

Einfluss des Plasmavolumenstatus als Vorlastparameter auf den linksventrikulären Strain und die Auswirkung auf dessen prognostische Vorhersagekraft

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Okanovic, Lejla

aus Singen (Hohentwiel)

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim und der

Abteilung Kardiologie

Gutachter/in: Prof. Dr. Andreas Rolf

Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. István Vadász

Tag der Disputation: 12.06.2025

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
1.1 Herzinsuffizienz	2
1.1.1 Definition und Einteilung	2
1.1.2 Prävalenz der Herzinsuffizienz	3
1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	3
1.1.4 Kompensationsmechanismen der Herzinsuffizienz bei HF-rEF	5
1.1.5 Klinische Symptomatik der Herzinsuffizienz	7
1.1.6 Klassifikation der Dyspnoe bei Herzinsuffizienz nach New York Heart Association	8
1.1.7 Diagnostik der Herzinsuffizienz	8
1.2 Aufbau des linksventrikulären Myokards	9
1.3 Strainanalyse	9
1.3.1 Definition	9
1.3.2 Die Strainkurve	11
1.3.3 Verfahren der MRT-basierten Strainanalyse	14
1.3.4 Globaler longitudinaler Strain als prognostischer Marker	16
1.3.5 Vorlastabhängigkeit des globalen longitudinalen Strains	18
1.4 Plasmavolumenstatus	19
1.4.1 Definition	19
1.4.2 Quantitative Marker des Plasmavolumenstatus	22
1.5 Ziel und Fragestellung	22
2 MATERIAL UND METHODEN	23
2.1 Studienaufbau	23
2.1.1 Übersicht	23
2.1.2 Einschlusskriterien	23
2.1.3 Ausschlusskriterien	24
2.2 Ethikvotum	24
2.3 MRT-Protokoll	24
2.3.1 Vorbereitung der PatientInnen	24
2.3.2 Einstellung der Untersuchungssequenzen	25
2.3.3 Generierung der Schnittbilder	26
2.3.4 Perfusionsmessungen	29
2.3.5 Late Gadolinium Enhancement	29
2.4 Bildanalyse	29
2.4.1 Volumetrie	29
2.4.2 Strainanalyse	31
2.5 Laborchemische Untersuchungen	33
2.5.1 Berechnung und Validierung des PVS	33
2.5.2 Bestimmung des NT-proBNP	33
2.6 Follow-up	34
2.7 Statistische Analyse	34
3 ERGEBNISSE	36
3.1 Baseline-Charakteristika	36
3.2 Berechnung und Validierung des PVS	44
3.3 Berechnung des Einflusses des PVS als Vorlastparameter auf den linksventrikulären Strain	45
3.4 Berechnung der prognostischen Vorhersagekraft der Strainanalyse	49
3.5 Berechnung der prognostischen Vorhersagekraft des PVS	50

4 DISKUSSION	51
4.1 Diskussion der Methoden.....	52
4.1.1 Strainanalyse mittels MRT-basiertem Feature-Tracking.....	52
4.1.2 Bestimmung des Plasmavolumenstatus.....	53
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	55
4.2.1 Korrelation PVS und longitudinaler Strain.....	55
4.2.2 Globaler longitudinaler Strain als prognostischer Marker.....	57
4.2.3 Plasmavolumenstatus als prognostischer Marker.....	58
4.3 Limitationen	61
4.3.1 Probandenkollektiv	61
4.3.2 Untersuchung der Vorlastabhängigkeit	61
4.3.3 Der Nachbeobachtungszeitraum	61
4.4 Schlussfolgerung und klinischer Ausblick	62
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	63
5.1 Hintergrund	63
5.2 Methoden.....	63
5.3 Ergebnisse	64
5.4 Schlussfolgerung	64
6 SUMMARY.....	65
6.1 Background	65
6.2 Methods.....	65
6.3 Results	65
6.4 Conclusion.....	66
7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	67
8 TABELLENVERZEICHNIS	70
9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	71
10 LITERATURVERZEICHNIS	73
11 ANHANG	81
12 ERKLÄRUNG.....	90
13 DANKSAGUNG	91

1 Einleitung

Die Echokardiographie ist weiterhin der Eckpfeiler der bildgebenden kardiologischen Diagnostik. Viele diagnostische und therapeutische Entscheidungen wurden vor allem auf Basis der linksventrikulären Ejektionsfraktion getroffen. Mit der technischen Entwicklung der Magnetresonanztomographie hat sich ein weiteres Feld der diagnostischen Methoden in der Kardiologie eröffnet (1). In Anbetracht des technischen Fortschritts wurde die kardiale MRT in zahlreiche Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften für Kardiologie aufgenommen, sodass die Indikation zur kardialen MRT bei zahlreichen klinischen Fragestellungen zugenommen hat (2, 3).

So ist im Gegensatz zu anderen Verfahren der kardialen Bildgebung die MRT das einzige diagnostische Verfahren, welches zur Gewebecharakterisierung des Myokards befähigt und Rückschlüsse auf vorliegende Erkrankungen und die Prognose der PatientInnen ziehen lässt. Zu den weiteren klinischen Indikationen der kardialen MRT zählen die Vitalitäts- und Ischämiediagnostik bei koronarer Herzkrankheit (KHK), Kardiomyopathien oder die Planung vor Intervention bei strukturellen Herzerkrankungen (1). Ein weiteres Tool, die Bestimmung der myokardialen Volumina mittels MRT, hat sich als Referenzstandard etabliert und bietet eine hervorragende Einschätzung der systolischen Funktion des Myokards (4). Zusätzlich zu den hier beschriebenen Möglichkeiten der Funktionsanalyse bietet die kardiale MRT mit der Strainanalyse ein weiteres Werkzeug zur Einschätzung der kardialen Funktion, insbesondere der systolischen Funktion. Frühzeitig lassen sich mittels Strainanalyse funktionelle Einbußen ermitteln, noch bevor Einschränkungen der EF nachzuweisen sind (5). Darüber hinaus lässt sich mithilfe der Strainanalyse auch die Vorhoffunktion quantifizieren und diagnostische und prognostische Nutzen ableiten (6). Diese Eigenschaften heben den zunehmenden klinischen Stellenwert der kardialen MRT und der Strainanalyse hervor und begründen die vielfache Auseinandersetzung in klinischen Studien mit diesem Thema, wie auch in dieser Arbeit.

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition und Einteilung

Die meisten kardialen Erkrankungen können im Verlauf zu einer Herzinsuffizienz führen. Unter dem Begriff der Herzinsuffizienz versteht man kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern ein klinisches Syndrom, das durch eine Beeinträchtigung der myokardialen Struktur und/oder Funktion des Herzens zu einer verminderten kardialen Auswurfleistung und/oder erhöhten Füllungsdrücken in Ruhe oder unter Belastung führt (7).

Das erzeugte Herzzeitvolumen reicht nicht aus, um den Körper mit ausreichend Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen. Ursache eines verminderten Herzzeitvolumens können sowohl eine reduzierte Pumpfunktion, als auch eine eingeschränkte Relaxationsfähigkeit des Herzens sein. Resultierend entwickeln sich Symptome der Herzinsuffizienz wie Leistungsminderung, Müdigkeit, Dyspnoe und Stauung (8).

Die Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt anhand der gemessenen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF):

- HF-rEF (= heart failure with reduced left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$): Systolische Herzinsuffizienz als Folge einer Kontraktionsstörung des Myokards.
 - HF-pEF (= heart failure with preserved left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$): Diastolische Herzinsuffizienz als Folge einer diastolischen Funktionsstörung des Ventrikels bei erhaltener systolischer Pumpfunktion.
 - HF-mrEF (= heart failure with mildly reduced left ventricular ejection fraction 41 - 49 %): Als Zwischen- oder Übergangsstadium anzusehen.
- (7)

Des Weiteren kann die Herzinsuffizienz auch nach Herzzeitvolumen (Low-output-failure, High-output-failure), nach bevorzugt betroffener Kammer (Linksherz-, Rechts-herz- oder Globalherzinsuffizienz) und nach zeitlichem Verlauf (akut vs. chronisch) unterteilt werden. Jedoch ist die Einteilung nach LVEF von größter Bedeutung, da die meisten PatientInnen über ihre EF-Werte in Studien eingeschlossen werden und sich hieraus auch therapeutische Konsequenzen ableiten (7).

1.1.2 Prävalenz der Herzinsuffizienz

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz hat in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen. Im Mittel beträgt diese 2 %, bei PatientInnen über 80 Jahren sogar 25 % (7). Dies ist unter anderem auf eine verbesserte Therapie nach akutem Herzinfarkt, bei KHK, Herzklappenerkrankungen und Kardiomyopathien zurückzuführen (9). Hospitalisierungen mit Herzinsuffizienz als Hauptdiagnose sind im Jahr 2019 mit 510 Fällen/100.000 im Vergleich zum Jahr 2018 um 4,8 % gestiegen (10). Hieraus wird ersichtlich, dass Hospitalisierungen bei Herzinsuffizienz ein zunehmendes ökonomisches Problem darstellen und die frühzeitige Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz von großer Bedeutung sind (11).

1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz lässt sich in drei Bereiche untergliedern:

- **Systolische Dysfunktion:** Ursachen einer systolischen Dysfunktion sind:
 1. Eine verminderte Kontraktilität aufgrund des Verlustes von funktionsfähigem Myokard. Infolge einer verminderten Kontraktilität entleert sich der Ventrikel während der Systole nur unzureichend. Das Schlagvolumen nimmt ab, wohingegen das EDV ansteigt. Somit nimmt die Ejektionsfraktion ($EF = SV/EDV$) ab. Als häufige Ursache ist der Myokardinfarkt, Kardiomyopathien wie auch eine Myokarditis anzuführen.
 2. Eine erhöhte Ventrikelwandspannung aufgrund einer Volumen- oder Druckbelastung des Ventrikels.
 - a. Bei Volumenbelastungen kommt es u. a. aufgrund eines insuffizienten Verschlusses der Aorten- oder Pulmonalklappen zu einem erhöhten Pendelvolumen zwischen Vorhof und Ventrikel, welches sich zum Schlagvolumen hinzuaddiert. Dementsprechend steigen das EDV und der Radius r des Ventrikels an. Um ein adäquates Schlagvolumen zu ermöglichen, müsste die Wandspannung T ansteigen. Dies gelingt nur ungenügend, sodass das SV und somit das HZV langfristig sinken. Als Folge chronischer Volumenbelastungen hypertrophiert der Ventrikel mit Zunahme der Myokarddicke d , bei weiterhin bestehender Dilatation (=

exzentrische Hypertrophie). Bei nicht behandelter Grunderkrankung schreitet der Umbau des Myokards stetig voran (= kardiales Remodeling).

- b. Druckbelastungen, denen z. B. eine systemische bzw. pulmonale Hypertonie sowie eine Aorten- bzw. Pulmonalklappenstenose zugrunde liegen, führen zu einer Erhöhung der Wandspannung T . Die Erhöhung der Wandspannung T dient dem Aufbau eines ausreichenden Ventrikeldruckes P , welcher die Aufrechterhaltung der Auswurfleistung gewährleisten soll. Aufgrund der erhöhten Nachlast, entwickeln sich eine systolische Dysfunktion und kompensatorisch eine konzentrische Hypertrophie des Myokards, wobei das Kammer Volumen konstant bzw. durch die Hypertrophie des Myokards sogar vermindert ist. In Folge der Hypertrophie verbessert sich die systolische Dysfunktion des Herzens, jedoch verschlechtert sich im Verlauf die diastolische Herzfunktion. Die Kammerfüllung während der Diastole ist durch die Hypertrophie des Ventrikels erschwert. Konsekutiv verringert sich das EDV und somit das HZV.

- **Diastolische Dysfunktion:** Ursachen einer diastolischen Dysfunktion sind:
 1. Eine verminderte Kammerfüllung durch ungenügende Relaxation. Ursächlich ist u. a. eine reduzierte Ca^{2+} - Pumprate aufgrund eines ATP-Mangels bei Ischämie. Die Relaxation des Ventrikels während der Diastole ist nicht genügend, um eine ausreichende Ventrikelfüllung sicherzustellen. Infolgedessen nehmen das SV und das EDV ab.
 2. Behinderung der Ventrikelfüllung. Die diastolische Relaxation kann durch externe Umstände, w. z. B. eine Herzhypertrophie bei arterieller Hypertonie, eine konstriktive Perikarditis, Herzbeutel tamponade oder restriktive Kardiomyopathie beeinträchtigt sein (12).
- **Herzrhythmusstörungen:** Herzrhythmusstörungen sind selten die primäre Ursache einer Herzinsuffizienz bei ansonsten gesundem und funktionstüchtigem

Myokardgewebe. Vielmehr können sie den Schweregrad einer Herzinsuffizienz anderer Ursache erhöhen und eine akute Dekompensation auslösen.

1. Bradykardien/Bradyarrhythmien: Bradykardien sind durch eine Herzfrequenz von < 60 Schlägen/min definiert. Bradykarde Rhythmusstörungen bei PatientInnen mit eingeschränktem Schlagvolumen können dazu führen, dass das HZV ($\text{HZV} = \text{HF} \times \text{SV}$) nicht mehr aufrechterhalten werden kann.
2. Tachykardien/Tachyarrhythmien: Tachykardien sind durch eine Herzfrequenz von > 100 Schlägen/min definiert. Tachykardien bzw. Tachyarrhythmien vermindern die ventrikuläre Füllung durch die Verkürzung der Dauer der Diastole. Ein vermindertes EDV hat eine Reduktion des Schlagvolumens zur Folge (13).

1.1.4 Kompensationsmechanismen der Herzinsuffizienz bei HF-rEF

Die systolische Pumpfunktion des Herzens wird maßgeblich durch die Kontraktilität des Herzens bestimmt. Diese beschreibt die Kraft und Geschwindigkeit der Muskelfaserverkürzung und wird als maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt) in der isovolumentrischen Anspannungsphase gemessen. Regulationsmechanismen der Kontraktilität sind die Kraft-Spannungsbeziehung (= Frank-Starling-Mechanismus), die Kraft-Frequenz-Beziehung (= Bowditch-Effekt) und die sympatho-adrenerge Aktivierung (14).

Der Begriff des Frank-Starling-Mechanismus beschreibt den Zusammenhang zwischen Füllungsvolumen des Ventrikels und Auswurfleistung des Herzens und ist unerlässlich zum Verständnis der Fragestellung dieser Arbeit.

Mit zunehmender enddiastolischer Füllung des Ventrikels steigt der enddiastolische Druck an und damit auch die Vordehnung des Herzmuskels. Die erhöhte Vordehnung des Herzmuskels ermöglicht eine größere Spannungsentwicklung des Myokards und resultiert schlussendlich in einer Zunahme der Kontraktilität der Muskelfaser. Die zunehmende Kontraktilität bei Vordehnung basiert einerseits auf der Änderung der Aktin-Myosin-Überlappung, andererseits auf der Zunahme der dehnungsabhängigen Empfindlichkeitsänderung der Myofilamente für Ca^{2+} . Anhand des Frank-Starling-Mechanismus lässt sich erkennen, dass das gesunde Herz bei zunehmender enddiastolischer Volumenbelastung, der sogenannten Vorlast, eine gesteigerte Spannung des Ventrikelmyokards

aufbauen und ein erhöhtes Schlagvolumen auswerfen kann. Dieser kurzfristige kompensatorische Mechanismus verringert sich jedoch mit zunehmender Herzinsuffizienz.

Neben der Vorlast beeinflusst auch die Nachlast den Frank-Starling-Mechanismus. Mit der Nachlast wird der Blutdruck bzw. der Gefäßwiderstand beschrieben, gegen den das Myokard Blut in die Aorta austreibt. Bei zunehmendem Gefäßwiderstand steigt das residuelle endsystolische Volumen und damit sekundär das enddiastolische Volumen (14).

