	1,99 (1,83 – 2,15)	2 (1,84 – 2,11)	1,98 (1,83 – 2,17)	0,970
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertension, n, (%)	221/221	179 (81)	73 (82)	106 (80)	0,862
Diabetes Mellitus, n, (%)	221/221	69 (31)	36 (40)	33 (25)	0,018
Dyslipidämie, n, (%)	221/221	145 (66)	57 (64)	88 (67)	0,773
Vorerkrankungen					
Koronare Herzkrankung, n, (%)	221/221	137 (62)	65 (73)	72 (55)	0,007
Früherer Myokardinfarkt, n, (%)	221/221	75 (34)	37 (42)	38 (29)	0,060
Frühere perkutane Koronarintervention, n, (%)	221/221	85 (38)	45 (51)	40 (30)	0,003
Früherer Bypass, n, (%)	221/221	47 (21)	25 (28)	22 (17)	0,046
Vorhofflimmern, n, (%)	69/221	56 (81)	21 (95)	35 (74)	0,640
Früherer Schlaganfall, n, (%)	216/221	27 (13)	15 (17)	12 (9)	0,096
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n, (%)	216/221	21 (10)	12 (14)	9 (7)	0,107
Symptome					
NYHA ≥ 3, n, (%)	221/221	113 (58)	48 (59)	65 (57)	0,583
Synkope, n, (%)	200/221	12 (6)	5 (6)	7 (6)	1,000
Frühere kardiale Dekompensation, n, (%)	12/221	8 (67)	0 (0)	8 (67)	0,023
Echokardiographische Parameter					
LVEF, %, median (IQR)	221/221	30 (25 – 36)	30 (25 – 35)	34 (25 – 40)	0,001
LVEF < 35%, n, (%)	221/221	130 (59)	63 (71)	67 (51)	0,003
LVEDd, mm, mean ± SD	213/221	60 ± 8	61 ± 8	58 ± 8	0,003
LA, mm, median (IQR)	213/221	45 (42 – 50)	46 (42 – 50)	45 (42 – 50)	0,918
IVSd, mm, median (IQR)	206/221	11 (10 – 12)	11 (10 – 12)	11 (10 – 12)	0,927
LVPWd, mm, median (IQR)	191/221	11 (10 – 12)	11 (9 – 12)	11 (10 – 12)	0,221
RVEDd, mm, median (IQR)	185/221	33 (30 – 37)	33 (30 – 36)	33 (30 – 37)	0,653
TAPSE, mm, mean ± SD	221/221	18 ± 4	17 ± 4	18 ± 5	0,123
PASP, mmHg, median (IQR)	221/221	40 (32 – 53)	44 (35 – 56)	38 (31 – 50)	0,002
TAPSE/PASP, mm/mmHg, median (IQR)	221/221	0,42 (0,32 – 0,57)	0,38 (0,30 – 0,51)	0,46 (0,35 – 0,63)	0,002
AS ≥ II, n, (%)	190/221	26 (14)	15 (19)	11 (10)	0,059
MI ≥ II, n, (%)	219/221	92 (42)	32 (37)	60 (45)	0,167
Biomarker					
Kreatinin, mmol/L, median (IQR)	220/221	1,02 (0,85 – 1,30)	1,16 (0,94 – 1,40)	1,00 (0,82 – 1,21)	0,002
eGFR, ml/min, median (IQR)	153/221	71 (56 – 94)	68 (52 – 83)	77 (62 – 101)	0,006

Tabelle 7 Epidemiologische, klinische und echokardiographische Daten der 221 BioProspektiv Subkohorte (Baselinetabelle – BioProspektiv Subkohorte)

(58-75) Jahren. Im Vergleich dazu lag in der Sub-Kohorte das Alter der Patienten bei 72 (64-78) Jahren. Im Verstorbenen-Anteil der Sub-Kohorte lag das Durchschnittsalter bei 73 (68-78) Jahren und bei den Überlebenden bei 70 (61-77) Jahren. Damit ist das Alter in der Subkohorte knapp statistisch signifikant ($p = 0,034$) und in der Gesamtkohorte mit einem $p < 0,001$ sogar hoch statistisch signifikant. Das Alter ist zudem vergleichbar verteilt in der Gesamtkohorte und der Subkohorte (vgl. Tabelle 6 und 7). Der schon in der Subkohorte nachweisbare Unterschied zwischen Verstorbenen und Überlebenden bestätigte sich verstärkt in der Gesamtkohorte.

Erwartungsgemäß waren in dieser untersuchten Patientenkohorte die kardiovaskulären Risikofaktoren stark vertreten. Insgesamt litten von den 609 Patienten 83% an einer Hypertonie, 36% der Patienten hatten einen Diabetes Mellitus und 72% eine Dyslipidämie. Diese verteilten sich gleichmäßig auf die beiden Untergruppen. Eine Hypertonie gaben 89% der Verstorbenen und 80% der Überlebenden an, eine Dyslipidämie 73% der Verstorbenen und 71% der Überlebenden. Einen größeren Unterschied zeigte sich bei der Diabetes Diagnose. 45% der Verstorbenen litten an einem Diabetes als Begleiterkrankung, während nur 31% in der Überlebenden-Gruppe eine solche Diagnose hatten. In der Sub-Kohorte zeigte sich ein ähnliches Bild. Insgesamt waren alle drei Risikofaktoren in der Kohorte vertreten: 81% Hypertonie, 66% Dyslipidämie und 31% Diabetes Mellitus. Diese verteilten sich auf die beiden Untergruppen wie folgt: 82% der Verstorbenen und 80% der Überlebenden litten an einer Hypertonie. Eine Dyslipidämie war bei 64% der Verstorbenen und 67% der Überlebenden diagnostiziert. Auch in der Sub-Kohorte zeigte sich der größte Unterschied bei den Diabetes-Erkrankungen. 40% der Verstorbenen hatten einen Diabetes im Vergleich zu 25% der Überlebenden. In der Subkohorte war allerdings nur der Unterschied bei Diabetes Mellitus mit einem p-Wert von 0,018 statistisch signifikant abzusichern.

Da sich die Prospektiv-Kohorte aus KHK-Patienten und Patienten mit Verdacht auf KHK zusammensetzt ist der Anteil der KHK-Patienten interessant. In der Sub-Kohorte hatten insgesamt 137 (62%) Patienten eine KHK - unter den Verstorbenen 73% und unter den Überlebenden 55% ($p = 0,007$). Der Myokardinfarkt als eine schwerwiegende Folge der KHK war bei 34% der Studienpatienten in der Sub-Kohorte ($p = 0,06$) aufgetreten. Bei genauerer Betrachtung der Subgruppen zeigte sich, dass 42% der Verstorbenen bereits vor Studieneinschluss einen Herzinfarkt erlitten hatten und 29% der Überlebenden. Eine

percutane Koronarintervention (PCI, $p = 0,003$) oder einen Bypass ($p = 0,046$) hatten bereits 51% bzw. 28% der Verstorbenen und 30% bzw. 17% der Überlebenden in ihrer Krankengeschichte. Diese Tendenzen zeigten sich auch in der Gesamt-Kohorte. Bei Studieneinschluss war bereits bei 395 (65%) Patienten in der Gesamtkohorte eine KHK ($p = 0,001$) bekannt. Diese verteilten sich wie folgt auf die beiden Gruppen: 154 (74%) unter den Verstorbenen und 241 (60%) in der Überlebenden-Gruppe. 85 (41%) der Verstorbenen hatten vor Studieneinschluss bereits einen Herzinfarkt ($p = 0,217$) erlebt und 106 (51%) mussten sich bereits einer percutanen Koronarintervention (PCI, $p = 0,001$) unterziehen. 57 (27%) gaben an einen Bypass ($p = 0,023$) zu haben. In der Gruppe der Überlebenden war der Anteil dieser Vorerkrankungen geringer. 143 (36%) der Patienten gaben an, bereits vor dem Studieneinschluss einen Myokardinfarkt (MI) erlitten zu haben und 150 (37%) hatten mindestens einmal vorher bereits eine PCI vornehmen lassen müssen. 77 (19%) hatten einen Bypass bei Studieneinschluss.

Kardiale Beschwerdesymptomatik wird in der Klinik in den NYHA-Stadien zusammengefasst. In der vorliegenden Kohorte zeigte sich, dass sich in der Sub-Kohorte kaum Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen ließen. In der Verstorbenen-Gruppe gaben 59% im Vergleich zu 57% in der Überlebenden-Gruppe Beschwerden im Sinne eines NYHA-Stadiums III oder IV an. Auch bei der Anzahl an Synkopen war mit 6% in allen Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied nachzuweisen ($p = 1$). In der Gesamt-Kohorte zeigte sich ein stärkerer Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die NYHA-Stadien-Einteilung. Hier waren die meisten Patienten mit einem NYHA-Stadium III oder IV in der Verstorbenen Gruppe: 59%. Jedoch zeigte sich ein deutlicherer Unterschied zu der Gruppe der Überlebenden, in der nur 50% eine solche Beschwerdesymptomatik angaben. In der Gesamt-Kohorte war der p-Wert mit 0,016 statistisch signifikant, während er in der Subkohorte mit $p = 0,583$ klar nicht das Signifikanzniveau erreichte.

Es bestätigte sich die Annahme, dass sich unter den Echokardiographieparametern die LVEF ($p = 0,001$) als ein Parameter zeigte, der einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Verstorbenen (Median 30%) und der Überlebenden (Median 33,5%) ausmachen konnte. Im Vergleich dazu war der p-Wert der Gesamtkohorte (30%/35%) von $< 0,001$ sogar noch stärker. Bei einer LVEF $< 35\%$ spricht man von einer hochgradig eingeschränkten Pumpleistung des linken Ventrikels. Auch bei dieser Einteilung liegt ein Unterschied zwischen der Gruppe der Verstorbenen 71% und der

Überlebenden 51% in der Sub-Kohorte ($p = 0,003$) vor. In der Gesamtkohorte (62%/48%) ist mit einem $p = 0,002$ diese Tendenz sogar noch etwas stärker nachweisbar.

Der enddiastolische Diameter des linken Ventrikels (LVEDd) war ebenfalls sehr unterschiedlich zwischen den Gruppen der Verstorbenen und der Überlebenden. In der Subkohorte lagen beide Werte 62 ± 8 mm in der Verstorbenen und 58 ± 8 mm bei den Überlebenden über dem oberen Normwert von 56 mm, jedoch war der Wert der Verstorbenen deutlich schlechter als der der Überlebenden ($p = 0,003$). Bei einem Blick auf die Daten der Gesamt-Kohorte ist zu sehen, dass der Unterschied mit $p = 0,021$ etwas schlechter statistisch abgesichert ist als der der Subkohorte. Die exakten Werte verändern sich allerdings nur gering (60 mm im Median bei den Verstorbenen und 59 mm bei den Überlebenden).

Weitere Echokardiographieparameter wie LA, IVSd, LVPWd und RVEDd zeigen sowohl in der Sub-Kohorte als auch in der Gesamtkohorte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen Verstorbene und Überlebende. Die Werte sind nahezu identisch. (Vgl. Tabelle 5 & 6)

TAPSE zeigt in der Subkohorte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen Verstorbene (17 mm) und Überlebende (18 mm) ($p = 0,123$ in der Sub-Kohorte (vgl. Abb. 14) und 17mm/19mm $p = 0,083$ in der Gesamtkohorte). Während PASP mit einem p-Wert von 0,002 in der Subgruppe und $p < 0,001$ in der Gesamtkohorte einen statistisch signifikanten bzw. sogar hoch signifikanten Unterschied zeigt. Sieht man sich allerdings die absoluten PASP-Werten an, fällt auf, dass sie sich kaum

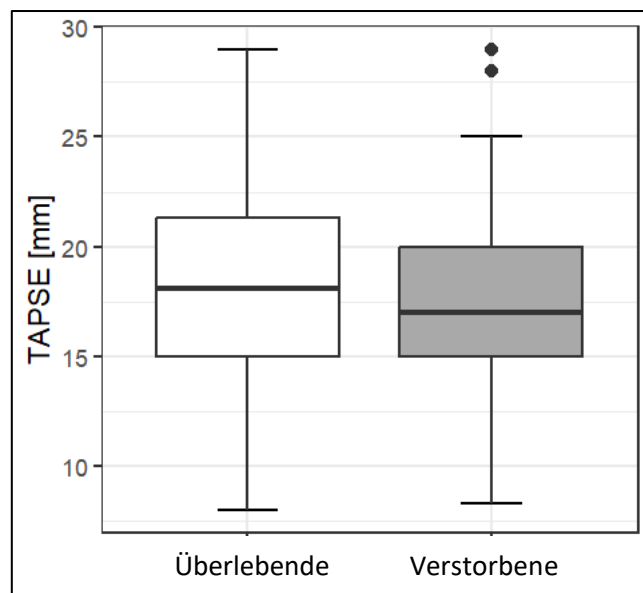


Abb. 14 Vergleich TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) [mm] Überlebende zu Verstorbenen; Unterschied nicht statistisch abzusichern

unterscheiden. In der Subkohorte haben die Verstorbenen einen PASP-Wert von 44 mmHg (IQR 35 mmHg – 56 mmHg) und die Überlebenden einen Wert von 38 mmHg (IQR 31 mmHg – 50 mmHg). Während in der Gesamtkohorte der PASP bei den Verstorbenen

ebenfalls bei 44 mmHg die IQR allerdings bei 36 mmHg – 55 mmHg lag. Ähnliches zeigt sich in der Gruppe der Überlebenden. Hier ist der Median bei 39 mmHg und die IQR bei 32 mmHg – 48 mmHg. Der TAPSE/PASP-Wert weist in beiden Gruppen mit einem p-Wert von 0,002 einen statistisch signifikanten Unterschied auf.

In der Prospektiv-Kohorte zeige sich für eine Aortenstenose (AS) Grad III und schlechter ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,059 in der Sub-Kohorte und $p = 0,004$ in der Gesamtkohorte. Die p-Werte für eine Mitralinsuffizienz (MI) Grad III oder schlechter zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Verstorbenen und der der Überlebenden sowohl in der Kohorte mit 221 Patienten als auch in der gesamten Kohorte mit 609 Patienten. (Vgl. Tabelle 5 & 6)

Biomarker wie Kreatinin und eGFR zeigten ebenfalls Unterschiede zwischen Verstorbenen und Überlebenden. In der Sub-Kohorte hatten die Verstorbenen einen Kreatinin-Wert von 1,16 mmol/L und die Überlebenden einen Median von 1 mmol/L, was bei der Auswertung ein p-Wert von 0,002 ergab. Für die eGFR ergab sich in dieser Kohorte mit einem $p = 0,006$ ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang (68ml/min; 77ml/min). In der Gesamtkohorte konnte sogar für beide Parameter ein hoch signifikanter Zusammenhang mit einem $p < 0,001$ dargestellt werden. Wobei die Verstorbenen einen Kreatinin-Wert von 1,1 mmol/L und die Überlebenden einen von 0,96 im Median hatten. Bei der eGFR zeigten sogar noch größere Unterschiede. 68 ml/min bei den Verstorbenen im Vergleich zu 79 ml/min bei den Überlebenden.

4.2.2. BioProspektiv – Multivariate Analyse

Für die drei Parameter TAPSE, PASP und TAPSE/PASP erstellte ich jeweils eine logistische Regression mit den Parametern, die in der Baselinetabelle sich als die stärksten Variablen bezüglich der Mortalität gezeigt hatten: Alter, Diabetes Mellitus, KHK, Frühere PCI, Frühere Bypass-OP, LVEF, LVEDd und eGFR. Da es nur 12 Angaben über eine früher einmal stattgefundene kardiale Dekompensation gibt und $LVEF < 35\%$ keine Mehraussage im Vergleich zu LVEF liefert, wurde auf den Einschluss dieser Parameter in die logistischen Regressionen verzichtet. Auch Kreatinin und eGFR beschreiben ähnliche Informationen, weswegen ich mich entschied für die Regressionsanalysen nur die eGFR zu verwenden. In Modell 1 werden diese Parameter und TAPSE/PASP auf ihren Einfluss bezüglich der Mortalität hin analysiert, in Modell 2 mit PASP und in Modell 3 mit TAPSE.

	p-Wert		p-Wert		p-Wert
Alter	0,140	Alter	0,137	Alter	0,085
Geschlecht	0,341	Geschlecht	0,337	Geschlecht	0,325
Diabetes Mellitus	0,112	Diabetes Mellitus	0,120	Diabetes Mellitus	0,095
KHK	0,343	KHK	0,342	KHK	0,377
Frühere PCI	0,166	Frühere PCI	0,228	Frühere PCI	0,177
Früherer Bypass	0,835	Früherer Bypass	0,882	Früherer Bypass	0,900
LVEF	0,322	LVEF	0,160	LVEF	0,152
LVEDd	0,019	LVEDd	0,029	LVEDd	0,025
TAPSE/PASP	0,042	PASP	0,165	TAPSE	0,312
eGFR	0,139	eGFR	0,079	eGFR	0,068

Tabelle 8 Logistische Regression – BioProspectiv: TAPSE/PASP und LVEDd (linksventrikulärer enddiastolischer Diameter) unabhängige Prognoseparameter für Mortalität

Beim Vergleich der drei Modelle fällt als erstes auf, dass in allen Modellen die LVEDd (Modell 1: $p = 0,019$; Modell 2: $p = 0,029$, Modell 3: $p = 0,025$) statistisch signifikant ist und somit ein unabhängiger Vorhersageparameter für die Mortalität in diesen Modellen (vgl. Tabelle 8). Des Weiteren zeigt sich, dass nur in Modell 1 TAPSE/PASP ($p = 0,042$) ein weiterer unabhängiger Vorhersageparameter für die Mortalität ist. Auffallend ist, dass das Alter mit $p = 0,140$ nicht signifikant ist. Im Modell 1 sind die weiteren Parameter Geschlecht ($p = 0,341$), Diabetes Mellitus ($p = 0,112$), KHK ($p = 0,343$), LVEF ($p = 0,322$), Frühere PCI ($p = 0,166$), Frühere Bypass-OP ($p = 0,835$) und eGFR ($p = 0,139$) nicht statistisch signifikant.

Modell 2 zeigt ein ähnliches Bild. Hier ist nur LVEDd ($p = 0,029$) statistisch signifikant. Alle übrigen Parameter sind es nicht. Auch PASP, obwohl im Quotienten TAPSE/PASP enthalten, ist mit $p = 0,165$ deutlich nicht statistisch signifikant. Das Alter ist zwar mit einem p-Wert von 0,137 minimal besser als der p-Wert des Alters im Modell 1, dennoch ist auch hier das Alter deutlich kein eigenständiger Parameter für die Vorhersage der Mortalität in der BioProspectiv-Gruppe. Auch in diesem Modell hat die Variable Frühere Bypass-OP ($p = 0,882$) den schlechtesten p-Wert. Die eGFR verfehlt allerdings mit einem p-Wert von 0,079 nur knapp das Signifikanzniveau.

LVEDd ($p = 0,025$) ist auch in Modell 3 der einzige statistisch signifikante Parameter. In diesem Modell ist allerdings das Alter ($p = 0,085$), die Vorerkrankung Diabetes Mellitus ($p = 0,095$) und die eGFR ($p = 0,068$) nur knapp nicht statistisch signifikant. Auch hier ist wiederum die Frühere Bypass-OP ($p = 0,900$) der schlechteste Vorhersagewert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass von den drei genauer Untersuchten Parametern TAPSE/PASP, PASP und TAPSE nur TAPSE/PASP sich in der logistischen Regression

weiterhin als statistisch signifikant zeigte. Das Alter war in allen drei Modellen nicht signifikant, wobei es in Model 3 nur knapp das Signifikanzniveau verfehlt. Darüber hinaus war noch LVEDd in allen drei Modellen statistisch signifikant. Die meisten anderen Parameter zeigten sich alle deutlich nicht signifikant in allen drei Modellen.

4.3. Zusammenfassung BioCVI und BioProspective

4.3.1. Cut Off

Bei den Analysen der Tertile der BioCVI zeigte sich, dass der statistisch signifikante Unterschied vor allem zwischen der Gruppe „niedrige TAPSE/PASP“ und „hoher TAPSE/PASP“. Oft zeigte sich, wenn auch geringer als bei niedriger und hoher TAPSE/PASP, auch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen „niedriger TAPSE/PASP“ und „mittlerer TAPSE/PASP“, während sich der Unterschied zwischen „mittlerer TAPSE/PASP“ und „hoher TAPSE/PASP“ fast immer statistisch nicht weiter sichern ließ. Der Grenzwert zwischen „niedriger TAPSE/PASP“ und „mittlerer TAPSE/PASP“ war auf drei Nachkommastellen gerundet 0,378 mm/mmHg. Alle Patienten mit einem Quotienten $< 0,378$ mm/mmHg waren in der Gruppe „niedriger TAPSE/PASP“. Spannend ist der Vergleich mit der BioProspective-Kohorte. Hier zeigte sich in der Baselinetabelle, dass der Median der Verstorbenen TAPSE/PASP = 0,38 mm/mmHg war. Diese beiden Werte sind nahezu identisch. Was die Vermutung nahe legt, dass TAPSE/PASP = 0,38 mm/mmHg ein guter Cut-Off für den klinischen Alltag sein könnte.

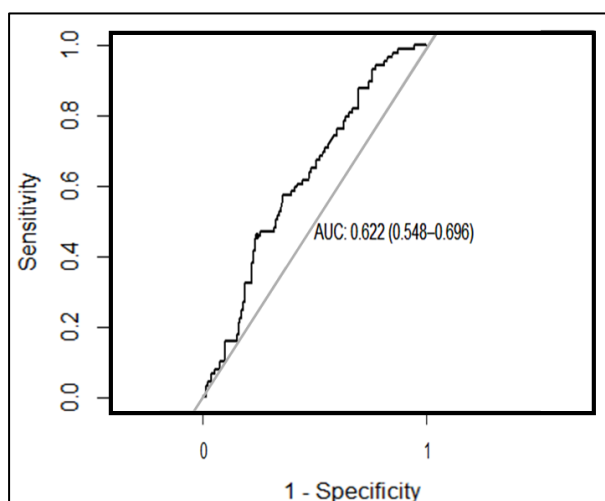


Abb. 15 ROC-Kurve zu Cut-Off-Werten TAPSE/PASP bezogen auf die Mortalität (BioProspective): 0,3455 mm/mmHg

In R habe ich mit Hilfe des Paketes OptimalCutpoints den bestmögliche Cut-Off in der BioProspective-Kohorte bezogen auf die Mortalität berechnet. Dieser lag bei 0,3455 mm/mmHg bei einer AUC von 0,622.

5. Diskussion

5.1. Diskussion wichtiger Studienergebnisse

In dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob TAPSE/PASP ein diagnostischer Parameter in Bezug auf Remodeling am Herzen bei Kardiomyopathie- und KHK-Patienten sein kann und ob dies anhand eines Cut- Off-Wertes abgeschätzt werden kann. Ein weit fortgeschrittenes Remodeling geht mit einer erhöhten Mortalität einher.²⁴ Weshalb in dieser Studie auch die Vorhersagekraft des Quotient TAPSE/PASP bezogen auf die Mortalität untersucht werden soll.

5.2. TAPSE/PASP als Remodeling-Parameter

Grundsätzlich gibt es zum Thema Remodeling viele Studien. Die Umbauvorgänge, die auf zellulärer Ebene ablaufen, haben einen Einfluss auf die physiologische Funktion des Herzens. Bis zu einem gewissen Grad sind diese auch erwünscht, um zum Beispiel Schäden, die durch einen Herzinfarkt entstanden sind zu reparieren.^{5,16,69} Nehmen diese Überhand, kann das Herz jedoch nicht mehr funktionieren.⁶⁹ Dies hat schwerwiegende Auswirkungen auf die Gesundheit, die Lebensqualität und das Überleben des Patienten.^{30,33} Deswegen ist es umso wichtiger mit einfachen und ubiquitär verfügbaren Mitteln das Remodeling abzuschätzen.