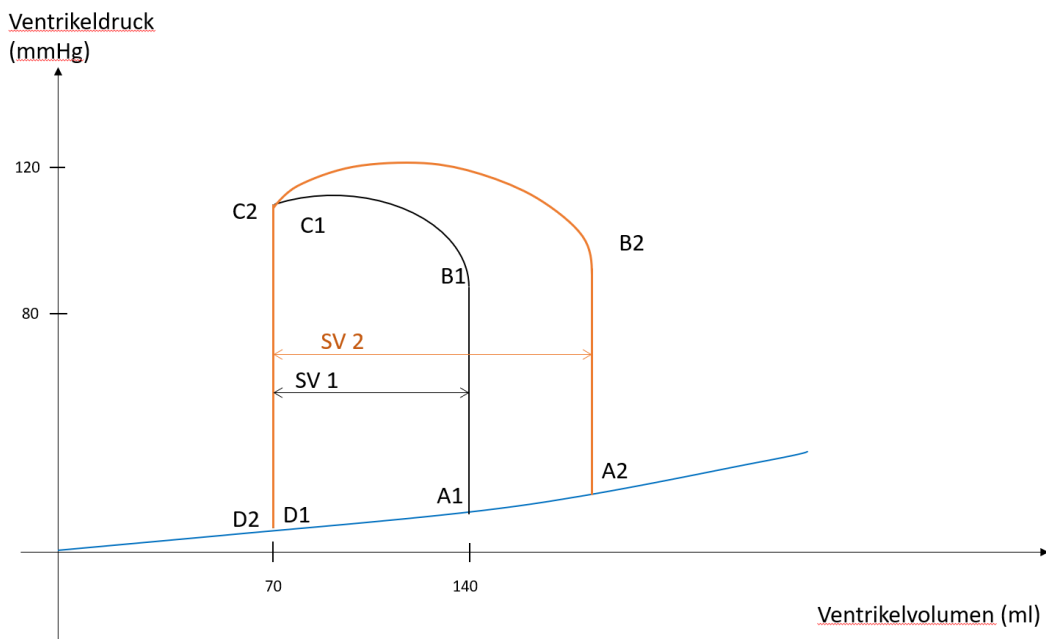


Abbildung 1: Druck-Volumen-Kurve bei erhöhter Vorlast (modifiziert nach ((15)).

Zur Aufrechterhaltung eines konstanten HZV und einer ausreichenden Organversorgung werden bei Herzinsuffizienz zahlreiche neurohumorale Hormonsysteme aktiviert. Die neuroendokrinen Kompensationsmechanismen sind zu Beginn zur Erhaltung des Herzzeitvolumens förderlich. Sie verschlechtern jedoch im Verlauf durch Nachlasterhöhung und Volumenüberladung die hämodynamische Situation, sodass die Progression der Herzinsuffizienz weiter voranschreitet. Um einer Progression der Erkrankung entgegenzuwirken, müssen die Kompensationsmechanismen therapeutisch unterbunden werden (= Ciruculus vitiosus). Hierzu zählen:

1. Eine Steigerung der Herzfrequenz und Kontraktilität wird durch eine Aktivierung des Sympathikus und durch eine Katecholaminausschüttung erzielt. Da die Steigerung der Herzfrequenz mit einer Verkürzung der Diastole einhergeht, verschlechtert sich die Koronardurchblutung während der Diastole. Dies hat zur Folge, dass die Koronararterien das Myokard unzureichend mit Sauerstoff versorgen und das Schlagvolumen längerfristig abnimmt.
Ein gesteigerter Venentonus im Rahmen der Sympathikusaktivierung ermöglicht einen zunehmenden venösen Rückfluss zum Herzen und erhöht somit die Vorlast und Kontraktilität. Die Wirksamkeit der Vorlasterhöhung beruht auf dem oben beschriebenen Frank-Starling Mechanismus, der mit zunehmender Herzinsuffizienz seine Wirkung verliert.
2. Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS): Die Aktivierung des RAAS führt einerseits zu einer vermehrten Ausschüttung von Angiotensin II und somit zu einer Vasokonstriktion mit Nachlasterhöhung. Infolgedessen steigt der Sauerstoffbedarf des Herzens und das Schlagvolumen nimmt ab. Andererseits fördert die Ausschüttung von Aldosteron die Natrium- und Wasserretention mit darauffolgender Vorlasterhöhung.
3. Vasopressin-Aktivierung: Die Vasopressin-Aktivierung führt zu einer Natrium- und Wasserrückresorption und somit zu einer Erhöhung der Vorlast.
4. Ausschüttung der natriuretischen Peptide: Die Dehnung der Vorhöfe oder der Kammern initiiert eine Freisetzung von ANP (atrial natriuretic peptide) und BNP (brain natriuretic peptide). Diese natriuretischen Peptide wirken vasodilatatorisch und natriuretisch-diuretisch. Zusätzlich weisen sie eine hemmende Wirkung auf das sympathische und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) auf. Bei zunehmender Herzinsuffizienz steigt der BNP-Spiegel an, sodass dieser diagnostisch wegweisend einsetzbar ist (15).

1.1.5 Klinische Symptomatik der Herzinsuffizienz

Die klinische Symptomatik der Herzinsuffizienz ist vom Phänotyp und vom Stadium der Herzinsuffizienz abhängig. So manifestiert sich die Herzinsuffizienz in der Frühphase und bei unbehandelten PatientInnen mit pulmonalen Rückstauerscheinungen, die durch erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke bedingt sind. Mit fortschreitendem

Erkrankungsstadium entwickeln sich Zeichen des eingeschränkten Herzzeitvolumens (= Low-output-Syndrom) (16).

Demnach äußert sich ein Rückwärtsversagen bei Linksherzinsuffizienz durch Rückstau in die Vv. pulmonales mit Dyspnoe, Tachypnoe, nächtlichem Husten und Pleuraergüssen. Demgegenüber präsentiert sich ein Vorwärtsversagen (= Low-Output- Syndrom) bei Linksherzinsuffizienz u. a. mit Schwächegefühl, Leistungsabnahme und renaler Perfusions- und Funktionsminderung. Symptome der Rechtherzinsuffizienz mit Rückwärtsversagen sind v. a. auf den Rückstau in den systemvenösen Kreislauf zurückzuführen. Sie manifestieren sich in Form von Beinödemen, einer Stauungsleber und einer sichtbaren Stauung der Halsvenen. In vielen Fällen liegt eine Globalinsuffizienz vor, sodass sowohl Zeichen einer Links- als auch Rechtherzinsuffizienz nachzuweisen sind (17).

1.1.6 Klassifikation der Dyspnoe bei Herzinsuffizienz nach New York Heart Association

Die Klassifikation des Leitsymptomes der Herzinsuffizienz erfolgt unter anderem nach subjektiven Beschwerden der PatientInnen nach der New York Heart Association:

- NYHA 0: Weder Beschwerden noch strukturelle Schäden, aber Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz
- NYHA I: Keine Beschwerden (unter Therapie)
- NYHA II: Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
- NYHA III: Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
- NYHA IV: Beschwerden in Ruhe (18)

1.1.7 Diagnostik der Herzinsuffizienz

Die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie erfordert zur Diagnose der Herzinsuffizienz das Vorhandensein von Symptomen und/oder klinischen Untersuchungsbefunden einer Herzinsuffizienz. Des Weiteren muss der objektive Nachweis einer Herzfunktionsstörung erfolgen. Hierbei wird ein 12- Kanal-EKG geschrieben und laborchemisch NT-proBNP bzw. BNP erhoben. Bei NT-proBNP-Werten ≥ 125 pg/ml bzw. BNP-Werten ≥ 35 pg/ml, erfolgt die bildgebende Diagnostik mittels Echokardiographie. Hiermit erfolgt die Zuordnung zu einer der drei Kategorien HF-pEF, HF-mEF oder HF-rEF. Eine Röntgenaufnahme des Brustkorbes ist für die pneumologische

Differenzialdiagnostik und zum Erfassen einer bronchopulmonalen Stauung von Bedeutung (19).

Bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz spielt die MRT in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) eine immer größere Rolle. Kennzeichnend für das Kardio-MRT ist die Möglichkeit einer Gewebecharakterisierung, mit welcher Ursachen kardialer Erkrankungen und Phänotypen differenziert werden können (3, 5).

1.2 Aufbau des linksventrikulären Myokards

Zum Verständnis der Strainanalyse ist eine weiterführende Kenntnis des Aufbaus des linksventrikulären Myokards erforderlich. Das linksventrikuläre Myokard ist anatomisch dreischichtig aufgebaut und besteht aus der endokardialen Schicht, Mittelschicht und epikardialen Schicht. Um das Konzept der kardialen Kontraktion verständlich darzustellen, wird in dieser Arbeit ein vereinfachtes Modell verwendet. In der innersten Schicht, der endokardialen Schicht, verlaufen die Muskelfasern longitudinal von der Herzbasis zur Herzspitze. Die äußerste Schicht, die epikardiale Schicht des Myokards wird von zirkumferentiell und schräg verlaufenden Muskelfasern durchzogen. Aus dem anatomischen Aufbau des Myokards resultiert die Deformation des Herzens in longitudinaler und zirkumferentieller Richtung. Radial orientierte Fasern gibt es nicht, dennoch kann eine Zunahme des radialen Durchmessers sowohl der longitudinalen als auch der zirkumferentiell orientierten Fasern abgeleitet werden. Der radiale Strain ist als Summenfunktion der beiden anderen Strains zu verstehen. Diese Darstellung steht im Einklang mit anderen Studien, die sich auf die Kontraktionen des Endokards und Epikards fokussieren (20, 21).

1.3 Strainanalyse

1.3.1 Definition

Die Strainanalyse dient der Bestimmung der kardialen Deformation während eines Herzzyklus und somit der Bewertung der kardialen Kontraktilität. Das Ausmaß der Deformation wird bestimmt, indem die Längenveränderung eines myokardialen Segments von seiner initialen Länge in der Enddiastole (L_0) zu seiner Länge in der Endsystole (L) berechnet wird. Die Berechnung des myokardialen Strains unterliegt somit folgender Formel:

Myokardialer Strain: $(L - L_0) / L_0$

Die Einheit der Strainwerte wird in Prozent angegeben (22).

Da sich das Myokard aufgrund seines anatomischen Aufbaus in verschiedene Richtungen deformiert, wird eine Deformierung in longitudinale, radiale und zirkumferentielle Richtung unterschieden.

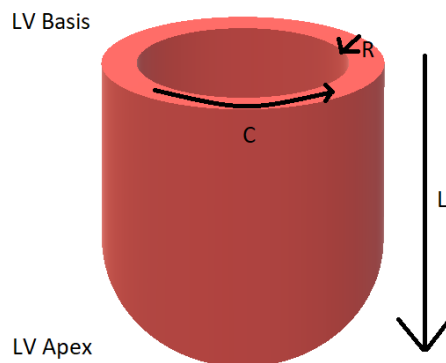


Abbildung 2: Schematische Darstellung des linken Ventrikels mit kardialer Deformation in longitudinaler (L), zirkumferentieller (C) und radialer (R) Richtung, modifiziert nach Scatteia(22).

Der longitudinale Strain beschreibt die myokardiale Deformierung des Herzens von der Herzbasis zur Herzspitze. Da sich das Herz im Laufe einer Herzkontraktion in longitudinaler Richtung verkürzt, ist das Vorzeichen des longitudinalen Strains negativ. Der radiale Strain charakterisiert die Formveränderung des Myokards in Richtung des Mittelpunktes des Ventrikels. Im Laufe eines Herzzyklus verdickt sich die Ventrikelwand, so dass der radiale Strain ein positives Vorzeichen hat. Die zirkumferentielle Formveränderung des Myokards findet in Richtung des Myokardumfangs statt. In Umfangsrichtung verkürzt sich das Myokard während einer Herzkontraktion. Hieraus resultiert ein negatives Vorzeichen für den zirkumferentiellen Strain. Neben der Deformation in longitudinaler, zirkumferentieller und radialer Richtung erfährt das Myokard auch eine Torsionskraft. Die Torsionskraft entwickelt sich durch eine entgegengesetzte Rotation von Herzbasis und Herzspitze. Hierbei rotiert die Herzbasis im Uhrzeigersinn, wohingegen die Herzspitze entgegen des Uhrzeigersinns um die eigene Achse rotiert (22).

Die Strainrate beschreibt, mit welcher Geschwindigkeit die Deformationen ablaufen und wird mit der Einheit 1/s angegeben. Für die Strainwerte sind folgende

Referenzwerte für gesunde PatientInnen nach Augustine et al. (23), Andre et al. (24), Morton et al. (25) und Taylor et al. (26) bekannt:

Studie	Anzahl der ProbandInnen	GLS (%)	GCS (%)	GRS (%)
Augustine et al.	145	-19 ± 3	-21 ± 3	25 ± 6
Andre et al.	150	-23,4 ± 3 (endokardial) -21,6 ± 3 (myokardial)	-27,2 ± 4 (endokardial) -21,3 ± 3 (myokardial)	36,3 ± 8
Morton et al.	16	-20,5 ± 5	-17,4 ± 4	20,8 ± 6
Taylor et al.	100	-21,3 ± 5	-26,1 ± 4	39,8 ± 8

Tabelle 1: Modifiziert nach Scatteia (22)

1.3.2 Die Strainkurve

Eine graphische Darstellung der kardialen Deformierung während eines gesamten Herzzyklus ermöglicht die Strainkurve. Aufgrund der periodischen Verkürzung und Dehnung der kardialen Fasern können typische Deformierungskurven während eines Herzzyklus erfasst werden. Hierbei präsentiert im Graphen die y-Achse den Strainwert in Prozent, wohingegen die X-Achse der Zeitachse entspricht. Abweichungen der Strainkurve können auf eine mögliche eingeschränkte Kontraktilität des Myokards hinweisen. Der Einfachheit halber wird im Folgenden die Strainkurve des longitudinalen Strains beschrieben.

Zu Beginn der Systole, während der isovolumentrischen Kontraktion (IVC), kontrahieren sich die Ventrikel gegen geschlossene Atrioventrikularklappen. Das Myokard erfährt eine Verkürzung in longitudinaler Richtung. Die Strainkurve zeigt eine Zunahme der Verkürzung (negatives Vorzeichen) mit einem negativen Anstieg des Graphen unterhalb der x-Achse an. Während der Ejektionsphase öffnen sich die Aorten- und Pulmonalklappen und Blut fließt in die Aorta. Das Myokard ist am Ende der Ejektionsphase maximal kontrahiert, was sich in einem negativen Peak der Strainkurve darstellt. Die

isovolumetrische Relaxation (IVR) markiert den Beginn der Diastole. Der intraventrikuläre Druck fällt bei konstantem Volumen und geschlossenen Atrioventrikularklappen rapide ab, bis der intraventrikuläre Druck den Druck in den Vorhöfen unterschreitet und sich die Mitralklappe öffnet. Während dieser Periode erfahren die longitudinalen myokardialen Fasern eine zunehmende Dehnung, was sich in einer beginnenden Abnahme der Negativierung der Strainkurve äußert. Nach dem Öffnen der Mitralklappe füllen sich die Ventrikel aufgrund des Druckgradienten zwischen Vorhof und Ventrikel rapide. Die myokardialen Fasern erfahren eine zunehmende Dehnung, welches sich in einer steilen Abnahme der Negativierung der Kurve darstellt. Nach erfolgtem Druckausgleich zwischen Vorhof und Ventrikel erfolgt kaum bis kein Blutfluss zwischen Vorhof und Ventrikel. Dies wird als Diastasis bezeichnet. Die Fasern unterliegen keiner weiteren Dehnung, was sich in einem Plateau während der Phase abbildet. Während der letzten Phase der Diastole, der aktiven Vorhofkontraktion, fließt Blut von den Vorhöfen in die Ventrikel. Die Myokardfasern erfahren eine weitere Dehnung, welches sich in einer weiteren Abnahme der Negativierung und Annäherung der Kurve an die x-Achse graphisch darstellt (27).

Für eine vollständige Beschreibung der Charakteristika der kardialen Deformierung ist zudem auch die Strainrate-Kurve vonnöten. Diese entspricht einer graphischen Darstellung der Geschwindigkeit der Dehnung oder Verkürzung des Herzmuskels während eines Herzzyklus. Während der Ejektionsphase der Systole erreicht die Strainrate-Kurve einen Höchstwert der Kontraktionsgeschwindigkeit, was in einem negativen Peak der Strainrate resultiert. Die Diastole ist durch zwei Strainrate-Peaks oberhalb der x-Achse gekennzeichnet. Eine maximale Relaxationsgeschwindigkeit erreichen die myokardialen Fasern während der Füllung der Ventrikel. Ein zweiter, jedoch kleinerer Peak zeigt sich durch eine erneute Dehnung der myokardialen Fasern im Rahmen der Ventrikelfüllung durch eine aktive Vorhofkontraktion (27).