Aktuell gilt das MRT als Gold-Standard in der Diagnostik des Remodelings und der Funktion des rechten Ventrikels.^{2,14,33,39} Die Herzkammerweite mit den Parametern LVEDd für den linken Ventrikel und RVEDd für den rechten Ventrikel bzw. deren Volumina (LVEDV, RVEDV) und Volumenindizes (LVEDVI, RVEDVI) und die Verkürzungsfähigkeit eines Ventrikels (gemessen in den Strain-Parametern) ermöglichen bereits früh eine Analyse über die Funktionsfähigkeit des Herzens und die darin fortschreitenden Umbauvorgänge.^{9,18,33,57,60} Im medizinischen Alltag ist ein MRT jedoch sehr aufwändig und teuer, sowohl von der Zeit als auch von den benötigten Geräten und dem Personal.³⁹ Deshalb wird bei Herzkrankenpatienten oft der Laborparameter NTproBNP⁶³ und die Echokardiographie herangezogen, um die Funktion des Herzens im Verlauf zu beurteilen.

In der vorliegenden Studie untersuchte ich, ob TAPSE/PASP ein Remodeling Parameter ist und verglich diesen zu diesem Zweck mit MRT-Parametern.

⁶⁹ Trip, P.; Rain, S.; et. al. (2015): Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. European Respiratory Journal, 45, S. 1603–1612

Zu erwarten ist, dass niedrige TAPSE/PASP-Werte für ein kränkeres oder stärker belastetes Herz stehen. Die TAPSE im Zähler wird als pathologisch verändert angesehen, wenn sie einen Wert von 16 mm oder kleiner annimmt. PASP-Werte > 35 mmHg in Ruhe und > 40 mmHg unter Belastung gelten als pathologisch.¹⁶ PASP steht im Nenner.

$$\text{TAPSE/PASP} = X$$

Je größer die PASP-Werte werden, umso kleiner wird also der TAPSE/PASP-Bruch. Da auch die pathologischen (kleineren) TAPSE-Werte im Zähler zu einem immer kleineren Bruch werden, bedeutet das für den Quotienten, dass kleine Werte für eine schlechtere Herzfunktion bzw. ein fortgeschrittenes Remodeling stehen. Ein pathologischer TAPSE/PASP-Wert kann also sowohl durch geringere Verkürzung des rechten Ventrikels (TAPSE < 16 mm) oder durch Vorgänge, die den pulmonal arteriellen Druck erhöhen (PASP > 35 mmHg in Ruhe) entstehen.

Schmeisser et.al. konnten in ihrer Studie, in der sie 110 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion untersuchten, keine Überlegenheit von TAPSE/PASP gegenüber TAPSE in Bezug auf die Prognose zeigen. Dennoch bewiesen auch ihrer Daten, dass TAPSE/PASP ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität ist. Dies wird von den Autoren vor allem auf die hohe Korrelation zwischen den beiden Parametern TAPSE und TAPSE/PASP zurückgeführt.⁷⁰ Meiner Meinung nach ist diese hohe Korrelation nicht überraschend, da der Quotient aus der TAPSE mit berechnet wird. Es stellt sich allerdings die Frage, ob nach dieser Datenlage die Berechnung des Quotienten vorteilhaft ist, zu dem man auch zugestehen muss, dass PASP nicht immer sicher aus der Echokardiographie-Untersuchung zu erheben ist. Dieser Parameter wird aus der Trikuspidalinsuffizienz abgeleitet, welche nicht bei jedem Patienten vorhanden ist. Um eine möglichst breite Patientengruppe zu erhalten, habe ich mich in der vorliegenden Studie mit zwei Patientenkohorten aus zwei verschiedenen Studien des Biomarkerregisters BioReg beschäftigt. Die einen leiden unter einer KHK mit reduzierter Ejektionsfraktion des linken Ventrikels. Die anderen Patienten haben eine Kardiomyopathie sowohl mit erhaltener als auch reduzierter LVEF. Besonderes Augenmerk liegt in der Studie auf dem Vergleich der drei Parameter TAPSE, PASP und TAPSE/PASP. Alle Untersuchungen wurden mit jedem dieser drei Parameter

⁷⁰ Schmeisser, A.; Rauwolf, T.; et.al. (2020): Pressure-volume loop validation of TAPSE/PASP for right ventricular arterial coupling in heart failure with pulmonary hypertension. European Heart Journal Cardiovasc Imaging, 22, S. 168 - 176

durchgeführt. Das MRT ist wie bereits erwähnt der Goldstandard für Messung vor allem von Volumina.^{33,39}

In der vorliegenden BioCVI-Kohorte zeigte sich, dass niedriger TAPSE/PASP-Wert mit einem stärker fortgeschrittenen Remodeling am Herzen einhergeht und somit einen kränkeren Patienten darstellt. In der Tertialen-Analyse der Baselinetabelle hatte der Quotient einen p-Wert von $< 0,001$. Dies bedeutet, dass der Unterschied zwischen den drei Gruppen „niedrigem TAPSE/PASP“, „mittlerem TASPE/PASP“ und „hohem TAPSE/PASP“ statistisch hoch signifikant ist und somit ein sehr gutes Unterscheidungsmerkmal in dieser Studie für die drei Gruppen darstellt. Auch im Einzelvergleich ergaben sich hoch statistisch signifikante p-Werte. Allerdings waren gleich gute p-Werte auch für die Einzelparameter TASPE und PASP in der Baseline nachzuweisen. Dies ist nicht weiter verwunderlich, da sie Bestandteil des Quotienten sind und die Gruppen nach diesem Quotienten eingeteilt wurden.

Im Vergleich zu anderen Echokardiographieparameter, die heute bereits im klinischen Alltag eingesetzt werden, um Remodeling bzw. die Herzfunktion abzuschätzen, zeigte sich ein Vorteil des Quotienten (LVEF $p = 0,001$, LVEDd $p = 0,303$, RVEDd $p = 0,002$). Da die Einteilung anhand der TAPSE/PASP-Werte vorgenommen wurde, deuten p-Werte wie $p = 0,001$ von der LVEF auch darauf, dass es einen Zusammenhang zwischen dem TAPSE/PASP-Wert und der LVEF gibt. Da bereits nachgewiesen wurde, dass die LVEF sich bei pathologischem Remodeling verschlechtert³⁰, ist dieser Zusammenhang ein Beweis dafür, dass sich auch TAPSE/PASP bei Remodeling verändert und somit dieses anzeigen kann.

Unter den MRT-Parametern fiel auf, dass bei der Tertilen-Analyse vor allem für Rechtsherz-Parameter gute p-Werte und somit signifikante Unterschiede in den Gruppen dargestellt werden konnten. Dies unterstützt die Vermutung, dass TAPSE/PASP das Remodeling am rechten Herzen beschreiben kann. Parameter wie RVEF (vgl. Abb. 16)

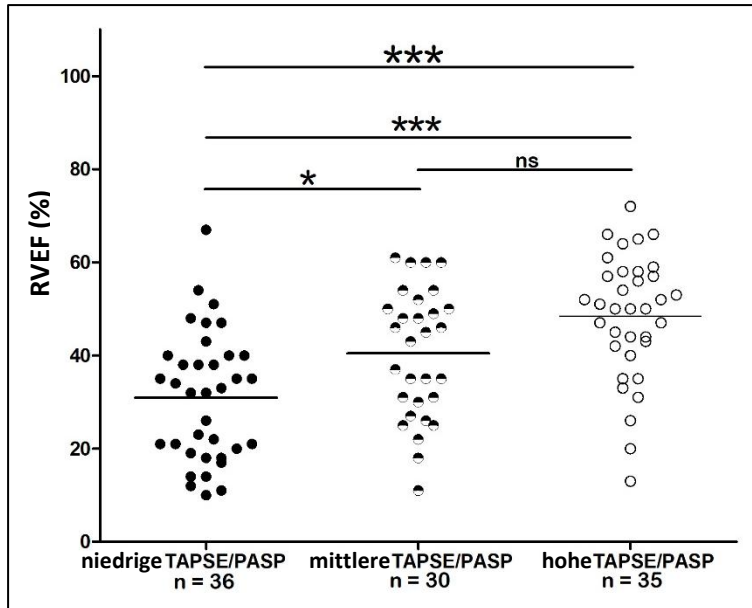


Abb. 16 Vergleich RVEF (rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion in % des enddiastolischen Volumens, gemessen im MRT) zwischen den TAPSE/PASP-Tertilen

und RVEDV erwiesen sich mit p-Werten $< 0,001$ als sehr gute

Unterscheidungskriterien der hier genauer untersuchten 3 Gruppen. Da vom Studiendesign davon ausgegangen wird, dass sich in der Gruppe „niedriger TAPSE/PASP“ die kränkstesten Patienten mit dem am weitesten fortgeschrittenen

Remodeling befinden, passt dieses Ergebnis sehr gut zu bereits veröffentlichten Studien.^{9,18,30,33,38} In diesen wurde die RVEF immer wieder beispielsweise als ein Parameter beschreiben, an Hand dessen Patienten mit höherem Mortalitätsrisiko erkannt werden können.^{30,71} In der Studie von Ghio et. al. konnte gezeigt werden, dass Heart-Failure-Patienten mit einem hohen PASP und einer niedrigen RVEF ein signifikant höheres Risiko haben zu versterben oder eine Herztransplantation zu benötigen. Sie konnten auch zeigen, dass RVEF ein unabhängiger Mortalitäts-Prädiktor ist, der eine zusätzliche therapierelevante Information in dieser Patientengruppe liefert.³⁷ Die RVEF zeigt hier also Patienten mit einer schweren Herzerkrankung an. Auch für weitere Parameter, die für Remodeling stehen, konnte ich in der BioCVI-Patientenkohorte Zusammenhänge zu dem Quotienten zeigen.

Die Analysen belegen ebenfalls einen Zusammenhang zu Remodeling-Parametern des linken Herzens. Der prominenteste unter ihnen ist die LVEF. Sie wird in vielen Studien als Einschlusskriterium und als Kriterium für kranke (niedrige LVEF) und gesunde

⁷¹ Freed, B.H.; Gombert-Maitland, M; et. al. (2012): Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 14, 11

(normwertige LVEF) Patienten genutzt. Es zeigte sich oft, dass eine niedrige LVEF sowohl im MRT als auch im Echo mit einer erhöhten Mortalität und einer stärkeren Morbidität einhergeht, welche zu einer höheren Eskalationsstufe in der Therapie führen.⁷² Die in der Echokardiografie gemessene LVEF wird oft im Vergleich zur im MRT gemessenen LVEF überschätzt. Dieser Effekt tritt v.a. bei Werten < 35% auf. Über 50% sind die beiden Methoden relativ ähnlich, was die Ergebnisse angeht.⁷² In der BioCVI-Kohorte zeigte sich sowohl für die MRT-LVEF als auch für die Echo-LVEF ein p-Wert von 0,001. Die Mediane waren bei unseren Patienten ebenfalls sehr ähnlich. Beispielsweise ergaben sich in der „niedrigen TAPSE/PASP“-Gruppe in der Echokardiografie ein Median von 28% und im MRT ein Median von 27%. Der gute Zusammenhang, der sich in der Baseline andeutet, bedeutet für den TAPSE/PASP-Quotienten, dass auch er einen herzkranken Patienten beschreiben kann. Dies beweist, dass die Patienten mit einem niedrigen TAPSE/PASP-Quotienten die kränkeren Patienten in der Kohorte sind. Insgesamt legt die Baseline-Statistik dar, dass vorgenommene Einteilung von Patienten nach ihren TAPSE/PASP-Werten, unterschiedlich stark angegriffenen Herzen beschreibt. Besonders für das rechte Herz nimmt die Einteilung in „niedriger TAPSE/PASP“, „mittlerer TAPSE/PASP“ und „hoher TAPSE/PASP“ eine gute Unterscheidung in Bezug auf den Fortschritt des Remodelings am Herzen vor. Die Patienten mit einem niedrigen TAPSE/PASP-Wert haben stärker dilatierte Ventrikel (median LVEDV 246 ml / median RVEDV 192 ml) und eine geringere Ejektionsfraktion sowohl des rechten (median RVEF 32%) wie auch des linken Ventrikels (median MRT-LVEF 27%) als Patienten aus den Gruppen „mittlerer TAPSE/PASP“ und „hoher TAPSE/PASP“ (vgl. Tabelle 1). Diese Unterschiede sind auch besonders zwischen der Gruppe „niedriger TAPSE/PASP“ und „hoher TAPSE/PASP“ signifikant. Die Dilatation der Ventrikel und die herabgesetzte Kontraktilität sind fundamentale Folgen des Remodelings am Herzen, welche zu starken gesundheitlichen Einschränkungen und Einschränkung in der Lebensqualität für den Patienten führen.^{9,10,17,18,33,42,58}

Um die Ergebnisse aus der Baselinetabelle zu bestätigen und zu untermauern, führte ich eine Korrelationsanalyse durch. Hier konnte der Vorteil von TAPSE/PASP gegenüber den Einzelparametern TAPSE und PASP besonders für RV-Remodeling beschrieben werden. TAPSE/PASP zeigte deutlich stärkere Korrelationen als die anderen beiden

⁷² Zhao, L.; Lu, A.; et. al. (2020): Effects of Different LVEF Assessed by Echocardiography and CMR on the Diagnosis and Therapeutic Decisions of Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Physiology*, DOI: 10.3389/fphys.2020.00679

Parameter zu den RV-MRT-Parametern. TAPSE stellte sich als der schwächste der drei Parameter heraus. Die Korrelationen waren bei allen Parametern deutlich schlechter als bei PASP und TAPSE/PASP. Beim Vergleich von TAPSE/PASP und PASP fiel auf, dass PASP bei den linksventrikulären Volumina die stärkeren Korrelationen hatte und TAPSE/PASP für die Rechtsventrikulären. Der Quotient besteht aus zwei Einzelparametern, die das rechte Herz beschreiben. Somit ist TAPSE/PASP vor allem ein Rechtsherz-Parameter, somit war zu erwarten, dass TAPSE/PASP die stärksten Korrelationen zu den Parametern des rechten Herzens hat. Vor allem für das rechte Herz werden mit TAPSE und PASP zwei Parameter zu einem noch stärkeren Parameter zusammengeführt.

Die stärkste Korrelation zeigen die Parameter zu NTproBNP (TAPSE/PASP: $r = -0,653^{**}$; vgl. Abb.17). NTproBNP wird aktuell im klinischen Alltag als Verlaufsparemeter zur Kontrolle einer Herzinsuffizienz oder zur

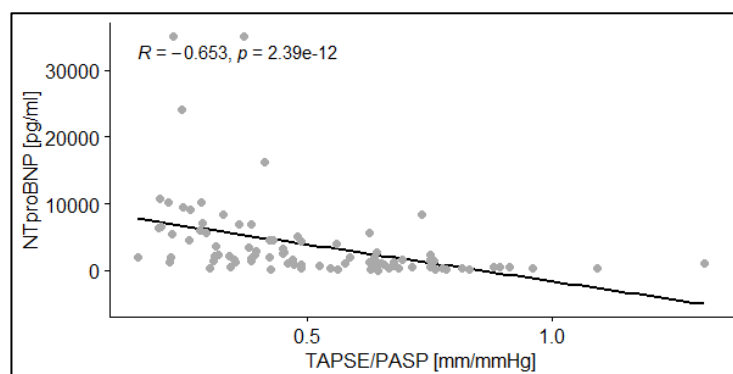


Abb. 17 Korrelation TAPSE/PASP ~ NTproBNP als Beispiel für Zusammenhänge zwischen dem Quotienten und Biomarkern, welche auf ein Remodeling hinweisen

Unterscheidung verwendet, ob es sich bei einer Dyspnoe um eine kardiale oder eine pulmonale Ursache handelt.⁶³ Es gilt je höher der NTproBNP-Wert ist, um so angegriffener ist das Herz. Bei dem Quotienten TAPSE/PASP sind die kleineren Werte diejenigen, die ein krankes Herz darstellen. Die negative Korrelation beschreibt somit treffend die Entwicklung der beiden Parameter im Verlauf einer Erkrankung zueinander. Je herzkranker ein Patient ist, desto höher ist sein NTproBNP-Wert und umso kleiner ist sein TAPSE/PASP-Quotient. In einer Studie, in der 80 über-90-Jährige echokardiographisch untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass NTproBNP stark mit kardialen Diagnosen wie Vorhofflimmern oder Myokardinfarkt und mit verschiedenen linksventrikulären Parametern und höheren pulmonalarteriellen Drücken korreliert, welches alles Erkrankungen sind, bei denen es zu Umbauvorgängen am Herzen kommt.^{63,73} Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass der Quotient auf TAPSE/PASP

⁷³ Vaes, B.; Delgado, V.; et al. (2010): Diagnostic accuracy of plasma NT-proBNP levels for excluding cardiac abnormalities in the very elderly. BioMed Central Geriatrics 10, S. 1 - 9

ebenfalls gut mit NTproBNP korreliert. Da NTproBNP jedoch stark vom Alter und Komorbiditäten wie einer Niereninsuffizienz abhängt ^{64,73}, ist die gute Korrelation zwischen NTproBNP und TAPSE/PASP alleine natürlich kein Beweis dafür, dass TAPSE/PASP eine Abschätzung über den Fortschritt des Remodelings am Herzen zulässt.

Wir konnten aber ebenfalls zeigen, dass TAPSE/PASP mit einer Vielzahl von Volumen-MRT-Parametern korreliert, welche bei Remodeling deutlich verändert sind.^{9,33,60} Das MRT gilt nach wie vor als der Goldstandard, wenn es um die Diagnose kardiales Remodeling und dessen Fortschritt und Ausbreitung geht. Einschränkungen in der Funktion des rechten oder des linken Herzens können im Laufe der Zeit auch zu Funktionsstörungen der jeweils anderen Herzhälfte führen.^{2,9} Deshalb ist es wichtig bei der Behandlung das ganze Herz zu betrachten. In den Korrelationen wurden die Zusammenhänge aus der Baseline-Tabelle bestätigt. Die Volumenparameter für das rechte Herz zeigen die besseren Korrelationen zu TAPSE/PASP als zu TAPSE oder PASP allein, was die These unterstützt, dass TAPSE/PASP vor allem rechtsventrikuläres Remodeling anzeigen kann und somit der Parameter als Prognoseparameter hierfür

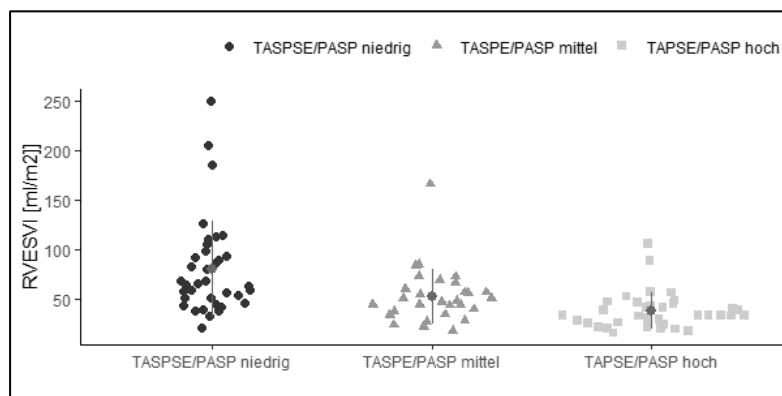


Abb. 18 Vergleich der Volumina zwischen den TAPSE/PASP-Tertilen am Beispiel des RVESVI (rechtsventrikulärer endsystolischer Volumenindex) [ml/m²]

verwendet werden kann. RVESVI mit $r = -0,528^{***}$ und RVESV mit $r = -0,474^{***}$ zeigen eine starke negative Korrelation. RVESVI ist der rechtsventrikuläre endsystolische Volumenindex. Es ist ein Parameter, der die

endsystolische Größe des Ventrikels zur Körperoberfläche des Patienten ins Verhältnis setzt und somit für eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Patienten sorgt. In der Endsystole ist das Myokard des Ventrikels maximal verkürzt, somit das Volumen der Herzkammer am kleinsten im Herzzyklus. Dieser Parameter kann also Auskunft über die Kontraktilität des Myokards geben und auf die Größe der Herzkammer im Hinblick auf Dilatationsvorgänge. Beides sowohl eine eingeschränkte Kontraktilität als auch ein zu großes Volumen der Herzkammer sind Folgen eines strukturellen Umbaus am Herzen,

und somit Variablen die ein Remodeling am Herzen nachweisen.^{9,10,33,60} Hier ist auch wieder TAPSE/PASP den beiden anderen Parametern überlegen (vgl. Abb.18). Auch sind die beiden Korrelationen zu TAPSE und PASP in diesem Fall zusätzlich noch deutlich ähnlicher als die Korrelation zu TAPSE/PASP: TAPSE/PASP ist deutlich stärker.

Auch in der Kleingruppenanalyse der Strain-Parameter konnte dieser Trend bestätigt werden. TAPSE/PASP war auch hier wiederum der Parameter, mit den stärksten Korrelationen. Überraschenderweise gilt dies auch für die linksventrikulären Strainparameter. RV global longitudinal Strain ist der Strain-parameter, der die

Kontraktilität des rechten Herzens am besten abbildet, da die meisten Herzmuskelfasern des rechten Ventrikels in Längsrichtung verlaufen.⁴ Je höher der Prozentwert des Strainparameters desto geringer ist die Verkürzung des Myokards in Längsrichtung.⁴ Die Korrelation zwischen TAPSE/PASP und dem RV global longitudinal Strain beträgt $r = -0,516^{***}$. Das bedeutet, dass mit einem sinkenden TAPSE/PASP-Quotient der Prozentwert des RV global longitudinal Strain steigt. Dies bestätigt wiederum die These, dass TAPSE/PASP das Remodeling am Herzen abschätzen kann. Je schlechter die Funktion und die Kontraktilität des rechten Ventrikels ist, desto kleiner ist der TAPSE/PASP-Wert.

Dies bestätigt die negative Korrelation

mit dem RV global longitudinal Strain. Umso größer/positiver dieser wird, umso schlechter kann sich das Myokard verkürzt. Auch bei RV global radial Strain ist dies der Fall (vgl. Abb. 19). Hierbei wird die Verkürzung des Ventrikels zum eigenen Zentrum hin betrachtet.⁴ Mit einem Korrelationskoeffizienten von $0,547^{***}$ liegt hier die zweit

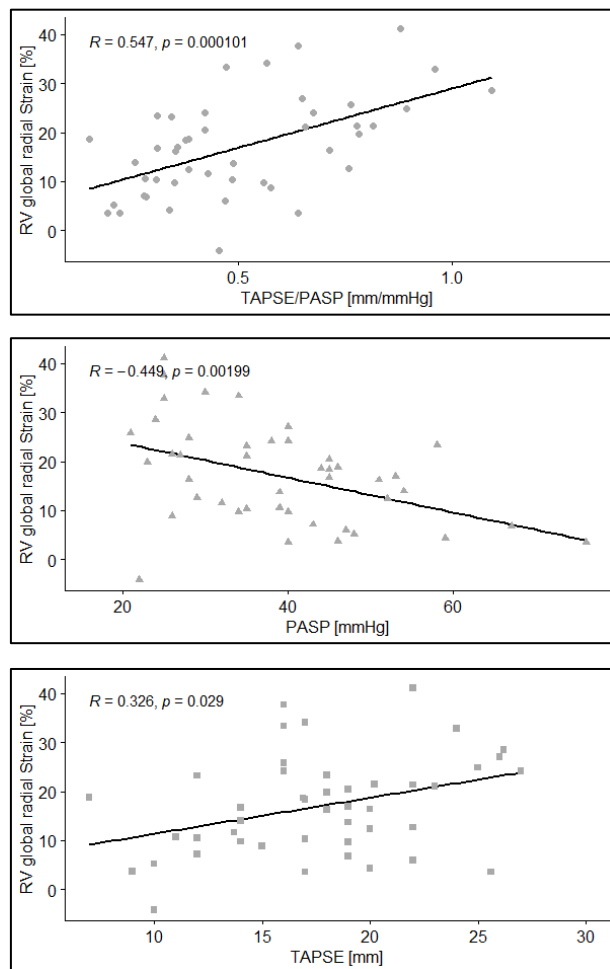


Abb. 19 Korrelation RV (right ventricular) global radial Strain [%] zu a) TAPSE/PASP b) PASP c) TAPSE

→ TAPSE/PASP mit stärkster Korrelation im Vergleich zu PASP oder TAPSE

stärkste Korrelation zu TAPSE/PASP vor. TAPSE/PASP beschreibt somit bei niedrigen Werten einen rechten Ventrikel, der sich sowohl in der Länge als auch zum Zentrum hin schlecht verkürzen kann. Dies ist oft die Folge von Remodeling, bei dem die Myozyten durch weniger kontraktiles Bindegewebe ersetzt werden oder der kontraktile Apparat innerhalb eines Myozyten so weit auseinandergezogen ist, dass er nicht mehr suffizient ineinandergreifen kann.