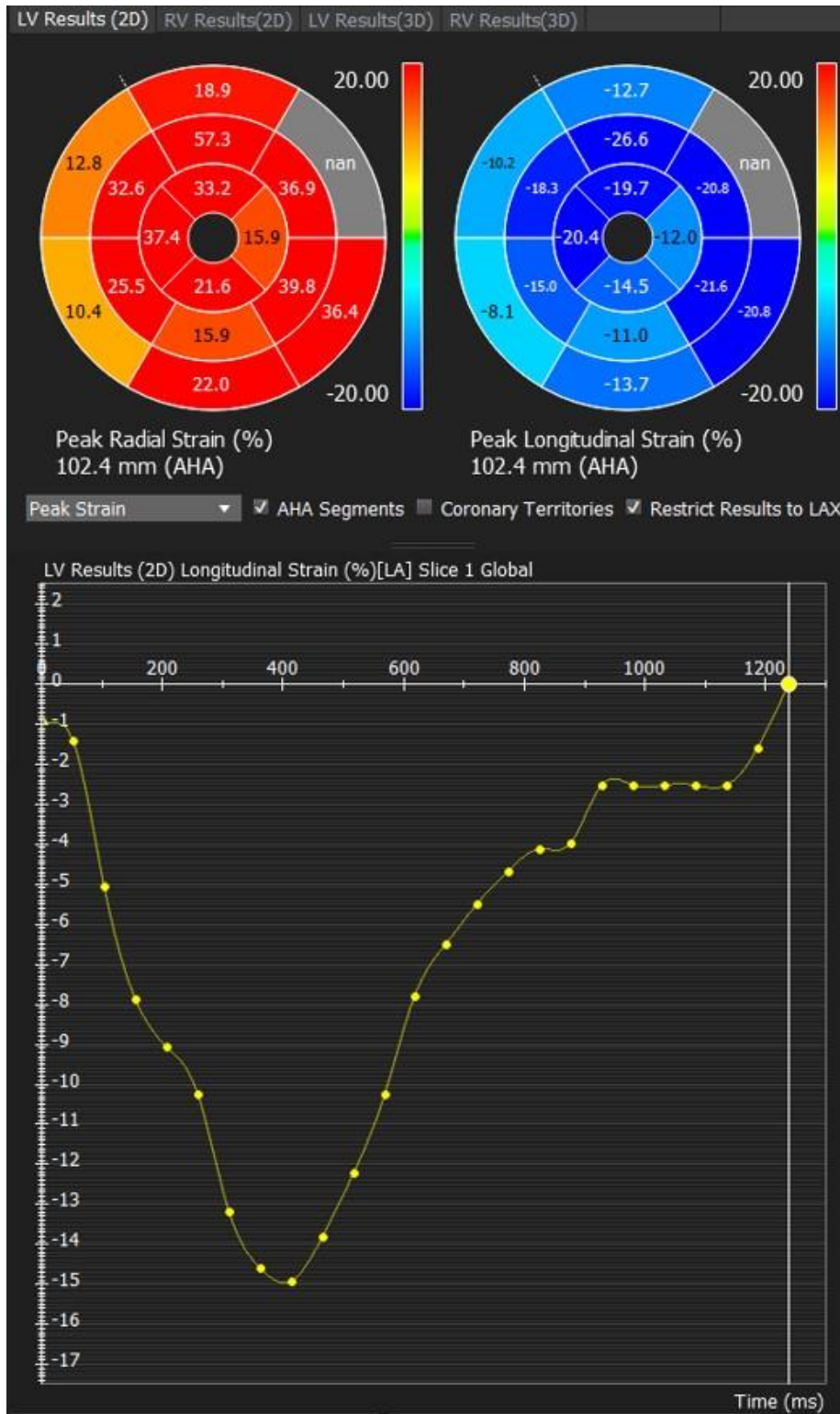


Abbildung 3: Strainkurve des longitudinalen Strains und AHA-16-Segment-Modell (oben) (28).

In der kardialen Strainanalyse lassen sich sowohl globale als auch regionale Strainparameter erheben. Der globale Strain beschreibt die Erhebung des Strains über den gesamten linken Ventrikel, wohingegen der regionale Strain die Messung in einem

spezifischen Segment des linken Ventrikels darstellt. Der am häufigsten verwendete globale Strainparameter ist der globale longitudinale Strain, welcher durch die Mittelung der Strainspitzenwerte aller Segmente in dem AHA-16-Segment-Modell des linken Ventrikels ermittelt wird. Im Unterschied dazu wird der regionale Strain als Durchschnitt der Strainwerte eines Segments definiert. Der globale Strain ermöglicht eine Angabe zur globalen linksventrikulären Funktion. Mittels regionalem Strain lassen sich regionale Funktionseinbußen darstellen. Spezifische Muster des Strains lassen auf kardi-ale Erkrankungen schließen. Als Beispiel hierfür lässt sich die kardiale Amyloidose anführen. Die Erhebung regionaler zirkumferentieller Strainparameter zeigt eine Erniedrigung der Strainwerte in den midventrikulären und basalen Segmenten bei normalen Strainwerten der apikalen Segmente (29).

1.3.3 Verfahren der MRT-basierten Strainanalyse

Aktuell existieren mehrere Verfahren zur Erfassung der kardialen Deformierung mittels Magnetresonanztomographie. Die meistverbreitete Methode ist das sogenannte „Feature-Tracking“. Bei der Technik des Feature-Trackings werden Bildelemente standardmäßiger CINE-Sequenzen erkannt und im Laufe des Herzzyklus entlang ihres Bewegungsvektors verfolgt. Diese Analyse kann auch retrospektiv auf den üblichen CINE-Sequenzen durchgeführt werden. Dem gegenüberzustellen sind unter anderem Techniken des Taggings, die DENSE- und SENC-Technik. Beim sogenannten Tagging wird dem Myokard durch lokale Veränderungen des Magnetfeldes bei der Anregung ein Gitter aufgelegt, das sich dann während des Herzzyklus deformiert. Dieses Verfahren erfordert demnach spezielle Sequenzen, die prospektiv akquiriert werden müssen.

Eine nähere Erläuterung der Techniken mit den jeweiligen Vor- und Nachteilen soll im folgenden Abschnitt erfolgen.

Myokardiales Tagging ist die älteste Technik der Strainanalyse und beruht auf der magnetischen Markierung des Myokards (schwarze Linien, „Taggs“). Die magnetische Markierung wird orthogonal mit dem Myokard zu Beginn einer Sequenz überlagert. Die Deformationen der Linien werden im Verlauf eines Herzzyklus nachverfolgt und analysiert. Zur räumlichen Modulierung der Magnetisierung werden spezifische Hochfrequenzimpulse verwendet. Das myokardiale Tagging ist die am besten validierte MRT-Technik zur Bestimmung der kardialen Deformierung, zeigt jedoch eine geringe

räumliche Auflösung (begrenzt durch die Anzahl und Dichte der Tag-Linien) und eine aufwendige Nachbearbeitung mittels der sogenannten HARP-Analyse. Zudem verblasen die „Taggs“ in der Diastole, sodass hierdurch eine Einschätzung der diastolischen Funktion eingeschränkt ist (30).

Die DENSE-Technik (displacement encoding with stimulated echoes) kodiert die Gewebeverschiebung in die Phase eines Bildes. DENSE wird unter Verwendung dreier Hochfrequenzimpulse zur Erzeugung eines stimulierten Echos durchgeführt. Zusätzlich werden Gradienten mit gleicher Verschiebung und Dekodierung nach dem ersten bzw. dritten Hochfrequenzimpuls in der Richtung, in der eine Verschiebung erforderlich ist, hinzugefügt. In der enddiastolischen Phase erfolgt die Positionskodierung der Magnetisierung. Im Anschluss erfolgt die Darstellung der Gewebeverschiebung im Verlauf des Herzzyklus. Die Kodierung der Gewebeverschiebung in die Phase eines Bildes wird durch Gradienten ermöglicht. Vorteil der DENSE-Technik ist eine hohe räumliche Auflösung, aufgrund der Berechnung der Verschiebung für Pixel um Pixel. Ebenfalls zu erwähnen ist ein geringes Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Nachteile sind eine geringe zeitliche Auflösung (30).

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Technik der Strainanalyse mittels MRT, wird durch das sogenannte „Feature-Tracking“ realisiert. Das Feature-Tracking ist die neueste Methode und erfolgt in Nachbearbeitung von bereits routinemäßig akquirierten SSFP-CINE-Sequenzen. CINE-Sequenzen visualisieren ein dynamisches Bild eines gesamten Herzzyklus, indem segmentierte Bildinformationen in hoher zeitlicher Auflösung (30 ms) akquiriert werden. Die Bildakquirierung erfolgt EKG-getriggert, um die Synchronisation mit dem Herzzyklus sicherzustellen und Bildartefakte bei Arrhythmien zu vermeiden. Die mit CINE-Sequenzen erhobenen kardialen Funktionsparameter (linksventrikuläre Volumina, linksventrikuläre Masse, LVEF) zeichnen sich durch eine präzise Bestimmung und hohe Reproduzierbarkeit aus. Das zugrunde liegende Prinzip des Feature-Trackings ist das Erkennen von charakteristischen Merkmalen oder Irregularitäten von Gewebe im Bild. Einer erkannten Gewebestruktur wird dann in darauffolgenden Bildsequenzen im Zeitverlauf gefolgt. Somit erhält der Untersucher Informationen über die Veränderung der Lokalisation einer Gewebestruktur im dreidimensionalen Raum. Vorteile des Feature-Trackings sind, dass keine zusätzliche Bildakquirierung fürs Postprocessing notwendig ist. Zusätzlich gestaltet sich das Postprocessing durch eine schnelle und automatisierte

Bildbearbeitung unkompliziert. Trotz einer sicheren Erkennung der endo- und epikardialen Grenzen, ist eine präzise Abgrenzung von Gewebemerkmalen innerhalb des Myokards durch die Pixelgröße limitiert. Kompakte myokardiale Strukturen können aufgrund der relativen Homogenität des Myokards schwer zu unterscheiden sein (31). Der größte Nachteil des MRT-basierten Feature-Trackings ist eine ungenaue bzw. falsche Strainanalyse, aufgrund von nicht mehr verfolgbaren Gewebestrukturen. Die zu verfolgende Gewebestruktur bewegt sich außerhalb der 2-dimensionalen Ebene und ist nicht mehr zu erfassen (engl. sog. „through-plane-motion“) (26, 31).

1.3.4 Globaler longitudinaler Strain als prognostischer Marker

Die kardiale MRT hat sich als hervorragende diagnostische und prognostische Methode für PatientInnen mit linksventrikulärer Dysfunktion etabliert. Mittels kardialer MRT können Informationen über die Morphologie, Funktion, Perfusion und Gewebecharakteristika des Herzens erhoben werden (32).

Bis zuletzt war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion maßgeblich entscheidend für klinische und therapeutische Entscheidungen bei linksventrikulärer Dysfunktion und ermöglichte das Erheben von prognostischen Informationen für PatientInnen (33). So waren die Ejektionsfraktion und das Late Gadolinium Enhancement (LGE) die zur Verfügung stehenden Methoden der Prognosebestimmung von PatientInnen (34).

Aktuell heben zahlreiche Arbeiten die Stärke des globalen longitudinalen Strains als additives diagnostisches und prognostisches Werkzeug hervor und fordern eine genauere Auseinandersetzung mit der Strainanalyse. Dementsprechend konnten Romano et al. in ihrer Arbeit zeigen, dass bei 1012 PatientInnen mit ischämischer oder nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie die Reduktion des GLS mit einem deutlich erhöhten Sterberisiko einhergeht ($p > 0.0001$). Die Verschlechterung des GLS um 1 %- Punkt führte zu einem um 89,1 % erhöhten Risiko für Tod ($HR = 1,89$ pro %; $p < 0,001$). Zusätzlich ließen die Ergebnisse darauf schließen, dass der GLS eine additive prognostische Aussagekraft zu EF und LGE bezüglich des Sterberisikos hatte (33).

In der Arbeit von Fischer et al. hatte der GLS bei männlichen Patienten mit diagnostizierter Myokarditis ebenfalls einen unabhängigen und additiven prognostischen Wert zu etablierten Prognosemarkern wie der LVEF und dem LGE ($HR = 1,21$; 95 %-Konfidenzintervall [1,08; 1,36]; $p = 0,001$). Interessant waren die Ergebnisse, da bei 25 Patienten

trotz einer EF ≥ 40 % mindestens ein MACE-Kriterium eintrat. MACE-Kriterien repräsentieren eine Kombination mehrerer Endpunkte wie u. a. Tod kardialer Genese (CV), nicht-tödlicher Myokardinfarkt, transitorisch ischämische Attacke, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz u. v. m. In dieser Subgruppe zeigten die mittels MRT erhobenen GLS-Parameter eine höhere prognostische Wertigkeit als die LVEF (35).

Studienergebnisse von Reindl et al. gehen sogar einen Schritt weiter. In einer prospektiv angelegten Studie wurde bei 451 PatientInnen 3 Tage nach einem STEMI eine MRT-Untersuchung zur Bestimmung kardialer Funktionsparameter (LVEF, GLS, GCS und GRS) erhoben.

Nach einem Follow-up von 24 Monaten erreichten 46 PatientInnen mindestens einen der Endpunkte der Studie, die anhand der MACE- Kriterien definiert wurden. Alle Strainparameter (GLS, GCS und GCR) zeigten eine prognostische Signifikanz für das Eintreffen eines MACE-Kriteriums (alle $p < 0,001$), wobei sich der GLS als stärkster Prognosemarker für MACE hervorheben konnte (Fläche unter der Kurve = 0,73 (95 %-Konfidenzintervall [0.69; 0.77])) und sogar eine prognostische Überlegenheit gegenüber der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) aufweisen konnte (Fläche unter der Kurve = 0,64; (95 %-Konfidenzintervall [0,59; 0,68])). Die Arbeit von Reindl et al. suggeriert die Verwendung des GLS zur optimierten Risikostratifizierung bei STEMI- PatientInnen und einen GLS von - 11,3 % als besten Cut-off-Wert für die Vorhersage von MACE nach STEMI (36). In zahlreichen kardialen Erkrankungen ist die endokardiale Muskelfaserschicht zuerst betroffen (37, 38). Da die Verkürzung des Herzens in longitudinaler Richtung ausschlaggebend für die linksventrikuläre Kontraktilität und Ejektionsfraktion ist, hat der Untergang der endokardialen Muskelfasern eine große Auswirkung auf die linksventrikuläre Funktion. Hieraus lässt sich auf die zentrale prognostische Rolle des GLS in frühen Stadien einer Herzerkrankung schließen (39, 40).

Abschließend lässt sich sagen, dass der GLS einen außerordentlichen additiven prognostischen Wert zur EF und LGE hat, welches die Notwendigkeit der Auseinandersetzung mit diesem Thema unterstreicht.

1.3.5 Vorlastabhängigkeit des globalen longitudinalen Strains

Die Strainanalyse hat sich als ausgezeichnetes Werkzeug zur Erfassung der myokardialen Funktion herausgestellt. In zahlreichen Studien wird die Vorlastabhängigkeit der Strainanalyse und der Strainrate mittels Echokardiographie jedoch kontrovers diskutiert. So untersuchten Nafati et al. in einer prospektiven Studie bei 49 kritisch kranken PatientInnen auf der Intensivstation, wie sich Flüssigkeitssubstitutionen auf den GLS auswirken. Hierfür wurden ProbandInnen ausgewählt, bei denen eine Vorlastabhängigkeit angenommen wurde. Kriterien für eine Vorlastabhängigkeit waren Hypotonie und/oder Oligo-/Anurie und/oder prolongierter Katecholaminbedarf. Eine Vorlastabhängigkeit wurde echokardiographisch mittels passiven Anhebens der Beine und einem Anstieg der LVOT VTI $\geq 15\%$ bestätigt. Es zeigte sich nach Flüssigkeitssubstitution und/oder Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes ein Anstieg des GLS von pathologischen Werten (SD $-13.3 \pm 3.5\%$) in den Normbereich (SD $-18.4 \pm 4.5\%$; $p < 0.01$) und ein Anstieg der systolischen Strainrate (SSR) ($-1.11 \text{ s}^{-1} \pm 0.29$ to $-1.55 \text{ s}^{-1} \pm 0.55$; $p < 0.001$). Eine signifikante Änderung der LVEF konnte nach Erhöhung der Vorlast nicht nachgewiesen werden (41). Korrelierende Studienergebnisse erzielten auch Ahn et al., welche die Vorlastabhängigkeit des longitudinalen, zirkumferentiellen und radialen Strains bei dialysepflichtigen PatientInnen untersuchten. Ahn et al. konnten eine signifikante Abnahme des longitudinalen, zirkumferentiellen und radialen Strain nach Hämodialyse mittels 3-D- Echokardiographie nachweisen (42).

Gegenteilige Ergebnisse präsentierten Anderson et al., welche die Vorlastabhängigkeit des Strains an 32 gesunden ProbandInnen ohne kardiale Vorerkrankungen untersuchten. Hierfür wurde die Vorlast mittels Trendelenburglagerung erhöht und die Vorlast mittels Nitroglyceringabe gesenkt. Die Studie konnte keine signifikante Änderung der Strainwerte nachweisen (43). Boissier et al. analysierten die Vorlastabhängigkeit des Strains bei 132 PatientInnen im septischen Schock. Mittels „Speckle-Tracking“ konnte eine inverse Korrelation des GLS mit der Nachlast nachgewiesen werden. Eine Korrelation des GLS mit der Vorlast gelang nicht (44).