Wie schon angesprochen korreliert TAPSE/PASP auch stärker mit den LV-Strainparametern als TAPSE oder PASP. Die Korrelation zu den linksventrikulären Parametern könnte durch das Zusammenspiel von rechtem und linkem Herzen begründet sein und dadurch, dass bei einigen Patienten der erhöhte PASP durch einen Rückstau des Blutes aus der linken Herzhälfte in die Lunge bedingt ist. Unter den LV-Strainparametern zeigt sich der stärkste Zusammenhang zu LV global radial Strain ($r = 0,446^{***}$) und LV global circumferential Strain ($r = -0,430^{***}$). Bei diesen Korrelationen ist der Unterschied zu den Korrelationen zu PASP (LV global radial Strain: $r = -0,405^{***}$; LV global circumferential Strain: $r = 0,397^{***}$) nicht so groß, wie es bei den RV-Strainparametern der Fall ist.

Kann sich das Myokard nicht mehr ausreichend verkürzen, wird weniger Volumen aus dem Ventrikel ausgeworfen. Das Schlagvolumen nimmt ab und somit auch die Ejektionsfraktion. In der vorliegenden Studie konnte ich zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels (RVEF) im MRT und dem untersuchten TAPSE/PASP-Quotienten besteht ($r = 0,455^{***}$). Da wir eine positive Korrelation vorliegen haben, bedeutet dies, dass bei einer niedrigen RVEF auch eine niedriger TAPSE/PASP zu erwarten ist, was wiederum für ein krankes Herz spricht. Bei fortgeschrittenem Remodeling kann sich das Myokard nicht mehr ausreichend kontrahieren, um die erforderliche Menge an Blut in den nachgeschalteten Kreislauf auszuwerfen. Damit ist eine reduzierte RVEF eine Folge eines rechtventrikulären Remodelings.³⁰ Im MRT können Volumina sehr gut bestimmt werden.⁶⁰ Durch die Korrelation lässt sich ebenfalls unsere Vermutung bestätigen, dass TAPSE/PASP ein Remodeling-Parameter ist. Hier zeigte sich auch ein Vorteil gegenüber den Einzelparametern TAPSE und PASP, da diese nicht stark mit RVEF korrelieren.

Des Weiteren zeigten sich in der Korrelationsanalyse Zusammenhänge zwischen

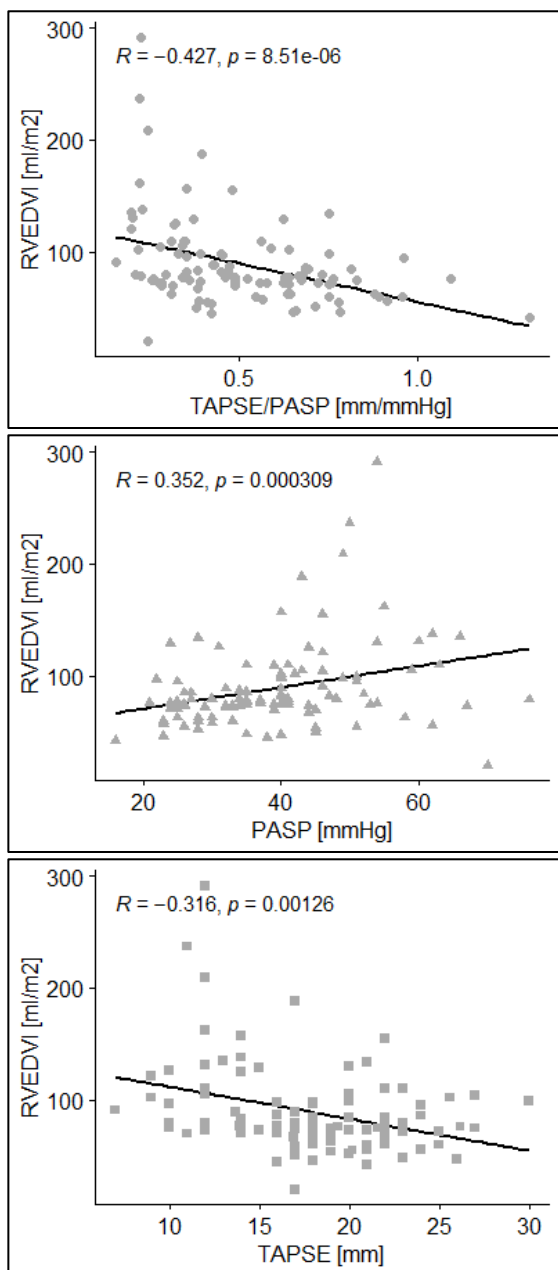


Abb. 20 Korrelation RVEDVI (rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex) [ml/m²] (gemessen im MRT) zu a) TAPSE/PASP b) PASP c) TAPSE

→ TAPSE/PASP mit stärkster Korrelation im Vergleich zu PASP und TAPSE

TAPSE/PASP und RVEDVI ($r = -0,427^{***}$) und RVEDV ($r = -0,348^{***}$). Auch diese geben einen Hinweis darauf, dass TAPSE/PASP sich tatsächlich eignet den Fortschritt des Remodelings am Herzen einzuschätzen. RVEDVI ist der Index für das enddiastolische Volumen bezogen auf die Körperoberfläche. Ähnlich wie der Index des endsystolischen Volumens gibt er Informationen über die Weite des Ventrikels. In Zusammenschau mit dem RVESVI kann sogar die Funktion des Ventrikels mit abgeschätzt werden.³³ Beides sowohl Weite als auch Funktion sind bei einem fortgeschritten Remodeling pathologisch verändert.⁹ Da der Parameter TAPSE/PASP mit beiden gut korreliert, ist dies ein weiterer Beleg dafür, dass dieser Echoparameter den Fortschritt des Remodelings am Herzen abschätzen kann (vgl. Abb. 20).⁵³

Die meisten der mit TAPSE/PASP korrelierten Parameter hatten einen statistisch signifikanten r-Korrelationskoeffizienten. Dies zeigt, dass trotz der mit 111 Patienten relativ kleinen

Gruppe ein abzusichernder Zusammenhang nachgewiesen werden konnte und mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht nur Zufall ist.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten erkennen, dass TAPSE/PASP den Einzelparametern TAPSE und PASP in Bezug auf seine Vorhersagekraft für vor allem rechtsventrikuläres Remodeling überlegen ist. Dies zeigt, dass der Untersucher für die Einschätzung der Funktion des rechten Ventrikels eine bessere und genauere

Information erhält, wenn er TAPSE und PASP zu dem Quotienten TAPSE/PASP kombiniert, als wenn er die beiden Parameter allein beurteilt. Vor allem im Vergleich zur alleinigen Betrachtung von TAPSE zeigt sich bei fast allen Korrelationen eine deutliche Verbesserung bei Verwendung des Quotienten.

Bei PASP zeigen sich vor allem die Korrelationen zu den linksventrikulären Parametern und NTproBNP als besonders stark. Da bei einem geschädigten linken Herzen es zu einem Blutrückstau in die Lunge kommt, steigt der PASP als Folge an. Daher war es

erwartbar, dass

PASP gut mit den

Volumenparametern

des linken Herzens

(LVEDV $r =$

0,353***, LVEDVI

$r = 0,409^{***}$ (vgl.

Abb. 21)) und der

LVEF ($r = -0,316^{**}$)

korrelieren würde.

Das könnte auch eine

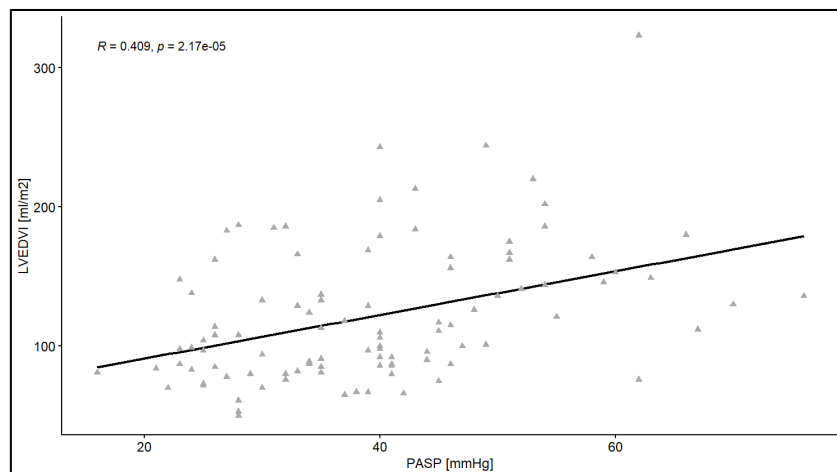


Abb. 21 Korrelation zwischen PASP ~ LVEDVI (linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex) als Beispiel für die Korrelation zwischen PASP und linksventrikulären Parametern

Erklärung für die gute Korrelation mit NTproBNP ($r = 0,594^{***}$) sein. Auf einen Dehnungsreiz im Myokard wird NTproBNP freigesetzt wird. Somit steht NTproBNP mit den Volumenparametern in Verbindung.

Die Ergebnisse der Korrelationen bestätigen TAPSE/PASP als Parameter zur Abschätzung des Remodelings am Herzen. Vor allem für das rechte Herz konnte belegt werden, dass der Quotient den Einzelparametern TAPSE und PASP überlegen ist.

Patienten mit fortgeschrittenem Remodeling haben ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko. Wir haben deshalb TAPSE/PASP als Prognoseparameter in Bezug auf Mortalität in einer weiteren Gruppe untersucht, um unsere Ergebnisse aus der BioCVI-Analyse zu bestätigen.

In der BioProspektiv-Kohorte zeigte sich, dass TAPSE/PASP einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen der Verstorbenen und der Überlebenden darstellen konnte ($p = 0,002$, vgl. Abb. 22). Es zeigt sich auch im Vergleich zu TAPSE einen direkten Mehrwert in der Aussagekraft, da TAPSE nur einen p -Wert von 0,123 hat und somit nicht statistisch signifikant ist. Ein Blick in die Baselinetabelle der Gesamtkohorte zeigt, dass PASP mit zunehmender Anzahl an

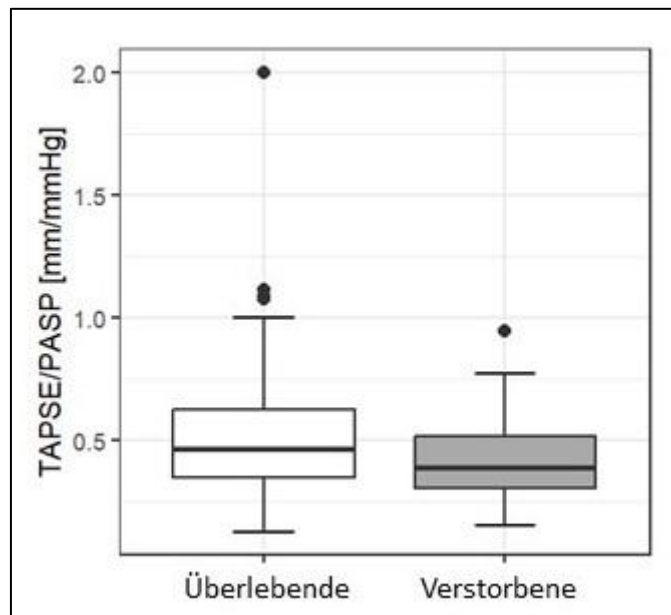


Abb. 22 Unterschied der TAPSE/PASP-Werte der Verstorbenen und Überlebenden in der BioProspektiv-Kohorte, $p=0,002$

Messparametern einen stärkeren p -Wert ($< 0,001$). Auch TAPSE erhält einen deutlich stärkeren p -Wert mit 0,083 in der Gesamtkohorte. Von TAPSE gibt es in dieser Kohorte ebenfalls deutlich mehr Messwerte, 321 statt 221. Dies lässt vermuten, dass auch der Quotienten aus den beiden Parametern TAPSE/PASP bei einer höheren Anzahl von Werten stärker wäre.

In der Subkohorte zeigen sich verschiedene Parameter als statistisch signifikant bis hochsignifikant. So ist beispielsweise PASP in der Baselinetabelle gleich stark in der Aussagekraft ($p = 0,002$) wie der zu untersuchende Quotient TAPSE/PASP. Um die Unabhängigkeit der Parameter zu prüfen, führte ich eine logistische Regression mit den statistisch signifikanten Parametern in der Baselinetabelle durch. Auf den Parameter Frühere kardiale Dekompensation wurde auf Grund der wenigen vorhandenen Werte verzichtet, genauso wie auf Kreatinin, da dieser Parameter sehr stark mit der eGFR zusammenhängt. Dafür wurde das Geschlecht in die Regressionsanalyse mit aufgenommen, da sich häufig Unterschiede zwischen Männern und Frauen zeigen.

Es zeigt sich in allen drei Modellen, dass LVEDd weiterhin statistisch signifikant bleibt. Spannenderweise war allerdings nur TAPSE/PASP ebenfalls in Modell 1 auch statistisch signifikant, während PASP und TAPSE in den Modellen 2 bzw. 3 nicht statistisch signifikant sind. Damit ist nur der Quotient aus beiden ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität in der vorliegenden BioProspektiv-Kohorte. Damit konnten wir belegen, dass

er, obwohl er in der Baselinetabelle den gleichen p-Wert wie PASP hat, den beiden Einzelparameter auch als Prädiktor für Mortalität überlegen ist. Er ist in unserer Studie der Einzige der drei Parameter, der unabhängig das Mortalitätsrisiko abschätzen kann. Im klinischen Alltag kann TAPSE/PASP helfen Patienten herauszufiltern, die ein höheres Mortalitätsrisiko haben und bei denen ein fortgeschrittenes Remodeling vorliegt.

Schmeisser A. et.al. haben in ihrer Publikation keine Unterschiede für die prognostische Stärke zwischen TAPSE und TAPSE/PASP gefunden.⁷⁰ Unsere Daten zeichnen ein anderes Bild. Der fehlende Mehrwert von TAPSE/PASP wird unter anderem von den Autoren auf die hohe Korrelation zwischen TAPSE und TAPSE/PASP zurückgeführt. Wie oben bereits erwähnt ist eine solch hohe Korrelation aus den beiden Parametern nicht verwunderlich, sondern sogar erwartbar, da der Quotient ja unter anderem aus der TAPSE mitberechnet wird. Auch die Behauptung TAPSE müsse positiv mit PASP korrelieren, um die Kontraktilität des Ventrikels wieder zu spiegeln, ist meiner Meinung nach fraglich. Nimmt der pulmonal arterielle Druck zu, so muss der rechte Ventrikel eine größere Kraft aufwenden, um Blut in diesen Kreislauf auszuwerfen. Die geschieht anfänglich über den Frank-Starling-Mechanismus. Langfristig kann es zu einer Hypertrophie des rechten Ventrikelmyokardes kommen und/oder zu einer Dilatation des Ventrikels, da immer mehr Blut im Ventrikel verbleibt, welches bei einem Schlag nicht gegen den hohen Druck in die Lungenstrombahn mit ausgeworfen werden kann. In beiden Fällen wird die Verkürzungsmöglichkeit des Ventrikels herabgesetzt. Die TAPSE misst die systolische Verschiebung der Trikuspidalebene bei einem Schlag. Kann sich der Ventrikel nicht mehr korrekt kontrahieren nimmt diese Verschiebung ab. Somit wird TAPSE kleiner. Ein negativer Zusammenhang zwischen den Parametern TAPSE und PASP wäre somit realistisch. Tello et.al. zeigte in ihrer Studie, dass TAPSE/PASP die longitudinale Verkürzung des rechten Ventrikels mit seiner Fähigkeit den pulmonal arteriellen Druck zu generieren verbindet und relevante Korrelationen zu Mortalität und der Krankheitsschwere zeigt.⁴³ Diese Ergebnisse konnten wir in unserer Untersuchung bestätigen. Auch wenn es sich bei der Kohorte von Tello et.al. um Patienten mit pulmonaler Hypertonie handelt, deren PASP-Werte stark erhöht sind und somit die einzelnen TAPSE/PASP-Werte deutlich niedriger als die in dieser Studie gefunden Werte sind, konnten wir ähnliche Tendenzen zeigen. Auch in der Tertilen-Analyse der BioCVI-Kohorte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Tertilen. Dieser war vor allem zwischen der niedrigen und der hohen bzw. der mittleren und der hohen

Tertil-Gruppe zu sehen. In den Korrelationen zeigte sich bei uns ein starker Zusammenhang zwischen TAPSE/PASP mit den im MRT-gemessenen Volumenparametern vor allem des rechten Herzens. Dilatierte Ventrikel sind ein Hinweis auf die Krankheitsschwere.⁹ Auch unsere Analysen in der BioProspectiv-Kohorte bezüglich der Mortalität weisen einen Zusammenhang von TAPSE/PASP zum Überleben der Patienten nach.

Im Krankheitsverlauf stellt sich oft die Frage, wann beginne ich eine neue Therapie oder stelle eine Bestehende um. Für eine solche Entscheidung eignen sich Cut-Off-Werte als Orientierungspunkte sehr gut. Es fällt beim Vergleich der zwei Kohorten auf, dass in der Bio-CVI-Kohorte die statistisch signifikanten Unterschiede v.a. zwischen der „niedrigen TAPSE/PASP“-Gruppe und der „hohen TAPSE/PASP“-Gruppe liegen. Der obere Cut-Off-Wert von der „niedrigen TAPSE/PASP“-Gruppe liegt bei 0,38 mm/mmHg. Dies ist auch ungefähr der Median (0,38 mm/mmHg) in der Verstobenen-Gruppe der BioProspectiv-Kohorte. Dies legt nahe, dass dieser Wert ein geeigneter Orientierungswert sein könnte, um zu entscheiden, ob bei einem Patienten Remodeling am rechten Herzen vorliegt bzw. voranschreitet. Dieser Cut-Off wurde bereits in dem Paper von A. Schmeisser et.al. vorgeschlagen. Hier konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass in einer Gruppe mit 110 HFrEF-Patienten TAPSE/PASP ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität in der multivariaten COX-Regression war und 0,38 mm/mmHg ein prognostisch relevanter Parameter in deren ROC-Analyse.⁷⁰

In dieser Arbeit wurde mittels der R-Funktion OptimalCutpoints zudem der beste Cut-Off bezogen auf die Mortalität in der Prospectiv-Kohorte berechnet. Dieser lag bei 0,3455 mm/mmHg. Dieser liegt auch ungefähr bei dem von M. Guazzi et. al. vorgeschlagenen Cut-Off-Wert von 0,36 mm/mmHg. Die Arbeitsgruppe konnte in ihrer Studie mit Herzinsuffizienzpatienten mit und ohne erhaltener LVEF zeigen, dass ein Cut-Off von 0,36 mm/mmHg gut Mortalität und Krankheitsschwere vorhersagen konnte.⁴⁴ Der kleine Unterschied zu dem bei uns berechneten Cut-Off könnte an den unterschiedlichen Patientengruppen liegen. In unserer Prospectiv-Kohorte sind nur Patienten enthalten, die eine eingeschränkte LVEF haben ($LVEF < 45\%$). In der Studienkohorte von M. Guazzi et. al. sind sowohl Patienten mit HFpEF und HFrEF enthalten. In einer multizentrischen Studie in Spanien mit Patienten, welche ein MitraClip System implantiert bekamen, konnte belegt werden, dass Patienten mit einem TAPSE/PASP-Wert $\leq 0,35$ mm/mmHg

ein signifikant höheres Risiko hatten nach dem Eingriff erneut eine Herzinsuffizienz zu entwickeln als Patienten mit einem höheren Wert.⁷⁴

Warum unterscheiden sich nun diese beiden Cut-Offs so deutlich? In den von mir genauer untersuchten Kohorten wurde der 0,38 mm/mmHg Cut-Off aus den Untersuchungen abgeleitet, in denen es vor allem um die Krankheitsschwere (um TAPSE/PASP als ein Remodeling-Parameter) ging. Der Cut-Off von 0,35 mm/mmHg wurde danach berechnet, welcher Wert am besten sich eignet, um die Mortalität vorher zu sagen. Deshalb könnte dieser zweite Cut-Off-Wert niedriger sein als der Erste. Die vorliegenden Daten und die zitierten Studien belegen, dass ein niedriger TAPSE/PASP-Quotient mit einer erhöhten Mortalität und Krankheitsschweregrad einhergeht.³⁸ Guazzi et. al. konnten zeigen, dass die Aussagekraft von TAPSE/PASP bezüglich der Herzinsuffizienz unabhängig davon ist, ob primär eine diastolische oder eine systolische Störung vorliegt.⁴⁴ Welcher Cut-Off Anwendung finden soll, ist meiner Meinung nach abhängig von der beabsichtigten Aussage. Der Cut-Off von 0,38 mm/mmHg scheint fortgeschrittenes Remodeling vorhanden/nicht vorhanden abschätzen zu können (vgl. Tabelle 1 & 3). Ein Wert $< 0,35$ mm/mmHg selektiert in unserer Studie die Patienten heraus, die das größte Risiko haben in der nächsten Zeit zu versterben. Dies konnte von Trejo-Velasco et.al. nicht bestätigt werden, da in dieser Studie die Gesamt-Mortalität keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen $\text{TAPSE/PASP} > 0,35$ mm/mmHg und $\leq 0,35$ mm/mmHg der Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz.⁷⁴ Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Vorhersagekraft der Mortalität mag an den unterschiedlichen Patientengruppen der beiden Studien liegen. Davon abgesehen zeigen jedoch alle Studien einen deutlichen Zusammenhang zwischen niedrigen TAPSE/PASP-Werten und Krankheitsschwere/Mortalität.^{38,45}

⁷⁴ Trejo-Velasco, B.; Estevez-Loureiro, R.; et. al. (2021): Prognostic Role of TAPSE to PASP Ratio in Patients Undergoing MitralClip Procedure. Journal of Clinical Medicine, DOI: 10.3390/jcm10051006

6. Einschränkungen

Mögliche Einschränkungen der Aussagekraft der vorliegenden Studie sind die relativ geringe Anzahl mit 111 Patienten in der BioCVI und 221 Patienten in der BioProspectiv-Kohorte, bei denen eine TAPSE und ein PASP-Wert gemessen wurden. Außerdem konnten bei einigen Parametern wie zum Beispiel den Strain-Parametern nicht für all diese Patienten ein Wert bestimmt werden.

Ein weiterer Punkt könnte die große Zeitspanne des Follow-Ups in der BioProspectiv Gruppe von bis zu 10 Jahren sein.

Außerdem stammen die Daten aus zwei unterschiedlichen Registern, welche Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen thematisieren.

Der in der Echokardiographie gemessenen PASP unterscheidet sich von dem direkt in einem Rechtsherzkatheter gemessenen pulmonal arteriellen systolischen Druck. Dieser Unterschied ist besonderes bei hohen PASP-Werten vorhanden. Dies mag ebenfalls einen Einfluss auf die hier präsentierten Ergebnisse haben.

Echokardiographische Parameter sind bis zu einem gewissen Grad in ihrer exakten Messung abhängig vom Untersucher, vor allem von dessen Erfahrung. Unsere Parameter wurden von verschiedenen Untersuchern im klinischen Alltag gemessen, so dass dieser Einfluss auf die Studienergebnisse gering sein sollte und die Daten reale in der Klinik Anwendung findenden Messungen repräsentieren.

7. Schlussfolgerung

In der Zusammenschau aller Befunde kann der TAPSE/PASP Quotient Remodeling-Vorgänge vor allem am rechten Herzen beschreiben. Patienten mit einem TAPSE/PASP-Wert $< 0,38$ mm/mmHg haben fortgeschrittene Umbauvorgänge an ihrem Herzen und leiden dadurch unter Einschränkungen der Lebensqualität im Alltag. Leider tragen diese Patienten auch ein höheres Risiko, früher zu versterben, wie die Analysen in der Prospektiv-Kohorte zeigen. Der TAPSE/PASP Quotient fungiert daher auch als prädiktiver Faktor für Mortalität. Diese Patienten müssen engmaschiger überwacht werden, damit eventuelle Verschlechterungen rechtzeitig bemerkt werden und therapeutisch entgegengesteuert werden kann.