Ursächlich für die konträren Ergebnisse könnte einerseits die beschriebene geringe Kollapsibilität der oberen Hohlvene im Kollektiv der Studie von Boissier et al. sein (44), was auf eine geringe Vorlastabhängigkeit des Kollektivs hinweist. In der Studie von Anderson et al. handelt es sich um ein gesundes Kollektiv von ProbandInnen ohne kardiale Vorerkrankungen (43). Die Vorlast wurde nicht durch eine

Flüssigkeitssubstitution, sondern lediglich durch ein passives Anheben des Unterkörpers und somit mit einer Flüssigkeitsverschiebung bewirkt. Bei gesunden ProbandInnen ist zudem von einer geringeren Vorlastabhängigkeit als bei kritisch kranken PatientInnen auszugehen. Schlussendlich kann die Frage der Vorlastabhängigkeit des GLS nicht ausreichend beantwortet werden. Diese Ergebnisse lassen jedoch darauf schließen, dass die Vorlastabhängigkeit des echokardiographisch erhobenen GLS von der spezifischen Gruppe an Teilnehmenden und den experimentellen Bedingungen abhängt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei vorlastabhängigen kritisch kranken PatientInnen signifikante Veränderungen des GLS nach Vorlaständerung echokardiographisch nachgewiesen werden konnten. Bei gesunden ProbandInnen konnte nach Vorlaständerung kein signifikanter Einfluss auf den GLS beschrieben werden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer sorgfältigen Interpretation der GLS-Werte im klinischen Kontext unter Berücksichtigung der Vorlastabhängigkeit der PatientInnen und des verwendeten diagnostischen Mittels. Zudem sind weitere Untersuchungen der Vorlastabhängigkeit des GLS vonnöten.

1.4 Plasmavolumenstatus

1.4.1 Definition

In Kapitel 1.3.4 wurde die Vorlastabhängigkeit des Strains dargestellt. Wie bereits erläutert, entspricht die Vorlast dem enddiastolischen Füllungsdruck der Ventrikel. Maßgeblich verantwortlich für die Erhöhung der Vorlast ist der Anstieg des Plasmavolumens.

Blut setzt sich aus einem nicht-zellulären und einem zellulären Anteil zusammen. Zu den zellulären Bestandteilen zählen Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Der wässrige, nicht-zelluläre Anteil wird als Blutplasma bezeichnet und setzt sich zu 90 % aus Wasser und zu 10 % aus gelösten Substanzen zusammen. Als Plasmavolumen bezeichnet man die Gesamtmenge des Blutplasmas.

Die Konstanthaltung des Plasmavolumens ist zur Aufrechterhaltung des Blutkreislaufes erforderlich, da der Druck in den zentralen Venen und somit auch das Füllungs- und Auswurfvolumen des Herzens durch die Größe des Blutvolumens beeinflusst wird (45). Unter pathologischen Umständen kann es zu Abweichungen des PVS kommen. Abnahmen des PVS können im Rahmen einer polyurischen Phase des akuten Nierenversagens,

Diuretikatherapie, Erbrechen, aber auch bei schwerwiegenden Erkrankungen wie einer Peritonitis, Pankreatitis oder Ileus eintreten. Eine Zunahme des PVS, also eine Überwässerung des Körpers, lässt sich in Zusammenhang mit einer Niereninsuffizienz, einer Herzinsuffizienz und einer Hypoproteinämie verzeichnen. Gründe einer Hypoproteinämie können in einer verminderten Albuminsynthese bei Leberzirrhose oder in einem erhöhten Eiweißverlust bei nephrotischem Syndrom liegen (46). Die Überladung des Körpers mit Flüssigkeit bzw. die Stauung ist ein Hauptsymptom einer progredienten Herzinsuffizienz. Eine zunehmende Stauung korreliert mit einer größeren Morbidität und Mortalität von PatientInnen, sodass sich die Quantifizierung des Plasmavolumenstatus von PatientInnen als ein wichtiges klinisches Tool zur Anpassung der Herzinsuffizienztherapie erweist (47).

Aktuell bestehen die Formeln nach Hakim und Strauss zur Bestimmung des geschätzten PVS. Die in dieser Arbeit verwendete Formel zur Bestimmung des geschätzten Plasmavolumenstatus ist die Formel nach Hakim.

Mittels der Formel nach Hakim wird das aktuelle Plasmavolumen (aPV) unter Einbeziehung des Hämatokrits und Gewichtes der PatientInnen berechnet:

aPV = (1-Hämatokrit) x [a+ (b x Gewicht in kg)] mit

a = 1530 bei Männern und a = 864 bei Frauen

b = 41 bei Männern und b = 47,9 bei Frauen

Anschließend wurde das ideale Plasmavolumen (iPV) unter Zuhilfenahme folgender Formel definiert:

iPV = c x Gewicht (kg) mit

c = 39 bei Männern und c = 40 bei Frauen

Zuletzt wurde anhand des PVS bestimmt, in welchem Ausmaß das aktuelle Plasmavolumen der PatientInnen vom idealen Plasmavolumen abweicht.

PVS = [(aPV- iPV)/ iPV] x 100 % **(48)**

Zur Festlegung eines Normwertes für den PVS kann man sich an der im Jahre 2015 veröffentlichten „Val-HeFT“-Studie von Ling et al. orientieren. Ziel dieser Studie war es zu klären, inwiefern der berechnete PVS die Prognose von PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz beschreiben kann. Es konnte aufgezeigt werden, dass der PVS mit den Endpunkten „Tod“ und „first morbid events“ in einer J-förmigen-Korrelationskurve in Zusammenhang steht (49).

D

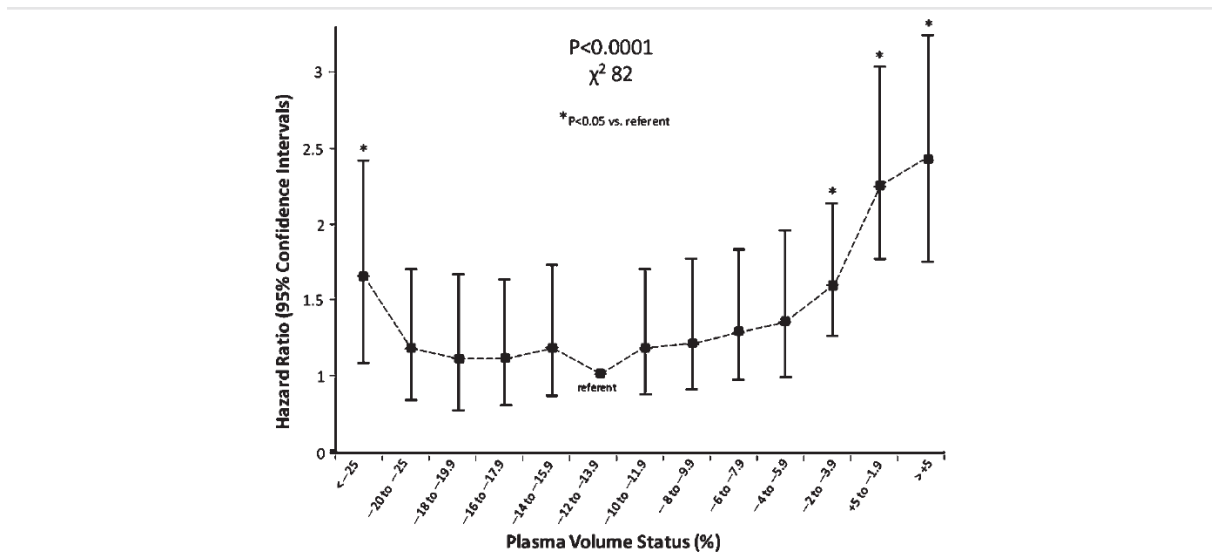


Abbildung 4: Gegenüberstellung berechneter Plasmavolumenstatus (PVS-Erhöhung in 2% -Schritten) und Studienendpunkt „Tod“ (angegeben als Hazard Ratio mit 95% -Konfidenzintervall (49)

PatientInnen mit einem PVS-Wert im Bereich von - 12 bis - 13,9 % hatten das niedrigste Risiko für „Tod“ und einen „first-morbid-event“, sodass dies als Referenzwert für den PVS gesetzt worden ist. Im Gegensatz dazu gingen PVS-Werte ab - 4 % mit einer erhöhten Mortalität einher (HR = 1,65 %,95 %- Konfidenzintervall [1,44; 1.88]; p < 0,001) (49). Somit wurde für diese Arbeit ein Cut-off -Wert von – 4 % für einen pathologischen PVS gewählt.

1.4.2 Quantitative Marker des Plasmavolumenstatus

Das natriuretische Peptid (NP) ist ein Hormon, welches in verschiedenen Organen des Körpers produziert wird. Natriuretisches Peptid, das in den Kardiomyozyten der Ventrikel synthetisiert und ausgeschüttet wird, wird als BNP (BNP: engl. „brain natriuretic peptide“) bezeichnet. Bei erhöhter kardialer Wanddehnung, wird von den Kardiomyozyten das proBNP ausgeschüttet. Während der Sekretion von proBNP wird dieses in einem 1:1-Verhältnis in die biologisch aktive Form des BNP (entspricht dem C-terminalen Fragment) und in das biologisch inaktive BNP (entspricht dem N-terminalen Fragment, auch NT- proBNP) gespalten (50). Das ausgeschüttete BNP führt zur Natriuresis, Vasodilatation der Gefäße und gleichzeitigen Inhibierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Das sezernierte BNP ist unter anderem nicht nur hoch sensitiv für die Diagnose der akuten und chronischen Herzinsuffizienz, sondern korreliert auch mit Veränderungen des linksventrikulären Füllungsstatus und lässt eine Korrelation zwischen NT-proBNP und PVS nahelegen (51) .

1.5 Ziel und Fragestellung

In Kapitel 1.1.4 wurde der Zusammenhang zwischen Füllungsvolumen des Ventrikels und der Auswurfleistung des Herzens durch den Frank-Starling-Mechanismus beschrieben. Bei zunehmender Vordehnung des Ventrikelmyokards durch ein erhöhtes Blutvolumen steigt die Kontraktionskraft des Myokards und somit das Schlagvolumen. Dieser Zusammenhang impliziert, dass der Plasmavolumenstatus (PVS) Auswirkungen auf die kardiale Funktion haben könnte. Die Vorlastabhängigkeit des echokardiographisch erhobenen GLS wird kontrovers diskutiert und ist nicht abschließend geklärt.

Ziel dieser Studie war es die Vorlastabhängigkeit des linksventrikulären Strains an einem großen Kollektiv aus einer „all comer“ Registerstudie zu untersuchen. Der Plasmavolumenstatus PVS wurde dabei als leicht zu ermittelnder Surrogatmarker der Vorlast definiert.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

2.1.1 Übersicht

Alle klinischen Untersuchungen und die Akquisition von Daten der PatientInnen erfolgten an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim in der Abteilung für Kardiologie im Rahmen der prospektiven Registerstudie BioCVI. Die Erlaubnis zur Datenverwertung der PatientInnen wurde vor Studieneinschluss durch eine schriftliche Einwilligungserklärung der PatientInnen eingeholt (siehe Anhang).

Zu Beginn der Studie wurden kardiale MRT-Untersuchungen mittels MAGNETOM Skyra 3 Tesla (Siemens, Healthineers, Erlangen) und Blutentnahmen durchgeführt. Mithilfe von standardisierten Fragebögen, wurden im Rahmen der MRT-Untersuchung Informationen der PatientInnen bezüglich aktueller klinischer Symptome, Vorerkrankungen, familiärer Prädisposition und medikamentöser Therapie ermittelt (siehe Anhang). Anschließend erfolgten die retrospektive Bildbearbeitung und Bestimmung der kardialen Funktionsparameter. Neben den in der MRT-Untersuchung gewonnenen Daten der PatientInnen, wurden auch in parallel durchgeführten Untersuchungen (z. B. Echokardiographie) Daten der PatientInnen in das Forschungsregister RedCap eingetragen. Nach einem Jahr erfolgte ein telefonisches Follow-up.

2.1.2 Einschlusskriterien

In die Studie wurden zunächst alle PatientInnen mit Indikation zur kardialen MRT eingeschlossen. Häufige Indikationen zur Diagnostik mittels kardialer MRT waren:

- Bewertung der kardialen Funktion
- Abklärung einer myokardialen Ischämie
- Vitalitätsdiagnostik des Myokards
- Differentialdiagnostik der Kardiomyopathien
- Entzündliche Herzmuskelerkrankungen (Peri-/Myokarditis)

2.1.3 Ausschlusskriterien

PatientInnen mit folgenden Kontraindikationen wurden ausgeschlossen:

- Absolute Kontraindikation:
 - Herzschrittmacher
 - Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)
 - Neurostimulator
 - Cochleaimplantate
 - 1. Trimenon der Schwangerschaft
- Relative Kontraindikation
 - Klaustrophobie
 - Schwere Adipositas
 - Intrakranielle Aneurysmaclips
 - Metallischer Fremdkörper
 - 2./3. Trimenon der Schwangerschaft

(52)

2.2 Ethikvotum

Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Gießen zur Verfügung (siehe Anhang).

2.3 MRT-Protokoll

2.3.1 Vorbereitung der PatientInnen

Vor jeder Untersuchung wurden die PatientInnen über mögliche Komplikationen einer MRT-Untersuchung aufgeklärt. Allen PatientInnen wurden periphere venöse Zugänge mittels Venenverweilkatheter gelegt, um eine Applikation von Kontrastmittel und ggf. Stressmedikamenten (wie zum Beispiel Regadenoson oder Dobutamin) zu gewährleisten. Zur Datenakquisition erfolgte die Ableitung eines 3-Kanal-EKGs, das dem sogenannten

EKG-Gating diente. Bei dem EKG-Gating handelt es sich um eine Methode, bei welcher retrospektiv die Bildsequenzen mit dem Herzzyklus synchronisiert wurden. Die R-Zacke im EKG diente als Triggerimpuls (53).

Im weiteren Verlauf wurde mittig über dem Sternum eine Oberflächenspule (18-array-coil) als Empfangsspule platziert. Der/die PatientIn wurde in Rückenlage liegend und mit über dem Kopf erhobenen Armen in die Gantry gefahren, um mögliche Überlagerungsartefakte zu vermeiden.

Das Kontrastmittel wurde mittels Perfusor (Medtron, AG, Saarbrücken) appliziert.

2.3.2 Einstellung der Untersuchungssequenzen

Das Standardprotokoll einer MRT-Untersuchung beinhaltete die Erstellung von CINE-Sequenzen, die Gewebecharakterisierung mithilfe von T₁- und T₂-Mapping, die Berechnung der kardialen Volumina, das Late Gadolinium Enhancement und, je nach Indikation, Perfusionsmessungen in Ruhe und unter medikamentöser Belastung mittels Regadenoson.

Weiterhin wurden steady-state-free-precision (SSFP)-CINE-Sequenzen zur Erstellung der MRT-Bilder verwendet. Diese Sequenz kennzeichnet sich durch eine sehr geringe Repetitions- und Echozeit aus. Die extrem kurzen Messzeiten ermöglichen eine gleichzeitige Erfassung von morphologischer und funktioneller Information (54). Die CINE-Sequenzen wurden durch 11 bis 15 Kurzachsenschnitte generiert, wobei der gesamte linke Ventrikel entlang seiner Längsachse von der Atrioventrikulärebene bis zum Apex dargestellt worden ist. Somit konnte das Herz in verschiedenen Schichten im Verlauf eines Herzzyklus in einer sogenannten CINE-Loop dargestellt werden. Im Weiteren wurden die CINE-Sequenzen durch drei Langachsenschnitte (2-, 3- und 4-Kammerblick) vervollständigt. Die durch Arrhythmien und Atmung hervorgerufenen Bewegungsartefakte wurden mittels „compressed sensing“ minimiert.

Die für die CINE-Sequenzen verwendeten MRT-Einstellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Time to echo (T _E), ms	1,38
Time to repetition (T _R), ms	3,15
Flip angle	50
Slice thickness mm	8
Interslice gap mm	2
Inplane Res X mm	1,8
Inplane Res Y mm	1,8
Parallel imaging	ja
Sense Factor	2

Tabelle 2: MR-Sequenzparameter

2.3.3 Generierung der Schnittbilder

Zur Diagnostik kardialer Erkrankungen wurden standardisierte Schnittbilder mittels MR-Untersuchung erstellt. Zunächst wurden sogenannte Übersichtsscans, auch Localizer genannt, des Thorax angefertigt. Die Übersichtsaufnahmen ermöglichten die Darstellung von Pathologien der großen thorakalen Gefäße, des Mediastinums, der Lungen und der Thoraxwand (52).

Übersichtsscan 1

Zuerst wurde der Thorax in axialer, sagittaler und koronarer Schnittführung dargestellt. Die Schnittführung erfolgte entlang der anatomischen Körperachsen (52).