Die Analysen zeigten, dass der Quotient aus TAPSE und PASP eine bessere Vorhersage über den Gesundheitszustand eines Patienten treffen kann als die Einzelparameter TAPSE oder PASP. Da vielerorts ein Echokardiographiegerät zur Verfügung steht, mit dem der Quotient gemessen werden kann, stellt der TAPSE/PASP Quotient eine Verbesserungsmöglichkeit im Rahmen von Verlaufskontrollen im klinischen Alltag dar. Ein MRT, welches bis jetzt den Goldstandard für die Diagnostik und die therapeutische Überwachung des Remodelings am Herzen darstellt, ist hingegen sehr personal- und zeitaufwändig und nicht überall vorhanden.

8. Zusammenfassung

8.1. Deutsch

Fragestellung: In dieser Studie wurde der Frage nachgegangen, ob der Echokardiographie Parameter TAPSE/PASP eine Aussage über das kardiale Remodeling, vor allem des rechten Herzens, geben kann.

Methode: In die Studie wurden 408 Patienten der BioCVI-Studie mit ischämischer oder nicht-ischämischer Kardiomyopathie eingeschlossen. In den Echokardiographieuntersuchungen der Patienten konnte für 111 Patienten eine TAPSE- und ein PASP-Wert gemessen werden. In einer Baselinetabelle würden diese 111 in drei Gruppen nach den Tertilen ihrer TAPSE/PASP-Quotienten geordnet und anhand ihrer Personen bezogenen Daten (z.B. Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen), MRT-Parameter (z.B. RVESV, LVESV), Echokardiografieparameter (z.B. LVEF) und Biomarkern (z.B. eGFR) miteinander verglichen. In einem nächsten Schritt wurde der Quotient in einer Korrelationsanalyse nach Pearson mit den MRT-Parameter weiter untersucht. Zur Validierung der Ergebnisse analysierte ich in einer anderen Kohorte mit 615 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und einer EF < 45% aus der BioProspektiv-Studie die Aussagekraft von TAPSE/PASP bezüglich der Mortalität. Bei 221 dieser Patienten konnte ein TAPSE/PASP-Quotient errechnet werden. In einer Baselinetabelle wurden die Verstorbenen und Überlebenden verglichen. Hier wurden die gleichen Parameter verwendet wie bei der BioCVI-Baselinetabelle allerdings ohne MRT-Parameter. Als nächstes wurden drei Modelle einer logistischen Regression mit den hochsignifikanten Parametern aus der Baseline-Analyse und jeweils einem der drei Parameter TAPSE, PASP oder TAPSE/PASP erstellt.

Ergebnisse: In der Baselineanalyse der BioCVI-Daten zeigte sich, dass Patienten mit einem niedrigen TAPSE/PASP-Quotienten signifikant größere Ventrikelvolumina, kleinere RVEF-Werte, höhere NTproBNP-Werte, auch kleinere LVEF-Werte und schlechtere Werte bei den Strainparametern für beide Herzseiten aufwiesen. In den Korrelationsanalysen korrelierte TAPSE/PASP gut mit den Volumina der Herzhöhlen im MRT. Dabei zeigte sich der Quotient für die rechtsventrikulären Parameter auch stärker als TAPSE oder PASP allein. In der BioProspektiv-Kohorte zeigte sich TAPSE/PASP als Prädiktor für Mortalität und blieb in den drei logistischen Regressionsmodellen mit LVEDd der einzige unabhängige Prädiktor. Als Cut-Off für fortgeschrittenes Remodeling konnte 0,38 mm/mmHg und für Mortalität 0,35 mm/mmHg ermittelt werden.

Schlussfolgerung: TAPSE/PASP ist ein Echokardiographie-Parameter anhand dessen der Fortschritt des Remodelings am Herzen vor allem der rechten Seite abgeschätzt werden kann. Ebenso ist der Quotient TAPSE/PASP ein Prädiktor für Mortalität.

8.2 Englisch

Could TAPSE/PASP be a prognostic value for maladaptive cardiac remodeling and mortality in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy?

Aim: In this study, we wanted to analyse whether the echocardiographic parameter TAPSE/PASP could be a prognostic value for maladaptive cardiac remodeling, especially of the right heart.

Method: We compared the echocardiographies of 111 patients diagnosed with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy with their cardiac magnetic resonance imaging examination (cMRI). The results were validated in another cohort consisting of 221 patients with diagnosed or suspected cardio-vascular disease (CVD). To show the advantage of TAPSE/PASP we performed the same analyse with TAPSE and compared it in the end with the outcome from the TAPSE/PASP analyse.

Results: In the baseline-analyse we established a statistic significant difference between the patients with a TAPSE/PASP < 0,38 mm/mmHg and those with a TAPSE/PASP > 0,62 mm/mmHg based on the cMRI-parameters. We could find a similar result for TAPSE < 16 mm. However, the correlation TAPSE/PASP showed a stronger connection with the cMRI-parameters RVEF, RVEDVI, RVESVI and RV global longitudinal strain than TAPSE or PASP. Only the volumetric parameters from the left side chambers had a stronger correlation with PASP than with TAPSE/PASP. We also documented a TAPSE/PASP connection to the left side of the heart because there is a correlation between both LVEF and LV global longitudinal strain to TAPSE/PASP. In the validation cohort, low TAPSE/PASP was associated with a higher mortality and in the logistic regression analyse it remained an independent prognostic value for mortality. Neither TAPSE nor PASP in itself showed an independent prognostic value for mortality in the validation cohort. As a possible cut-Off for remodeling 0,38 mm/mmHg could be established with our data and 0,35 mm/mmHg for mortality.

Conclusion: TAPSE/PASP can predict RV remodeling and is an independent prognostic parameter for mortality.

9. Abkürzungsverzeichnis

AS	Aortenklappenstenose
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
(e)GFR	(estimated/geschätzte) Glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion des linken Ventrikels
HFpEF	Herzinsuffizienz mit uneingeschränkter Ejektionsfraktion des linken Ventrikels
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion des linken Ventrikels
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
IQR	Interquartilsrange/-abstand
IVSd	Enddiastolische Dicke des Septums
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
LVEDd	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEDVI	Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVESVI	Linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex
LVPWd	Linksventrikuläre Hinterwand
LV-SV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck

MRT	Magnetresonanztomographie
NTproBNP	N-terminales pro Brain natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
PASP	Systolischer pulmonaler arterieller Druck
PCI	Percutane Koronarintervention
PH	Pulmonale Hypertonie
RA	Rechtes Atrium
RV	Rechter Ventrikel
RVEDd	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEDVI	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESV	Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
RVESVI	Rechtsventrikulärer endsystolischer Volumenindex
RVSV	Rechtsventrikulärer Schlagvolumen
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TE	Time of echo
TR	Time of repetition
SD	Standardabweichung
SSFP	Steady-state-free precession Abfolgen

10. Darstellungs-, Abbildungs-, Tabellenverzeichnis

10.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 NYHA-Stadien Einteilung	14
Tabelle 2 Baselinetabelle - BioCVI	36
Tabelle 3 Baselinetabelle - BioCVI Strain-Parameter	433
Tabelle 4 Korrelation TAPSE/PASP, TAPSE, PASP	44
Tabelle 5 Korrelation TAPSE/PASP, TAPSE, PASP - Strainparameter	466
Tabelle 6 Baselinetabelle - BioProspektiv 609 Patienten	47
Tabelle 7 Baselinetabelle - BioProspektiv 221 Patienten	48
Tabelle 8 Logistische Regression - BioProspektiv	53

10.2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Blutfluss durchs Herz	7
Abb. 2 Druck-Volumen-Diagramm Frank-Starling-Mechanismus LV	9
Abb. 3 Aktin und Myosinüberlappung	11
Abb. 4 Plaques im Gefäß und Gefäßverschluss durch Thrombus	14
Abb. 5 Kardiomyopathie-Formen	16
Abb. 6 Echokardiographische Messung TAPSE	20
Abb. 7 Echokardiographische Messung PASP	21
Abb. 8 Freisetzung BNP und NTproBNP bei Vorhofdehnung	26
Abb. 9 Gruppeneinteilung nach TAPSE/PASP-Tertilen in BioCVI-Kohorte	33
Abb. 10 Vergleich der Pumpleistung (mittels LVEF [%] gemessen in der Echokardiographie	38
Abb. 11 Vergleich der NTproBNP-Werte in den Tertilen-Gruppen (BioCVI)	40
Abb. 12 Vergleich RVESV [ml] (gemessen im MRT) zwischen den TAPSE/PASP- Tertilen	41
Abb. 13 Vergleich der LVEF [%] (gemessen im MRT) über die 3 TAPSE/PASP-Tertile	422
Abb. 14 Vergleich TAPSE [mm] Überlebende zu Verstorbenen	511
Abb. 15 ROC-Kurve zu Cut-Off-Werten TAPSE/PASP bezogen auf die Mortalität (BioProspektiv)	54

Abb. 16 Vergleich RVEF [%] (gemessen im MRT) zwischen den 3 TAPSE/PASP-Tertilen	58
Abb. 17 Korrelation TAPSE/PASP ~ NTproBNP als Beispiel für Zusammenhänge zwischen dem Quotienten und Biomarker, welche auf ein Remodeling hinweisen	60
Abb. 18 Vergleich der Volumina in den drei TAPSE/PASP-Tertilen am Beispiel des RVESVI [ml/m ²]	61
Abb. 19 Korrelation RV global radial Strain [%] zu a) TAPSE/PASP b) PASP c) TAPSE	62
Abb. 20 Korrelation RVEDVI [ml/m ²] (gemessen im MRT) zu a) TAPSE/PASP b)PASP c)TAPSE	64
Abb. 21 Korrelation zwischen PASP ~ LVEDVI als Beispiel für die Korrelation zwischen PASP und linksventrikulären Parametern	65
Abb. 22 Unterschied der TAPSE/PASP-Werte der Verstorbenen und Überlebenden in der BioProspectiv-Kohorte	66

11. Literaturverzeichnis/ Quellenangaben

1. Agasthi, P.; Chao, C.-J.; et al. (2020): Comparison of echocardiographic parameters with cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of right ventricular function. *Echocardiography*, S. 1-11
2. Aloia, E.; Cameli, M.; et. al. (2016): TAPSE: An old but useful tool in different diseases. *International Journal of Cardiology* 225, S. 177–183. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.009>
3. AMBOSS Aufbau des Herzens 04.05.2022 16:40 Uhr: https://www.amboss.com/de/wissen/Aufbau_des_Herzens
4. American Heart Association 03.02.2021 15:38 Uhr: <https://www.heart.org/en/health-topics/cardiomyopathy/what-is-cardiomyopathy-in-adults/dilated-cardiomyopathy-dcm>
5. American Heart Association 19.03.2021 18:01 Uhr: <https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/classification>
6. Amsallem, M.; Mercier, O.; et.al. (2018): Fortgotten No More A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease. *Journal of American College Cardiology: HEART FAILURE* Vol 6 No 11. S. 891-903
7. Andersen, S.; Nielsen-Kudsk, J.E.; et. al. (2019): Right Ventricular Fibrosis. *Circulation*, 139, S. 269–285
8. Baenkler, H.-W.; Goldschmidt, H.; et al. (2015): *Kurzlehrbuch Innere Medizin*, Thieme-Verlag 3. Auflage, S. 33 – 47
9. Baenkler, H.-W.; Goldschmidt, H.; et al. (2015): *Kurzlehrbuch Innere Medizin*, Thieme-Verlag 3. Auflage, S. 59 – 60
10. Baenkler, H.-W.; Goldschmidt, H.; et al. (2015): *Kurzlehrbuch Innere Medizin*, Thieme-Verlag 3. Auflage, S. 86
11. Bourantas, C.V.; Loh, H.P.; et al. (2011): Relationship between right ventricular volumes measured by cardiac magnetic resonance imaging and prognosis in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 2011, 13, S. 52–60
12. Collete, J.P.; Thiele, H.; et. al. (2021): 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 42, 1289_1367 doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