Übersichtsscan 2

Der zweite Übersichtsscan wurde senkrecht zum axialen Übersichtsscan 1 ausgerichtet. Die Schnittführung verlief parallel zum Ventrikelseptum, durch das Zentrum der Mitralklappe und durch die Spitze des linken Ventrikels. Dieser Übersichtsscan diente der Darstellung des linken Atriums, der Mitralklappe und des linken Ventrikels (52).

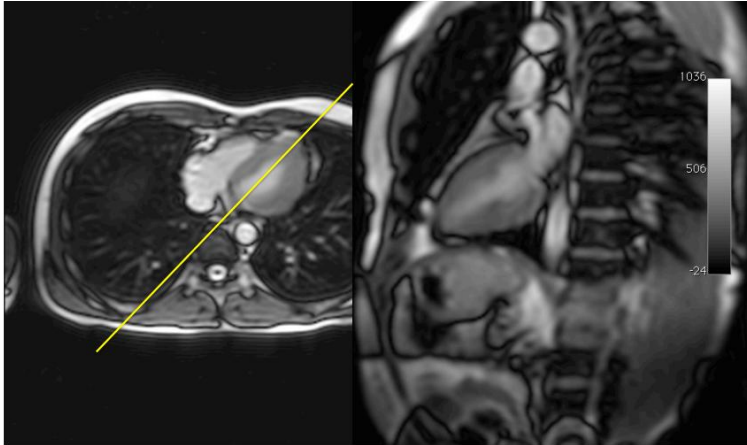


Abbildung 5: Übersichtsscan 2 (28)

Übersichtsscan 3

Der Übersichtsscan 3 wurde durch eine senkrecht durch den Übersichtsscan 2 laufende Schnitfführung erstellt. Auch hier wurde die Messung durch die Spitze des linken Ventrikels und die Mitte der Mitralklappe erstellt. Zur Darstellung kamen beide Vorhöfe und Ventrikel (52).

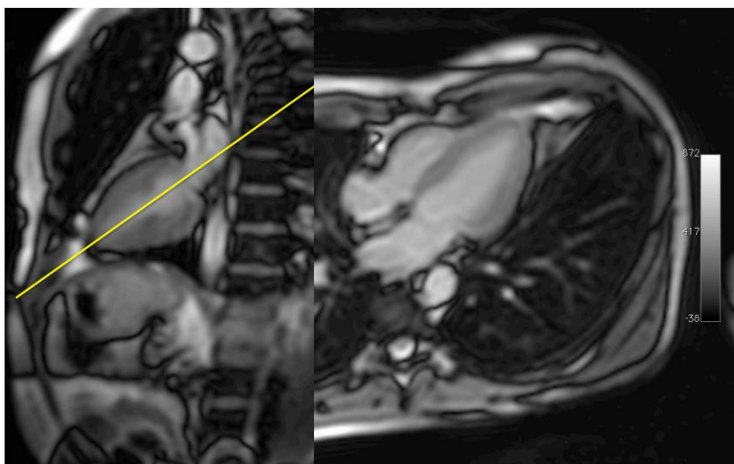


Abbildung 6: Übersichtsscan 3 (28)

Kurzachsenschnitte

Auf dem Übersichtsscan 3 beruhen die weiteren Kurzachsenschnitte. Hierbei wurden Schnittbilder, senkrecht auf dem Übersichtsscan 3 stehend, vom Apex bis zur Herzbasis erstellt. Die Kurzachsenschnitte erwiesen sich später essentiell für die Volumetrie des linken und rechten Ventrikels und für die Strainanalyse (52).

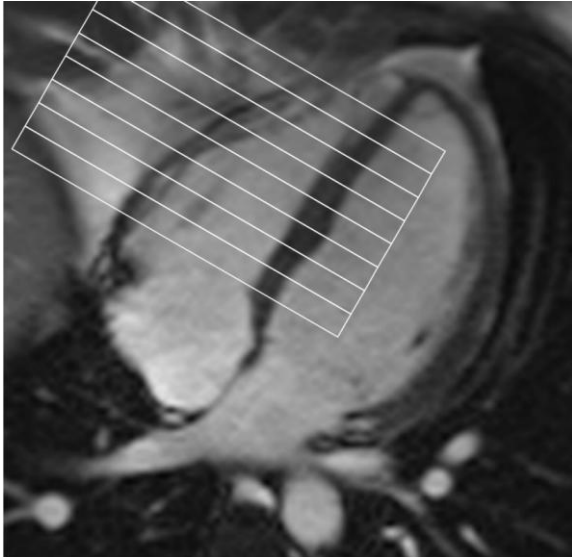


Abbildung 7: Generierung der Kurzachsenschnitte (28)

Vierkammerblick

Neben dem Zwei- und Dreikammerblick spielt der Vierkammerblick eine große Rolle bei der Strainanalyse. Zur Anfertigung des Vierkammerblicks wurde eine Messung senkrecht zu den Kurzachsenschnitten geplant, sodass der rechte und linke Ventrikel in ihrer maximalen Querausdehnung erfasst wurden. Dabei wurde die Schnittachse so gewählt, dass der linksventrikuläre Ausflusstrakt nicht abgebildet wurde (52).

Zweikammerblick

Der Zweikammerblick wurde auf Grundlage des Vierkammerblicks geplant. Die senkrecht auf dem Vierkammerblick stehende Schnittachse verlief durch die linke Herzspitze und das Zentrum der Mitralklappe. Hierbei kamen das linke Atrium und der linke Ventrikel zur Darstellung (52).

Dreikammerblick

Der Dreikammerblick bildete neben dem linken Atrium und dem linken Ventrikel auch den linksventrikulären Ausflusstrakt mit Aorta ascendens und Aortenklappe ab. Die Schnittebene des Dreikammerblicks verlief senkrecht auf der Schnittebene des basalen Kurzachsenschnittes und senkrecht zum Vierkammerblick. Dabei verlief die Schnittebene durch die Spitze des linken Ventrikels und durch die Mitte der Aortenklappe (52).

2.3.4 Perfusionsmessungen

Die Aufnahmen wurden in Ruhe und unter medikamentöser Belastung angefertigt. Zur medikamentösen Belastung wurde Regadenoson verwendet. Die Perfusionsmessungen wurden mit sogenannten Saturation-Recovery-Spoiled-Gradient-Echo-Sequenzen durchgeführt. Zur Darstellung der Perfusion wurden drei Kurzachsenschnitte erstellt.

2.3.5 Late Gadolinium Enhancement

Myokardpathologien wie Narben, Entzündungen und Fibrosen wurden anhand von kontrastmittelverstärkten Kurzachsen- und 2-,3- und 4- Kammer-Longachsenschnitten mittels Gadoliniums (Dotarem®, Guerbet, Villeprente, France) detektiert.

2.4 Bildanalyse

2.4.1 Volumetrie

Die Berechnung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina basierte auf der Simpson-Methode. Hierfür wurde der gesamte linke Ventrikel entlang seiner Längsachse mit Kurzachsenschnitten erfasst. Die Kurzachsenschnitte dienten der Volumenerfassung der einzelnen Schichten des linken Ventrikels in Enddiastole und Endsystole. Durch Multiplikation der durch den Ventrikel eingeschlossenen Fläche A und der gewählten Schichtdicke d (in der Regel 6 bis 10 mm) konnte das Volumen einer Schicht errechnet werden. Das Gesamtvolumen des linken Ventrikels ergab sich aus der Summe der einzelnen Schichten (Scheibchen-Summations-Methode) von der Basis der Atrioventrikulärebene bis zum Herzapex.

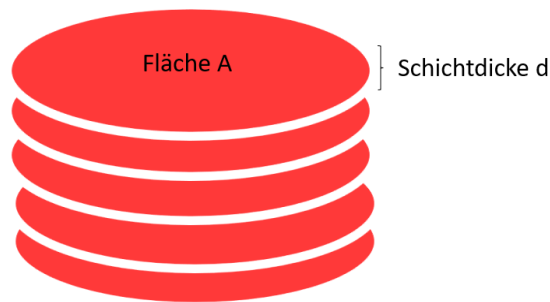


Abbildung 8: Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson

Das Schlagvolumen wurde aus der Differenz des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVED) und des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVEDV) berechnet:

$$LVSV = LVEDV - LVESV$$

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion berechnete sich aus dem Quotienten des linksventrikulären Schlagvolumens (LVES) und des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV). Die Ejektionsfraktion wird in Prozent angegeben.

$$LVEF (\%) = \frac{LVSV}{LVEDV} * 100$$

Die linksventrikuläre Masse (LVMASS) wurde aus der Differenz von linksventrikulärem enddiastolischem Volumen (LVEDV) und endsystolischem Volumen (LVESV) gebildet und mit dem spezifischen Gewicht von Muskelgewebe multipliziert.

$$LVMASS = (LVEDV - LVESV) * 1,05g/ml \quad (55)$$

Die Analyse und Berechnung der linksventrikulären Volumina erfolgte mit dem Programm cvi42 (Calgary, Canada) – Cardiovascular Imaging. Zur Bestimmung der linksventrikulären Volumina wurden in einer Herzphase Enddiastole und Endsystole definiert. Mit Einfall der R-Zacke im EKG wurde die Enddiastole festgelegt. Die visuell kleinste Fläche, die der Ventrikel einschloss, wurde als Endsystole definiert. In

mindestens 10 zeitlich aufeinanderfolgenden Kurzachsenschnitten wurde von der Basis der Atrioventrikularklappen bis zum Herzapex das Endokard konturiert. Trabekelstrukturen wurden dabei ausgeschlossen. Die Volumina berechneten sich anschließend mithilfe der Scheibchensummationsmethode.

2.4.2 Strainanalyse

Die Strainanalyse erfolgte mit dem Programm cvi42 (Calgary, Canada) – Cardiovascular imaging mit der Funktion des „Tissue Trackings“. Für das Tissue-Tracking wurden CINE-Sequenzen verwendet.

Für die Strainanalyse wurden folgende Achsenschnitte benötigt:

- Kurzachsenschnitt
- Zweikammerblick
- Dreikammerblick
- Vierkammerblick

In zeitlich aufeinanderfolgenden Kurzachsenschnitten, wurden enddiastolisch und endsystolisch das Epikard und das Endokard des linken Ventrikels von der Herzbasis bis zur Herzspitze manuell umrandet. Die Trabekelstrukturen des Herzens wurden dabei nicht miteingeschlossen.

Im nächsten Schritt wurden im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick enddiastolisch das linksventrikuläre Epikard und das linksventrikuläre Endokard umfahren. Des Weiteren erforderte die Strainanalyse eine Markierung der Klappenebene auf Höhe der Atrioventrikularklappen und den Verlauf der Strecke von Klappenebene zu Herzspitze.

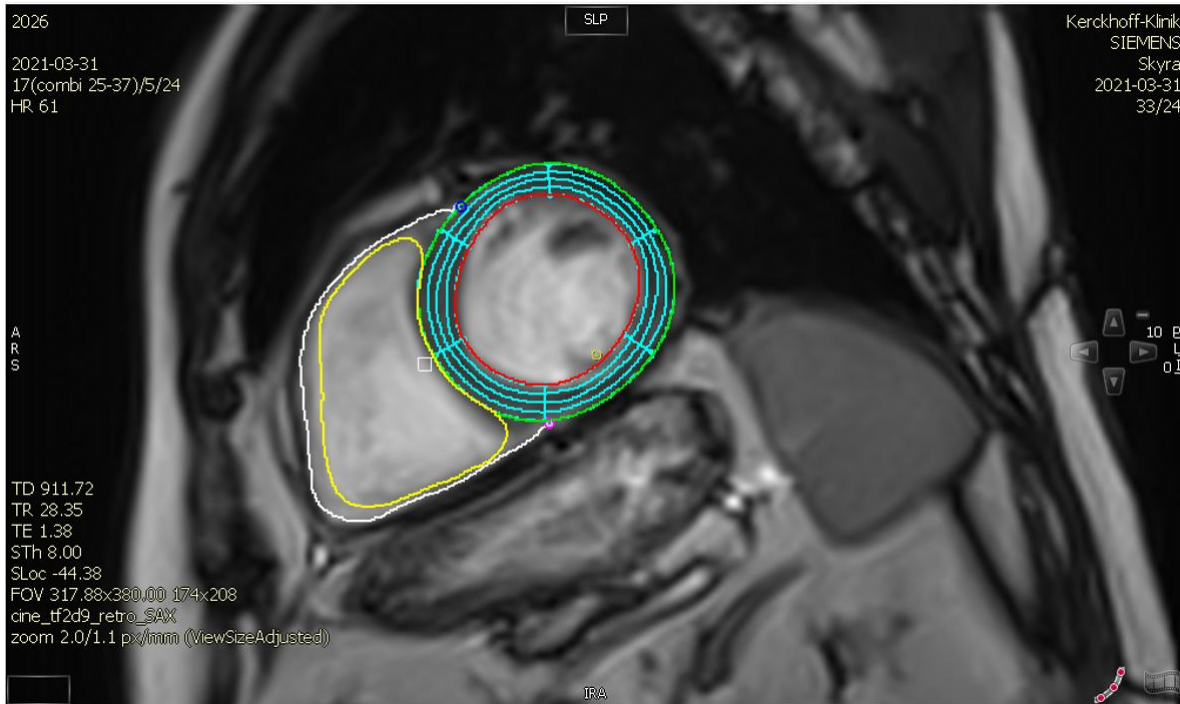


Abbildung 9: Konturierung von Endokard (rot - linker Ventrikel, gelb - rechter Ventrikel) und Epikard (grün - linker Ventrikel, grau - rechter Ventrikel) im Kurzachsenschnitt (28)

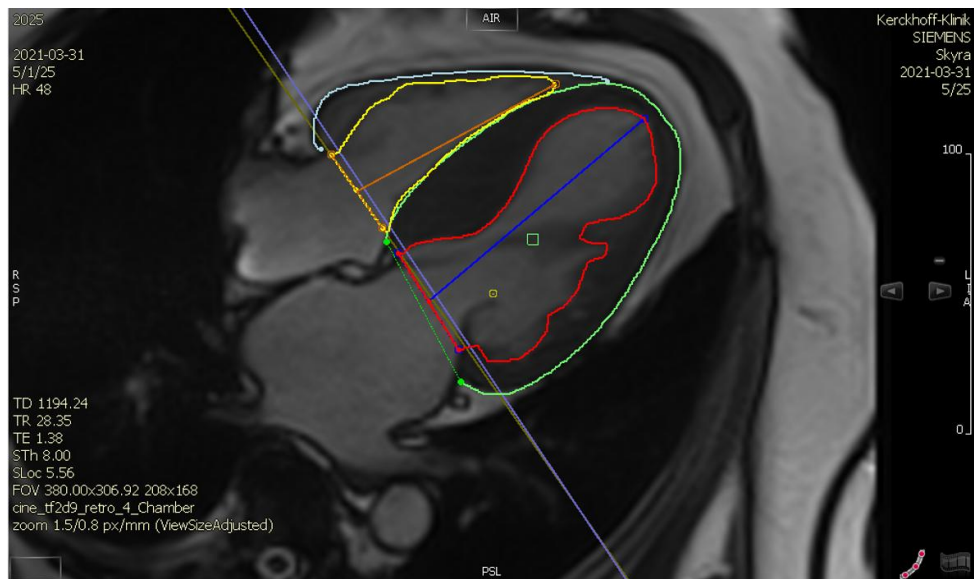


Abbildung 10: Konturierung von Endokard (rot) und Epikard (grün) im Vierkammer-Blick. Kennzeichnung der Atrioventrikulärebene und Herzspitze in Blau (28)

2.5 Laborchemische Untersuchungen

Vor jeder Untersuchung mittels MRT wurden bei den PatientInnen Blutentnahmen durchgeführt. Folgende Parameter wurden erhoben:

- Hämatokrit in %
- Kleines Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämatokrit, Hämoglobin, MCH, MCV, MCHC)
- Kreatinin
- Troponin
- CRP
- NT-proBNP

Die Abnahme der Laborparameter diene unter anderem der Bestimmung des PVS.

2.5.1 Berechnung und Validierung des PVS

Der PVS wurde anhand der Hakim-Formel berechnet. Ein normwertiger PVS-Wert wurde analog zur Studie von Ling et al. im Bereich von - 12 bis - 13,9 % festgelegt. Ein pathologischer PVS wurde ab einem $PVS \geq - 4 \%$ definiert.

Im nächsten Schritt erfolgte die Validierung der berechneten PVS-Werte anhand des laborchemisch bestimmten NT-proBNPs mittels statistischem t-Test. Ziel der Validierung des PVS war es, die Gültigkeit des berechneten PVS als Messmethode für den Volumenstatus von PatientInnen zu überprüfen.

Analog dazu wurden Berechnungen mittels t-Test mit einem Cut-off-Wert von $- 13 \%$ durchgeführt.

2.5.2 Bestimmung des NT-proBNP

Zur Validierung der erhobenen PVS-Werte, diene das NT-proBNP (analog zur Studie von Ling et al.). Zur quantitativen Bestimmung des NT-proBNP im Humanplasma wurde ein immunologischer in-vitro-Test, der „Elecsys proBNP II Test“, herangezogen

und mittels dem cobas e 601 Modul durchgeführt. Dieser Test beruht auf zwei monoklonalen Antikörpern, die die Epitope im N-terminalen Teil des proBNP erkennen (56).

2.6 Follow-up

Ein Jahr nach der Aufnahme der PatientInnen in die Studie wurden Studienendpunkte entsprechend der 2014 ACC Endpoint /AHA Key Data Elements and Definition for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials erhoben.

Als primärer Endpunkt wurde MACE („major adverse cardiac event“) als Kombination aus Tod jeglicher Genese, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, transitorisch ischämische Attacke, nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz, Hospitalisierung bei instabiler Angina, sowie Gefäßintervention (PCI, CABG oder PTA) definiert (57).

Als sekundäre Studienendpunkte wurden Tod jeglicher Genese und kardiovaskulärer Tod definiert.

Alle erfassten Endpunkte wurden im Datenregister der Plattform RedCap gespeichert und von zwei erfahrenen KardiologInnen adjudiziert.

2.7 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mittels des Softwareprogramms Stata (Stata Corp, College Station, Texas, USA) durchgeführt. Die quantitativen Variablen wurden als arithmetischer Mittelwert +/- Standardabweichung (SD) aufgeführt.

Korrelationen zwischen longitudinalem Strain, NT-proBNP und PVS-Werten wurden mittels linearer Regressionsanalyse dargestellt.

Im Verlauf erfolgte eine Unterteilung der gesamten Kohorte anhand ihrer PVS-Werte in Quartilen. Im Anschluss wurde unter Zuhilfenahme des Jonckheere-Terpstra-Tests überprüft, ob es einen nicht linearen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zwischen den PVS-Quartilen und dem GLS gibt. Die Gruppenmittelwerte wurden mittels ANOVA und Post-hoc-Tests (Scheffé) auf signifikante Unterschiede getestet.

Zusätzlich wurde die Korrelation des PVS und GLS bei PatientInnen mit ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie mittels Regressionsanalyse berechnet. Dabei

wurde eine ischämische Kardiomyopathie mit einer $EF \leq 50\%$ bei vorhandenem LGE oder mit zumindest einer 2-Gefäß-KHK nach Felker et al. definiert. Eine nicht-ischämische dilatative Kardiomyopathie wurde angenommen, bei einer $EF \leq 50\%$, $LVEDVi \geq 105 \text{ ml/m}^2$ und der Abwesenheit von LGE und zumindest einer 2-Gefäß-KHK. Ein Normalbefund wurde hingegen durch eine $LVEF \geq 50\%$, einen $LVEDVi \leq 105 \text{ ml/m}^2$ und die Abwesenheit von LGE und eines Perfusionsdefizites definiert (58).

Uni- und multivariable Cox-Regressionsanalysen wurden verwendet, um die prognostische Vorhersagekraft der einzelnen Parameter in Bezug auf den primären und sekundären Endpunkt zu berechnen. Ein $p < 0.05$ wurde als signifikant angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika

Im Zeitraum von April 2017 bis April 2021 erfolgte die Akquisition von Daten der PatientInnen in die Bio-CVI-Studie. Insgesamt wurden für diese Arbeit 1408 PatientInnen in das Kollektiv aufgenommen, wobei bei 1341 PatientInnen ein NT-proBNP-Wert erhoben worden ist. Die Baseline-Charakteristika des Kollektivs werden in den Tabellen drei bis fünf beschrieben.

	Gesamt-Kohorte	PatientInnen mit Normalbefund n = 348	PatientInnen mit dilatativer oder ischämischer Kardiomyopathien= 437	p-Wert
Klinische Variablen				
Alter [Jahre]	59,7±15,4	(53,9±16,6)	(62,6 ±12,7)	0,0001
Männliches Geschlecht (%)	942 (66,9)	178	332	0,0001
Weibliches Geschlecht (%)	466 (33,1)	170	107	
Familiäre Disposition von Herzerkrankungen (%)	482 (34,2)	118	144	0,7
RaucherInnen (%)	342 (24,3)	73	134	0,0001
Ex-RaucherInnen (%)	482 (34,2)	98	157	
Vorerkrankungen (%)				
Arterielle Hypertonie	927 (65,8)	117	318	0,0001
Diabetes Mellitus	264 (18,8)	30	114	0,0001
Dyslipidämie	684 (48,6)	108	234	0,0001
Vorhofflimmern/-flattern	306 (21,7)	63	104	0,2
z. N. Myokardinfarkt	307 (21,8)	0	149	0,0001

Ergebnisse

Periphere Arterielle Ver- schlusskrankheit	88 (6,3)	13	37	0,09
Schlaganfall/ transito- risch ischämische Atta- cke	116 (8,2)	18	38	0,09
Z. n. Koronarer Bypass- Operation	93 (6,6)	0	45	0,0001

Tabelle 3: Klinische Variablen der PatientInnen

	Gesamt-Ko- horte	PatientInnen mit Normalbefund n = 348	PatientInnen mit dilatativer oder ischä- mischer Kardiomyopathien= 437	p-Wert
Medikamentöse Therapie				
ACE- Hemmer	434 (30,8)	57	178	0,0001
AT1- Rezeptoranta- gonist	344 (24,4)	78	107	0,8
Aldosteron-Antago- nist	213 (15,1)	13	126	0,0001
Schleifendiuretikum	327(23,2)	35	168	0,0001
Anderes Diuretikum	20 (1,4)	11	2	0,03
Betablocker	750 (53,3)	123	289	0,0001
Calciumantagonist	227 (16,1)	49	64	0,3
Acetylsalicylsäure	503 (35,7)	71	186	0,0001
Thienopyridin	142 (10,1)	3	56	0,0001
Direktes orales An- ticoagulans	241 (17,1)	36	87	0,004
Vitamin-K-Antago- nist	52 (3,69)	6	17	0,2
Statin	554 (39,4)	64	211	0,0001

Tabelle 4: Medikamentöse Therapie der PatientInnen

Ergebnisse

Klinische Untersuchung	Gesamt-Kohorte	PatientInnen mit Normalbefund n = 348	PatientInnen mit dilatativer oder ischämischer Kardiomyopathien= 437	p-Wert
Body Mass Index	n=1408 27,6±5,5	n=348 26,5±4,9	n =439 28,2±5,6	0,02
HF- Ruhe	n=1330 68,5±13,4	n=327 68,7±13,1	n=415 70,3±14,3	0,05
Blutdruck nach 5 min in Ruhe- systolisch	n=1082 126,7±18,4	n=252 125,9±17,5	n =347 125,5±19,2	0,3
Blutdruck nach 5 min in Ruhe- diastolisch	n=1077 76,1±11,7	n=250 77,3±11,1	n=345 76,8±11,5	0,3
NYHA- Klasse				0,0001
I	94(6,7)	8	52	
II	286(20,3)	67	102	
III	272(19,3)	46	100	
IV	138(9,8)	22	62	
0	618(43,9)	205	123	
Brustschmerz CCS				0,01
CCS I	32(2,3)	11	11	
CCS II	112(8,0)	25	42	
CCS III	106(7,5)	18	35	
CCS IV	301(21,4)	87	68	
CCS 0	857(60,9)	207	283	

Tabelle 5: Klinische Untersuchung der PatientInnen

Ergebnisse

	Gesamt-Kohorte	PatientInnen mit Normalbefund n = 348	PatientInnen mit dilatativer oder ischämischer Kardiomyopathien= 437	p-Wert
Laborwerte				
Hämatokrit (%)	n=1408 42,5±5,0	n=348 42,6±4,2	n=437 43,2±5,3	0,0001
GFR (ml/min), berechnet nach Levey	n=1381 94,2±34,8	n=341 103,0±35,6	n=432 86,7±31,8	0,03
HbA1c (%)	n=59 5,8±0,7	n=12 5,6±0,4	n=22 6,0±0,9	0,04
C-reaktives Protein(mg/dl)	n=1357 1,2±11,9	n=338 0,5±1,6	n=420 1,1±2,8	0,0001
Hoch sensitives Kardi-ales Troponin (µg/l)	n=1306 66,6±323,3	n=326 11,6±26,4	n=398 108,3±460,4	0,0001
NT-proBNP (pg/ml)	n=1341 1361,4±3619,0	n=332 214,2±348,5	n=419 2687,1±5329,1	0,0001

Tabelle 6: Laborwerte der PatientInnen

	Gesamt-Kohorte (n=1408)
Befund der kardialen MRT (%)	
Normalbefund	348 (24,7)
Chronisches Koronarsyndrom	302 (21,5)
Ischämische Kardiomyopathie (ICM)	251 (17,8)
Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	188 (13,4)
Hypertrophe Kardiomyopathie	25 (1,8)
Inflammatorische Kardiomyopathie	92(6,5)
Andere Kardiomyopathien	20 (1,4)
Hypertensive Herzerkrankung	23 (1,6)
Akuter Myokardinfarkt	17 (1,2)

Ergebnisse

Pulmonale Hypertonie/ Rechtsherzversagen	16 (1,1)
Speichererkrankungen	7 (0,5)
Valvuläre Herzerkrankung	4 (0,3)
Andere	115 (8,2)

Tabelle 7: Befunde der kardialen MRT

	Gesamt-Kohorte	PatientInnen mit Normalbefund	PatientInnen mit dilatativer oder ischämischer Kardiomyopathie	p-Wert
Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen [ml]	181,2±74,5	144,1±35,7	235,7±85,8	0,0001
Linksventrikuläres endsystolisches Volumen [ml]	94,5±71,0	55,3±19,8	158,9±78,7	0,0001
Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex [ml/m ²]	89,5±33,0	73±14,1	114,5±36,6	0,0001
Linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex [ml/m ²]	46,5±32,9	27,9±8,6	77,1±35	0,001
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]	52,3±15,9	62,6±6,8	34,8±10,7	0,0001
Linksventrikuläre Masse [g]	113,6±47,3	86,8±27	137,3±52,3	0,0001
Linksventrikulärer Massenindex [g/m ²]	56±21,2	43,8±11	66,8±23,4	0,0001
Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen [ml]	158,6±54,3	149,6±43,9	169,6±64,0	0,0001
Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen [ml]	80,9±42,6	70,2±27,2	98,6±55,8	0,0001

Ergebnisse

Rechtsventrikulärer enddiastolischer Volu- menindex [ml/m ²]	78,3±23,5	75,6±18,4	82,4±27,4	0,0001
Rechtsventrikulärer endsystolischer Volu- menindex [ml/m ²]	39,8±19,3	35,4±11,9	47,8±24,8	0,0001
Rechtsventrikuläre E- jektionsfraktion [ml]	50,4±11,6	54,1±7,9	43,4±12,8	0,0001
Strainanalyse [%]				
Radialer Strain SAX global	32,6±15,4	42,8±12,3	19,1±9,9	0,0001
Zirkumferentieller Strain SAX global	-17,3±6	-21,4±3,5	-11,7±4,8	0,0001
Longitudinaler Strain (LAX) global	-15,7±5,3	-19,2±3,3	-11±4,5	0,0001
Radialer StrainR SAX systolisch	1,6±0,8	2,1±0,7	0,9±0,5	0,0001
Zirkumferentieller StrainR SAX systolisch	-0,8±0,4	-1±0,4	-0,6±0,3	0,09
Longitudinaler StrainR LAX systolisch	-0,8±0,4	-1±0,4	-0,6±0,3	0,0001
Rechtsventrikulärer Radialer Strain SAX global	23±10,7	25,7±11,3	18,4±9,3	0,02
Rechtsventrikulärer Zirkumferentieller Strain SAX global	-13,8±4,9	-15,1±4,5	-11,4±5,0	0,2
Rechtsventrikulärer Longitudinaler Strain LAX global	-23,2±7,6	-25,7±6,1	-20,2±9,0	0,0001
Rechtsventrikulärer Radialer StrainR SAX systolisch	1,2±0,6	1,4±0,7	1±0,5	0,0001

Ergebnisse

Rechtsventrikulärer Zirkumferentieller StrainR SAX systolisch	-0,8±0,4	-0,9±0,6	-0,7±0,3	0,0001
Rechtsventrikulärer Longitudinaler StrainR LAX systolisch	-1,1±1,2	-1,1±1,3	-1,2±0,9	0,0001
T1, T2 Mapping und EVC				
Native T1-Relaxations- zeit [ms]	1137,8 ±65,3	1109,4±47,4	1160,8±64,3	0,0001
Extrazelluläre Volu- menfraktion	0,3±0,1	0,2±0,03	0,3±0,1	0,0001
	38,5±3,3	37,8±3	38,3±3,3	0,03
LGE (%)				
Late Enhancement My- okard	783(55,6)	0	334	0,0001
Ischämisches LGE	367 (26,1)	0	186	0,0001
Nicht-ischämisches LGE	343 (24,4)	0	108	0,0001
Menge der Segmente mit nachweisbarem LGE	2,2±3,0	0,01±0,2	3,5±3,2	0,0001
Infarktmasse [g]	6,6±11,4	0	12,3±13,9	0,0001
Anteil der Infarktmasse an der myokardialen Masse [%]	4,8±7,5	0	8,4±9,1	0,0001

Tabelle 8: Ergebnisse Volumetrie und Strainanalyse

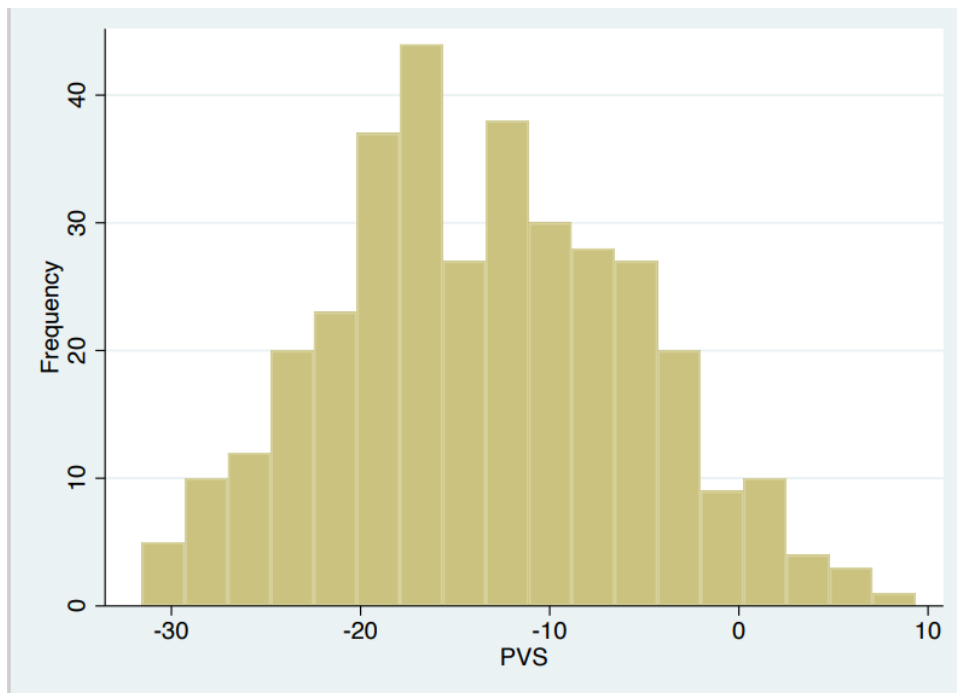


Abbildung 11: Verteilung des Plasmavolumenstatus (PVS) in der BioCVI-Kohorte (n=1408) (28)

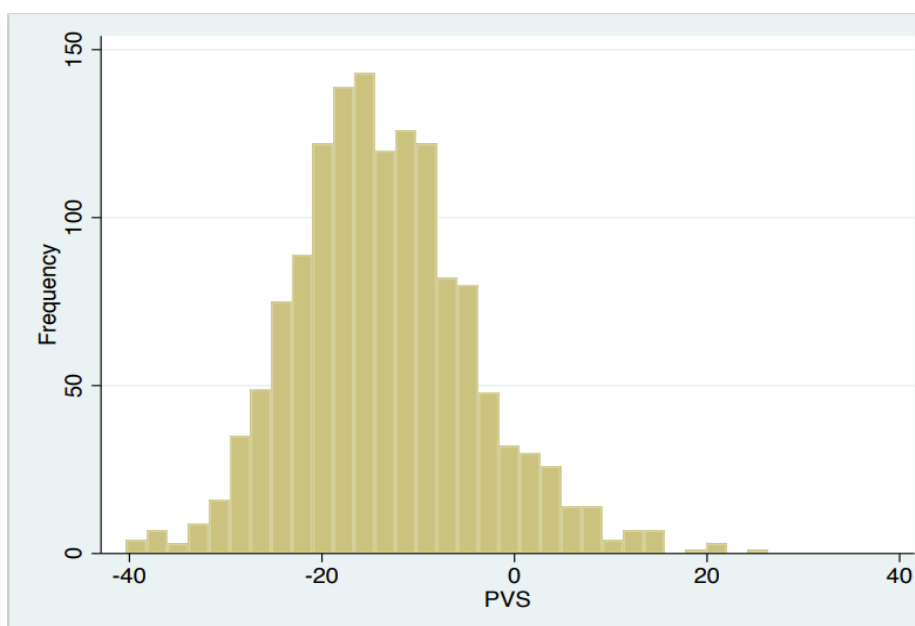


Abbildung 12: Verteilung des Plasmavolumenstatus (PVS) der Kohorte mit Normalbefund in der kardialen MRT (n=348) (28)

3.2 Berechnung und Validierung des PVS

Einen nichtpathologischen PVS-Wert, welcher analog zur Studie von Ling et al. in einem Bereich von - 12 bis - 13.9 % festgelegt worden ist, hatten 1160 PatientInnen. Im Mittel betrug der NT-proBNP-Wert von PatientInnen mit nichtpathologischem PVS 1045,1 pg/ml (SD = \pm 2653,8; 95 %-Konfidenzintervall [892,2; 1197,9]). 181 PatientInnen mit pathologischem PVS-Wert (definiert als $\text{PVS} \geq -4\%$) hatten im Mittel einen NT-proBNP-Wert von 3388,6 pg/ml (SD = \pm 6882,9; 95 %-Konfidenzintervall [2379,1; 4398,1]). Der t-Test ergab einen p-Wert von 0.00001. Analoge Berechnungen mit einem Cut-off-Wert des PVS von -13 % wurden durchgeführt. Auch hier ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen NT-proBNP-Werten bei PatientInnen mit einem PVS-Wert von - 13 % und ihrer Vergleichsgruppe mit einem PVS-Wert $> -13\%$.