13. Conti, V.; Migliorini, F.; et.al. (2021): Right heart exercise-training-adaptation and remodelling in endurance athletes. Scientific reports nature portfolio. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02028-1>
14. Curley, D.; Lavin Plaza, B.; et. al. (2018): Molecular imaging of cardiac remodeling after myokardial infarction. Basic Research in Cardiology 113:10, S. 1 – 18
15. Drake, J.I.; Bogaard, H.J.; (2011): Molecular signature of a right heart failure program in chronic severe pulmonary hypertension.
American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 45, S. 1239–1247
16. Echobasics 01.05.2021 14:24 Uhr: <https://www.echobasics.de/pa.html>
17. Echobasics 18.03.2021 22:03 Uhr: <https://www.echobasics.de/diastole.html>
18. Evaldsson, A. W.; Lindholm, A.; et.al. (2020): Right ventricular function parameters in pulmonary hypertension: echocardiography vs. cardiac magnetic resonance.
BioMed Central Cardiovascular Disorders DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01548-4>
19. Fischer, J. (2017): Endspurt Klinik Pathologie, Radiologie, Klinische Chemie.
Thieme-Verlag 2. Auflage, S. 61 – 63
20. Frangogiannis, N.G. (2017): Fibroblasts and the extracellular matrix in right ventricular disease. Cardiovascular Research, 113, S. 1453–1464
21. Flachskampf, F.A. (2017): Kursbuch Echokardiografie. Thieme-Verlag 6.Auflage, S. 18 – 21
22. Flachskampf, F.A. (2017): Kursbuch Echokardiografie. Thieme-Verlag 6. Auflage, S. 212
23. Flachskampf, F.A. (2017): Kursbuch Echokardiografie. Thieme-Verlag 6.Auflage, S. 231
24. Frantz, S.; Anker, S.D.; et.al. (2021): ESC Pocket Guidelines Herzinsuffizienz.
Börm Bruckmeier Verlag GmbH Grünewald, S. 9 – 10
25. Freed, B.H.; Gomberg-Maitland, M; et. al. (2012): Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 14, 11
26. García-Álvarez, A.; García-Lunar, I.; et al. (2015): Association of myocardial T1-mapping CMR with hemodynamics and RV performance in pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging, 8, S. 76–82

27. Geva, T. (2014): Is MRI the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease?: MRI is the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease. *Circulation Cardiovascular Imaging*, 7, S. 190–197
28. Ghio, S.; Gavazzi, A.; et al. (2001): Independent and Additiv Prognostic Value of Right Ventricular Function and Pulmonary Arterial Pressure in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 37, S. 183 – 188
29. Ghio, S.; Guazzi, M.; et al. (2017): Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 19, S. 873–87
30. Ghio, S.; Temporelli, P.L.; et.al. (2013): Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 15, S. 408–414. DOI: doi:10.1093/eurjhf/hfs208
31. Greiner, S.; Jud, A.; et. al. (2014): Reliability of Noninvasive Assessment of Systolic Pulmonary ArteryPressure by Doppler Echocardiography Compared to Right Heart Catheterization: Analysis in a Large Patient Population. *Journal of the American Heart Association*, S. 1 – 8. DOI: 10.1161/JAHA.114.001103
32. Greyson, C.R. (2011): Evaluation of Right Ventricular Function. *Current Cardiology Reports*, 13. S. 194–202 DOI: 10.1007/s11886-011-0174-5
33. Grothues, F.; Moon, J.C.; et. Al. (2004): Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *American Heart Journal*, 147, S. 218–223
34. Guazzi, M.; Bandera, F.; et.al. (2013): Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, 305, S. 1373 – 1381
35. Gulati, A.; Ismail, T.F.; et. al. (2013): The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 128, S. 1623–1633
36. Haddad, F.; Hunt, S. et. al. (2008): Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I Anatomy, Physiology, Aging, and Functional Assessment of the

Right Ventricle. *Circulation* 117, S. 1436-1448 DOI:
10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576

37. Havlenova, T.; Skaroupkova, P.; et. al. (2021): Right versus left ventricular remodeling in heart failure due to chronic volume overload. *Scientific reports nature portfolio*. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96618-8>
38. Jorstig, S.; Waldenborg, M.; et. al. (2017): Right ventricular ejection fraction measurements using two-dimensional transthoracic echocardiography by applying an ellipsoid model. *Cardiovascular Ultrasound* DOI: 10.1186/s12947-017-0096-5
39. Kanagala, P.; Arnold, J.R.; et. al. (2021): Prevalence of right ventricular dysfunction and prognostic significance in heart failure with preserved ejection fraction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 37, S. 255–266, online 2020 <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01953-y>
40. Knuuti, J.; Wijns, W.; et. al. (2019): 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* 41, 407_477 doi:10.1093/eurheartj/ehz425
41. Kochav, J.; Simprini, L.; et. al. (2015): Imaging of the Right Heart – CT and CMR. *Echocardiography* 32 Suppl 1, S. 53-68
42. Larose, E.; Ganz, P.; et. al. (2007): Right ventricular dysfunction assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts poor prognosis late after myocardial infarction. *Journal of American College of Cardiology*, 49, S. 855–862
43. Lüllmann-Rauch, R.; Asan, E.; et al. (2019): *Taschenlehrbuch Histologie*. 6. Auflage, S. 321 – 325
44. Maries, L.; Manitiu, I. (2013): Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovascular Journal of Africa*, 24, S. 286 – 289
45. McDonagh, T.; Metra, M.; et. al. (2021): 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2021) 42, 3599_3726 doi:10.1093/eurheartj/ehab368
46. Mooij, C.F.; de Wit, C.J.; et.al. (2008): Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 28, S. 67–73
47. Pape, H.-C.; Kurtz, A.; et. al. (2014): *Physiologie*. Thieme-Verlag 7. Auflage, S. 177-182

48. Porter, K. E.; Turner, N. A. (2009): Cardiac fibroblasts: At the heart of myocardial remodeling. *Pharmacology & Therapeutics* 123. S. 255 – 27
49. Rain, S.; Handoko, M.L.; et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2013, 128, S. 2016–2025
50. Roller, C. F.; Wiedenroth, C.; et al. (2016): Native T1 mapping and extracellular volume fraction measurement for assessment of right ventricular insertion point and septal fibrosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Radiology*, DOI 10.1007/s00330-016-4585-y, S. 1 – 12
51. Rudski, L.G.; Lai, W.W.; et. Al. (2010): Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23, S. 685–713
52. Saito, C.; Jujo, K.; et.al. (2022): Prognostic impact of right ventricular function affected by pulmonary hypertension in hospitalized heart failure patients. *Journal of Cardiology* 79, S. 376–384, online 2021 doi: 10.1016/j.jjcc.2021.10.008.
53. Sabe, M.A.; Sabe, S.A.; et. al. (2016): Predictors and Prognostic Significance of Right Ventricular Ejection Fraction in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation*, 134, S. 656–665
54. Salah, K.; Stienen, S.; et.al. (2019): Prognosis and NTproBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart* DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314173, S. 1182 – 1189
55. Sanz, J.; Sánchez-Quintana, D.; et. al. (2019): Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle. *Journal of American College of Cardiology*, Vol 73 No 12. S. 1463-1482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.076>
56. Scatteia, A.; Baritussio, A.; et. Al. (2017): Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Failure Reviews* 22, S. 465 – 476
57. Schalla, S.; Jaarsma, C.; et. al. (2015): Right ventricular function in dilated cardiomyopathy and ischemic heart disease: Assessment with non-invasive imaging. *Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation.*, 23, S. 232–240

58. Schmeisser, A.; Rauwolf, T.; et.al. (2020): Pressure-volume loop validation of TAPSE/PASP for right ventricular arterial coupling in heart failure with pulmonary hypertension. *European Heart Journal Cardiovasc Imaging*, 22, S. 168 – 176
59. Swift, A.J.; Capener, D.; et al. (2017): Magnetic Resonance Imaging in the Prognostic Evaluation of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196, S. 228–239
60. Swift, A.J.; Rajaram, S.; et.al. (2014): Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 7, S. 100–106
61. Tallquist, M. D.; Molkentin, J. D. (2017): Redefining the identity of cardiac fibroblasts. *Nature Reviews Cardiology*, 14, S. 484 – 491
62. Tello, K.; Axmann, J.; et.al. (2018): Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*, 266, S. 229 – 235
63. Tello, K.; Wan, J.; et al. (2019): 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. *Circulation Cardiovascular Imaging*, 12, e009047
64. Thygesen, K.; Alpert J. S.; et al. (2019): Fourth universal definition of myokardialinfarktion (2018). *European Heart Journal* 40. S. 237-269
65. Trejo-Velasco, B.; Estevez-Loureiro, R.; et. al. (2021): Prognostic Role of TAPSE to PASP Ratio in Patients Undergoing MitralClip Procedure. *Journal of Clinical Medicin*, DOI: 10.3390/jcm10051006
66. Trip, P.; Rain, S.; et. al. (2015): Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 45, S. 1603–1612
67. Vaes, B.; Delgado, V.; et. al. (2010): Diagnostic accuracy of plasma NT-proBNP levels for excluding cardiac abnormalities in the very elderly. *BioMed Central Geriatrics*, 10, S. 1 – 9
68. Valsangiacomo Buechel, E. R.; Mertens, L. L. (2012): Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging. *European Heart Journal*, 33(8), S. 949 – 960

69. Van der Bruggen, C.E.E.; Tedford, R.J.; et. al. (2017): RV pressure overload: From hypertrophy to failure. *Cardiovascular Research*, 113, S. 1423–1432. DOI: 10.1093/cvr/cvx145
70. van de Veerdonk, M.C.; Kind, T.; et. al. (2011): A. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *Journal of American College of Cardiology*, 58, S. 2511–2519.
71. Venkatachalam, S.; Wu, G.; et.al. (2017): Echocardiographic assessment of the right ventricle in the current era: Application in clinical practice. *Echocardiography* 34. S. 1930-1947
72. Vonk Noordegraaf, A.; Chin, K.M.; et. al. (2019): Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: An update. *European Respiratory Journal*, 53, 1801900
73. Zhao, L.; Lu, A.; et. al. (2020): Effects of Different LVEF Assessed by Echocardiography and CMR on the Diagnosis and Therapeutic Decisions of Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Physiology*, DOI: 10.3389/fphys.2020.00679
74. Zornoff, L.A.; Skali, H.; et al. (2002): Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *Journal of American College of Cardiology*, 39, S. 1450–1455

12. Publikationsverzeichnis

1. Keranov S., Haen S., et.al. (2021): Application and Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio in Patients with Ischemic and Non-Ischemic Cardiomyopathy. Diagnostics DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122188>
2. Keranv S., Jafari L., Haen S., et.al. (2022): CILP1 as a biomarker for right ventricular dysfunction in patients with ischemic cardiomyopathy. Pulmonary Circulation DOI: <https://doi.org/10.1002/pul2.12062>

13. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Datum

Unterschrift

14. Danksagung

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Till Keller für seine Betreuung meiner Doktorarbeit bedanken. Er war für mich ansprechbar, wenn ich Fragen oder Probleme hatte.

Ein weiterer großer Dank gilt auch meinem Betreuer Dr. Stanislav Keranov, der mir ebenfalls mit Rat und Tat zu Seite stand. Herr Dr. Keranov unterstütze mich auch bei den Nachmessungen fehlender Werte. Vielen Dank dafür!

Für die unglaublich große Unterstützung bei der Einarbeitung in das statistische Auswertungsprogramm R-Studio möchte ich mich herzlich bei Herrn Dimitri Grün bedanken. Er stand mir oft bei der Fehlersuche in den Code-Zeilen zur Seite.

Bei Frau Claudia Brüderle möchte ich mich sehr herzlich für die Einarbeitung in die Datenbank RedCap und das Follow-Up der BioProspectiv Studie und die Unterstützung bei Problemen bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Vater und meiner Mutter bedanken. Sie standen mir zu jeder Tages- und Nachtzeit während meiner Ausbildung und der Erstellung meiner Doktorarbeit mit ihrem Rat zur Seite, beantworteten meine Fragen und begleiteten mich durch alle Höhen und Tiefen in dieser Zeit.

Ein großer Dank geht auch an meinen Lebensgefährten Mike, der mich während der ganzen Zeit unterstützte, mich wieder antrieb und mir Mut machte, wenn ich dachte, ich schaffe es nicht mehr.

Ich möchte mich bei all diesen Personen von ganzem Herzen bedanken, dass sie mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.