In der Regressionsanalyse konnte ein schwacher Zusammenhang von NT-proBNP-Werten und PVS-Werten angenommen werden. Der standardisierte β -Koeffizient betrug 0,23 bei einem p-Wert = 000,1. Dies entspricht dem Zusammenhang von PVS und NT-proBNP in der ValHeFT-Kohorte.

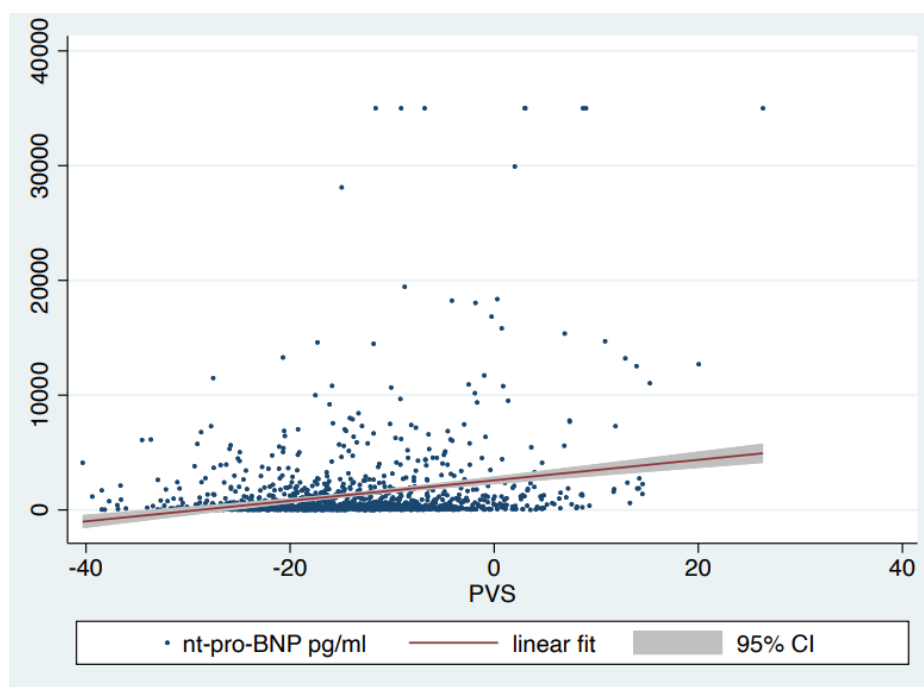


Abbildung 13: Korrelationsgraph PVS und NT-proBNP (28)

3.3 Berechnung des Einflusses des PVS als Vorlastparameter auf den linksventrikulären Strain

Berechnungen für die Gesamtkohorte

Die Regressionsanalyse des longitudinalen Strains mit dem PVS-Wert der Gesamtkohorte ergab einen β -Wert von - 0,07 mit $p = 0,01$. Somit ließ sich zwar ein signifikanter, klinisch aber bedeutungsloser linearer Zusammenhang von PVS und longitudinalem linksventrikulärem Strain nachweisen.

PVS- Quartilen	GLS- Mittelwert	Longitudinaler Strain (SD)	Anzahl der PatientInnen
1	-14,4	5,47	359
2	-16,18	5,97	362
3	-16,29	5,36	347
4	-15,89	5,31	340
Total	-15,68	5,33	1408

Tabelle 9: GLS- Mittelwerte der PVS-Quartile der Gesamtkohorte

Die Varianzanalyse zwischen den Gruppen ($p = 0,3$) konnte ebenfalls keinen signifikanten Effekt nachweisen.

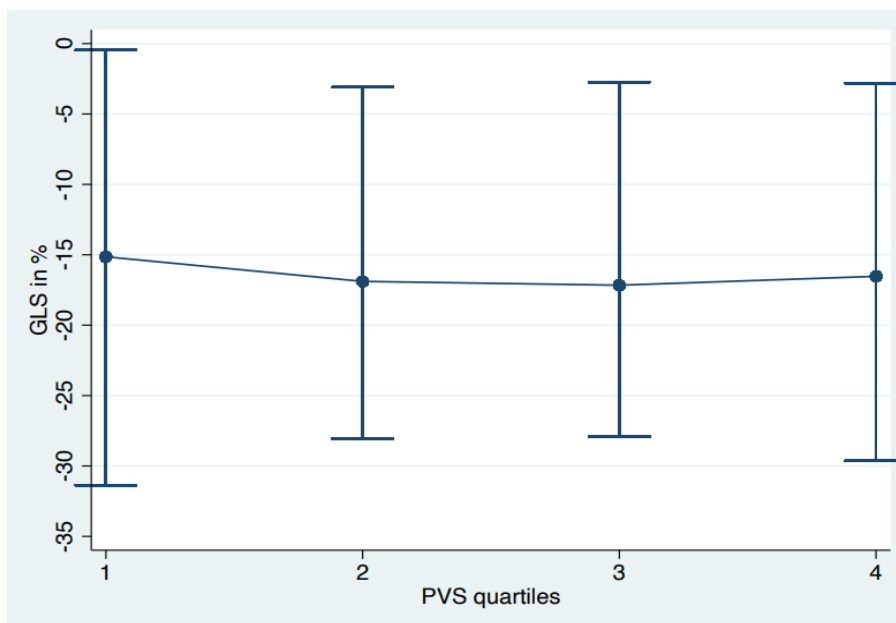


Abbildung 14: Globaler longitudinaler Strain der PVS-Quartile der Gesamtkohorte (28)

PatientInnen mit Normalbefund in der kardialen MRT

Analoge Berechnungen wurden mit einem Teil der Gesamtkohorte durchgeführt, die einen Normalbefund in der kardialen MRT aufwiesen (n = 348). Dabei wurde ein Normalbefund durch eine LVEF $\geq 50\%$, einen LVEDVi $\leq 105\text{ml/m}^2$ und die Abwesenheit von LGE und eines Perfusionsdefizites definiert.

PVS- Quartilen Normalbefund	GLS-Mittelwert	Longitudinaler Strain SD	Anzahl der PatientInnen
1	-18,61	3,42	87
2	-18,89	3,01	87
3	-19,36	3,52	87
4	-19,9	3,18	87
Total	-19,19	3,31	348

Tabelle 10: GLS-Mittelwerte der PVS-Quartile bei PatientInnen mit Normalbefund

Die Regressionsanalyse ergab lediglich einen schwachen Zusammenhang ($\beta = -0,16$; $p = 0,002$) zwischen den erhobenen PVS-Werten der gesunden Kohorte und dem GLS.



Abbildung 15: Korrelationsgraph GLS und PVS bei PatientInnen mit Normalbefund in der kardialen MRT (28)

In der Varianzanalyse ($p = 0,5$) konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der GLS-Mittelwerte zwischen den einzelnen Gruppen berechnet werden.

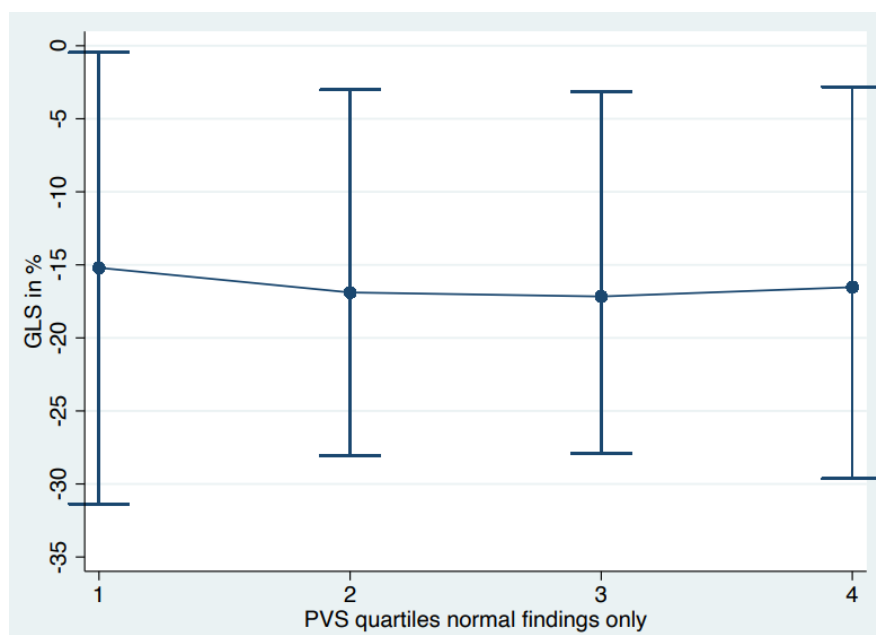


Abbildung 16: Globaler longitudinaler Strain der PVS-Quartilen bei PatientInnen mit Normalbefund in der kardialen MRT (28)

Berechnungen für PatientInnen mit Kardiomyopathie

Eine abschließende Untersuchung konnte keine Korrelation von PVS und GLS bei PatientInnen mit dilatativer, nicht-ischämischer und ischämischer Kardiomyopathie (n = 439) nachweisen ($\beta = -0,07$; $p = 0,13$).

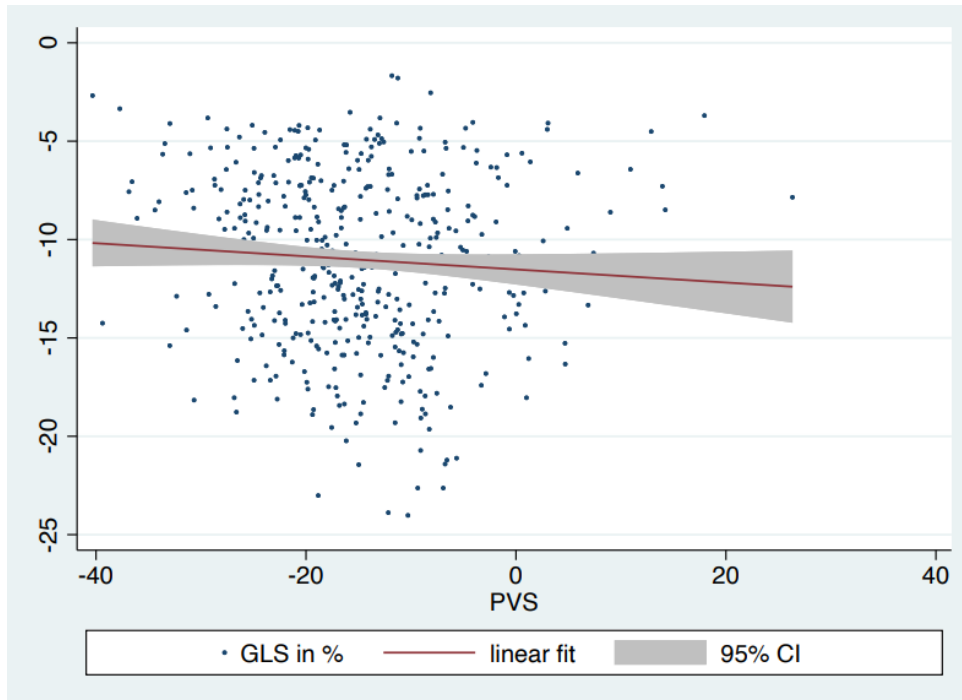


Abbildung 17: Korrelationsgraph GLS und PVS bei PatientInnen mit Kardiomyopathie (28)

PVS- Quartilen Kardiomyopathie	GLS-Mittelwert	Longitudinaler Strain SD	Anzahl der PatientInnen
1	-9,98	4,09	109
2	-11,24	4,21	110
3	-11,86	4,98	110
4	-11,02	4,42	110
Total	-11,03	4,48	439

Tabelle 11: GLS-Mittelwerte der PVS-Quartile bei PatientInnen mit Kardiomyopathie

In der Varianzanalyse ($p = 0,16$) konnte kein Unterschied der einzelnen GLS-Werte über die PVS-Quartile gezeigt werden.

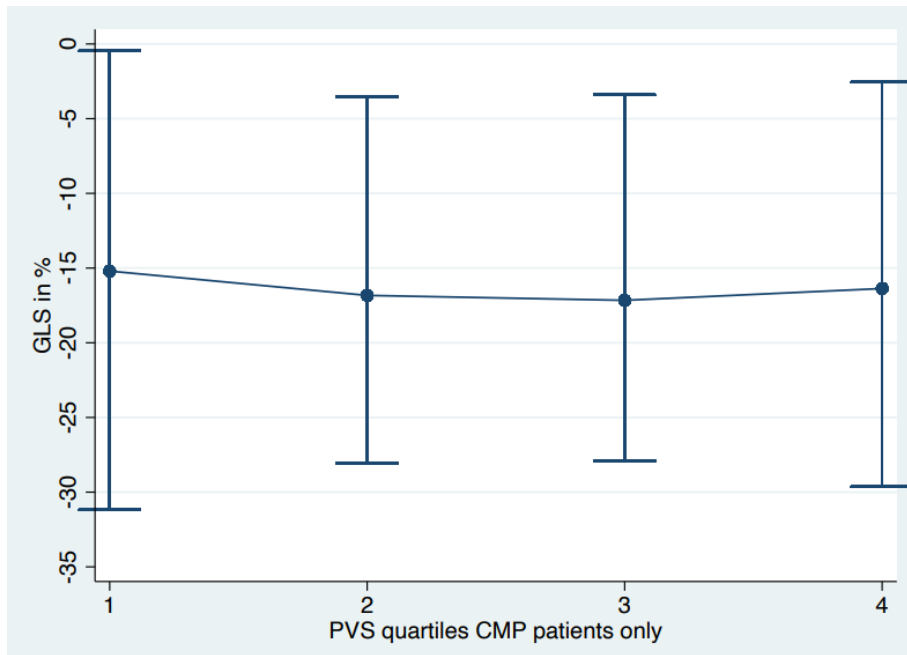


Abbildung 18: Globaler longitudinaler Strain der PVS-Quartilen bei PatientInnen mit Kardiomyopathie

3.4 Berechnung der prognostischen Vorhersagekraft der Strainanalyse

Ein vollständiges Follow-up konnte von 996 PatientInnen des Kollektivs erhoben werden. 107 der 996 PatientInnen erreichten den primären kombinierten Endpunkt „MACE“ der Studie.

Für den GLS zeigte sich eine hoch signifikante Hazard Ratio von 1,12 mit $p = 0,0001$ (95 %-Konfidenzintervall [1,081; 1.154]). Der longitudinale Strain ist somit von prognostischer Relevanz für das Erreichen des kombinierten Studien-Endpunktes „MACE“.

32 der 996 PatientInnen erreichten den sekundären Studienendpunkt „Tod jeglicher Genese“. Es zeigte sich, dass der GLS eine prognostische Signifikanz für diesen Studienendpunkt hat (HR = 1,15; $p = 0,0001$; 95 %-Konfidenzintervall [1,084; 1,226]).

7 der 996 eingeschlossenen PatientInnen haben den Endpunkt Tod kardialer Genese erreicht. Die Regressionsanalyse ergab eine statistisch signifikante prognostische Relevanz des GLS für den Endpunkt „Tod kardialer Genese“ (HR = 1,18; $p = 0,014$; 95 %-Konfidenzintervall [1,034; 1,350]).

3.5 Berechnung der prognostischen Vorhersagekraft des PVS

Die Regressionsanalyse für den kombinierten primären Studienendpunkt „MACE“ ergab eine prognostische Relevanz des PVS mit $p = 0,04$ (HR = 1,02; 95 %-Konfidenzintervall [1,001; 1,043]).

Jedoch konnte keine prognostische Aussagekraft des PVS auf den sekundären Endpunkt „Tod kardialer Genese“ belegt werden (HR = 1,057; p -Wert = 0,136 [95%- Konfidenzintervall [0,983; 1,137]).

Es ergab sich aber eine signifikante prognostische Relevanz des PVS auf den sekundären Studienpunkt „Tod jeder Genese“ (HR = 1,08; $p = 0,0001$; 95 %-Konfidenzintervall [1,043; 1,115]).

Die multivariable Regression des longitudinalen globalen Strains (GLS) und PVS konnte zeigen, dass der GLS unabhängig vom PVS prädiktiv sowohl für den primären als auch für die beiden sekundären Endpunkte ist:

- „MACE“ mit $p = 0,0001$; HR = 1,12; 95 %-Konfidenzintervall [1,086; 1,161]
- Tod kardialer Ursache mit $p = 0,012$; HR = 1,19; 95 %-Konfidenzintervall [1,039; 1,354]
- Tod jeder Genese $p = 0,0001$; HR = 1,16; 95 %-Konfidenzintervall [1,091; 1,236]

Die Variable PVS hatte nur für den primären Endpunkt und Tod jeglicher Genese eine unabhängige Bedeutung:

- „MACE“ mit $p = 0,005$; HR = 1,03; 95 %-Konfidenzintervall [1,008; 1,046]
- Tod jeder Genese mit $p = 0,0001$; HR = 1,07; 95 %-Konfidenzintervall [1,042; 1,106]

Für den sekundären Endpunkt Tod kardialer Genese zeigte sich keine signifikante prognostische Relevanz ($p = 0,11$; HR = 1,05, 95 %-Konfidenzintervall [0,988; 1,124]).

4 Diskussion

Diese Arbeit untersucht den Einfluss des PVS als Vorlastparameter auf den linksventrikulären Strain und die Auswirkung auf dessen prognostische Vorhersagekraft.

Wesentliche Ergebnisse der Arbeit sind:

- Der Plasmavolumenstatus korrelierte nicht klinisch bedeutsam mit dem globalen longitudinalen Strain ($\beta = -0,07$; $p = 0,01$). Dies galt sowohl für PatientInnen mit Normalbefund ($\beta = -0,16$; $p = 0,002$) als auch für PatientInnen mit Kardiomyopathie ($\beta = -0,07$; $p = 0,13$). Unsere Daten zeigen also, dass der GLS ein vorlast-unabhängiger Parameter der linksventrikulären Funktion ist.
- Die Validität der von uns gemessenen PVS-Werte konnte anhand der Korrelation mit dem NTpro-BNP und der Histogramme nachgewiesen werden. Der berechnete PVS korrelierte zwar nur gering, aber hoch signifikant mit den gemessenen NT-proBNP-Werten ($\beta = 0,23$; $p = 0,0001$). Dies entspricht den Daten aus der ValHeFT- Kohorte, die wir damit reproduzieren konnten. Auch dort zeigt sich ein β knapp über 0,2.
- Dementsprechend zeigte sich ein signifikanter und von der Vorlast unabhängiger prädiktiver Wert des GLS, sowohl für den primären Endpunkt MACE (HR = 1,12 mit $p = 0,0001$ (95 %-Konfidenzintervall [1,081; 1,154]), als auch für die beiden sekundären Endpunkte Tod jeglicher (HR = 1,15; $p = 0,0001$; 95 %-Konfidenzintervall [1,084; 1,226]) und Tod kardialer Genese (HR = 1,18 mit $p = 0,014$ (95 %-Konfidenzintervall [1,034; 1,350])).
- In dieser Studie hatte der PVS eine prognostische Relevanz für die Endpunkte „MACE“ ($p = 0,04$) und „Tod jeder Genese“ ($p = 0,0001$). Lediglich für den Endpunkt „Kardial bedingter Tod“ hatte der PVS keine prognostische Relevanz ($p = 0,14$).

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Strainanalyse mittels MRT-basiertem Feature-Tracking

Zur Untersuchung der Fragestellung bediente sich diese Arbeit der Methode des MRT-basierten Feature-Trackings. Vorteile dieser Methode sind eine gute Bildqualität mit einem relativ hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnis (31). Die kardiale MRT ist die genaueste und am besten reproduzierbare Methode der quantitativen Volumetrie (59) und ermöglicht mittels Strainanalyse eine additive Erweiterung der Funktionsanalyse der Ventrikel. Zur Strainanalyse werden keine speziellen Techniken wie DENSE oder Tagging benötigt und die Dauer der Scans wird durch die Strainanalyse nicht verlängert (5). Zusätzlich ermöglicht die kardiale MRT mit SSFP-Sequenzen eine gute Darstellung der Blut-Myokard-Grenzfläche, sodass Fehlerquellen beim Tracking von kardialen Strukturen minimiert werden können (60).

Das Feature-Tracking weist in Untersuchungen der ischämischen Kardiomyopathie Vorteile gegenüber herkömmlichen Methoden wie „Tagging“ zur Beurteilung der Myokardfunktion auf. Khan et al. konnten nachweisen, dass alle Strainparameter (longitudinal, zirkumferentiell und radial) in infarzierten Bereichen des Myokards im Vergleich zu benachbarten Arealen signifikant beeinträchtigt waren. Die Strainparameter zeigten eine negative Korrelation mit der Infarktgröße und durch Ischämie gefährdete Areale des Myokards. Dies ermöglicht eine genauere Einschätzung des Ausmaßes des Myokardschadens als einzelne Untersuchungen der Ejektionsfraktion, eine subjektive Beurteilung von Wandbewegungsstörungen und Änderungen der myokardialen Wanddicke (61). Darüber hinaus konnten Schneeweis et al. belegen, dass mittels Strainanalyse frühe ischämiebedingte Dysfunktionen erkannt werden können. Unter Hochdosis-Dobutamin-Stress war der zirkumferentielle Strain in Gebieten, die von stark verengten Koronarien versorgt wurden, deutlich beeinträchtigt, auch wenn im Ruhezustand keine Unterschiede beobachtet wurden. Analoge Ergebnisse ließen sich auch bei mittlerer Dobutamin-Dosis erzielen, was die Notwendigkeit von Hochdosis-Stresstests und der damit verbundenen Risiken in Zukunft relativieren könnte (62).

Hervorzuheben ist des Weiteren, dass der myokardiale Strain bei PatientInnen mit klinisch diagnostizierter Myokarditis ohne pathologische bildgebende Befunde, sowie bei PatientInnen mit CMR-Befunden einer Myokarditis, trotz erhaltener Ejektionsfraktion beeinträchtigt war (63). Eine durch Chemotherapie induzierte Kardiotoxizität konnte

durch einen eingeschränkten Strain, lange vor Eintritt einer Reduktion der Ejektionsfraktion nachgewiesen werden (64).

Nachteile des MRT-basierten Feature-Trackings sind das erschwerte Unterscheiden kompakter myokardialer Strukturen aufgrund der relativen Homogenität des Myokards. Das Feature-Tracking ist somit vor allem an endo- und epikardialen Grenzen am präzisesten. Weiterhin ist noch eine geringere zeitliche Auflösung der MRT zu nennen, die es nicht ermöglichen kann, kurz andauernde kardiale Bewegungen zu erfassen (22). Die Strainanalyse mittels Speckle-Tracking weist im Vergleich zum FT-Strain eine höhere zeitliche Auflösung, Schnelligkeit und gute Anwendbarkeit am Bett von PatientInnen auf (31). Zahlreiche Studien haben jedoch die Vergleichbarkeit von Strainwerten der MRT-basierten Strainanalyse und des Speckle-Trackings analysiert. So konnte die Arbeit von Ananthapadmanabhan et al. nachweisen, dass die Korrelationskoeffizienten für MRT-basiertes Feature-Tracking und STE 0,69, 0,69 und 0,66 für den endokardialen GLS, epikardialen GLS und GLS aller kardialer Schichten betragen (65). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass das MRT-basierte Feature-Tracking eine hohe Intraobserver- wie auch eine Interobservervariabilität aufweist (66).

Schlussendlich überzeugt in dieser Studie die kardiale MRT unter anderem mit einer guten Bildqualität, einem hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnis (31), der Möglichkeit der Gewebecharakterisierung und einer genauen und gut reproduzierbaren Methode der quantitativen Volumetrie (59), sodass sie auch durch Schuster et al. als die ideale Technik zur Strainanalyse bezeichnet wird (67). Die im Anschluss durchgeführten Strainanalysen verlängerten die Untersuchungen nicht und eine gute Compliance der PatientInnen konnte erreicht werden, sodass die Methode als angemessen und vorteilhaft zur Bildakquisition in dieser Studie angesehen wurde.

4.1.2 Bestimmung des Plasmavolumenstatus

In dieser Arbeit wurde der Plasmavolumenstatus nach Kaplan und Hakim rechnerisch bestimmt.

Das Plasmavolumen lässt sich jedoch auch quantitativ messen. Der Goldstandard der Bestimmung des Plasmavolumens ist die Indikatormethode mit einem Radioisotop-Assay. Hierbei wird eine Indikatorlösung bekannter Konzentration und bekannten

Volumens ins zentralvenöse Gefäßsystem per Bolus injiziert. Als mögliche Indikatortsubstanzen kann neben Technetium (68) radioaktiv markiertes Albumin dienen. Nachdem sich die Indikatortsubstanz im Blutvolumen verteilt hat, wird zumeist Blut am kontralateralen Arm abgenommen und die Indikatorkonzentration im Blut bestimmt (47).

Eine Empfehlung vom „International Committee for Standardization in Hematology“ wurde bezüglich der ^{125}I -HSA-Methode ausgesprochen. ^{125}I -markiertes Albumin wird peripher in eine kubitale Vene verabreicht. Nachdem sich die Indikatortsubstanz im Blutvolumen verteilt hat, wird anschließend in 10-, 20- und 30-minütigem Abstand Blut an einer kontralateralen Vene abgenommen und die Indikatorkonzentration der Blutprobe bestimmt (69).

Die Veröffentlichung des Papers „Calculated plasma volume status and prognosis in chronic heart failure“ des „European Journal of Heart Failure“ von Ling et al. aus dem Jahre 2014 konnte zeigen, dass eine gute Korrelation zwischen gemessenem und berechnetem aPV bei 119 gesunden PatientInnen ($r = 0,68$; $p < 0,0001$) und 30 männlichen chronisch herzinsuffizienten Patienten ($r = 0,51$; $p = 0,006$) besteht. Statistisch signifikante Korrelationen von berechnetem PVS und anderen Volumenmarkern (BNP $r = 0,21$) bestärkten die Annahme der Vereinbarkeit von berechnetem und gemessenem aPV (49).

Limitationen der Arbeit von Ling et al. waren, dass die Vereinbarkeit von gemessenem und berechnetem PVS bei PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz allein an männlichen Probanden untersucht worden ist. Dies könnte somit auch Auswirkungen auf die Berechnungen der vorliegenden Arbeit haben.

Auch die Arbeit von Martens et al. verglich berechnete und gemessene PVS-Werte. Zu den angewandten Methoden gehörten die Berechnung des PVS nach Hakim und Messung des Plasmavolumens mittels Technetiums (^{99}Tc)-markierten roten Blutkörperchen in stabilen PatientInnen mit HFrEF. Die gemessenen und berechneten PVS-Werte zeigten eine gute Korrelation mit $r = 0,71$ und $p < 0,001$ (70).

Aufgrund des hohen Arbeits- und Kostenaufwands der Bestimmung des PVS durch Messungen (70) und einer belegten guten Korrelation von gemessenem und berechnetem aPV wurde die Berechnung des PVS als ausreichend genau für diese Arbeit angesehen.

Zur internen Qualitätsanalyse unserer PVS-Messungen haben auch wir eine Korrelation von PVS und NT-proBNP durchgeführt, die in der gleichen Größenordnung waren wie in der Arbeit von Martens und der Val-HeFT-Studie. Auch die Histogramme der PVS-Werte waren mit denen der Val-HeFT-Studie vergleichbar, sodass die PVS-Messungen in unserer Kohorte als valide anzunehmen sind (49, 70).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Korrelation PVS und longitudinaler Strain

Die Strainanalyse mittels FT-Strain hat sich als robuster Parameter gezeigt, der sowohl subtile Veränderungen der linksventrikulären Funktion zeigen als auch prognostische Informationen liefern kann (29, 31).

Allerdings wird die Vorlastunabhängigkeit des Strains kontrovers diskutiert (41, 43, 71, 72).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, mit Hilfe des PVS als Surrogatparameter für die Vorlast zu klären, ob der FT-Strain ein vorlastunabhängiger Parameter ist.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte weder ein klinisch bedeutsamer linearer Zusammenhang zwischen der Vorlast (hier PVS) und dem GLS nachgewiesen werden, noch eine relevante Dosis-Wirkungsbeziehung über die PVS-Quartile aufgezeigt werden. Dementsprechend war auch die prognostische Bedeutung des Strain unabhängig von der Vorlast (hier PVS).

Diese Ergebnisse zeigten sich bezogen auf die Gesamtkohorte, wie auch auf die Subanalyse von PatientInnen mit Normalbefund und PatientInnen mit ischämischer oder nicht ischämischer Kardiomyopathie.

Die Daten der Subanalyse von PatientInnen mit Normalbefund sind vereinbar mit den Ergebnissen von Andersen et al. und Dalsgaard et al. (43, 73). Alle drei Arbeiten lassen trotz unterschiedlicher Methoden der Strainmessungen schlussfolgern, dass bei herzgesunden ProbandInnen der Strain vorlastunabhängig ist. So bedienten sich Andersen et al. und Dalsgaard et al. der Gewebe-Doppler-Echokardiographie, wohingegen die Methode der Wahl dieser Arbeit die Feature-Tracking-basierte Strainanalyse war. Die Anzahl der gesunden PatientInnen war in dieser Arbeit deutlich höher ($n = 348$), als in der Studie von Andersen et al. ($n = 32$) und Dalsgaard et al. ($n = 17$) (43, 73). Als weiterer

Unterschied ist die Untersuchung der Vorlastabhängigkeit zu nennen. Andersen et al. verringerten die Vorlast durch die Gabe von Nitroglycerin und erhöhten die Vorlast durch Lagerung in die Trendelenburg-Position. Strainmessungen am gleichen Probanden oder an der gleichen Probandin erfolgten sowohl vor als auch nach Vorlaständerung (43). In dieser Arbeit wurde die Strainmessung einmalig durchgeführt. Die Vorlastabhängigkeit wurde nicht direkt durch eine Vorlaständerung untersucht, sondern durch Korrelationsanalysen der unterschiedlichen PVS-Quartilen als Surrogatparameter der Vorlast. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle drei Arbeiten trotz aller aufgeführten Differenzen eine Vorlastunabhängigkeit des Strains bei gesunden PatientInnen ableiten lassen können.

Des Weiteren kann anhand der Ergebnisse dieser Arbeit eine Vorlastunabhängigkeit des GLS, bezogen sowohl auf die Gesamtkohorte als auch auf PatientInnen mit ischämischer oder nicht ischämischer Kardiomyopathie, angenommen werden. Dies widerspricht teilweise den Ergebnissen vorheriger Arbeiten und ist im Folgenden zu analysieren.

So beschreiben Fredholm et al. in ihrer prospektiven Studie an 21 PatientInnen nach biologischem Aortenklappenersatz (mit oder ohne aortokoronarem Bypass) eine Vorlastabhängigkeit des Strains. Hierfür wurde eine Vorlasterhöhung mittels passivem Beinheben induziert. Die Strainanalyse erfolgte mittels Speckle-Tracking. Die Ergebnisse zeigten eine klinisch relevante Zunahme des Strains nach Vorlasterhöhung von $-13.5\% \pm 4.0$ auf $-16.2\% \pm 4.2\%$ ($p < 0.001$) (74). Das Ergebnis deckt sich mit der Arbeit von Nafati et al. Auch Nafati et al. konnten wie bereits beschrieben eine Vorlastabhängigkeit des GLS nachweisen. Im Vergleich zu der Studie von Fredholm et al. wurde bei 49 intensivpflichtigen PatientInnen eine Vorlasterhöhung durch eine Volumen- und Albumingabe erzielt. Auch hier zeigte sich ein klinisch relevanter Anstieg des GLS von $-13.3\% \pm 3.5$ auf $-18.4\% \pm 4.5$ ($p < 0.01$) (41). Zunächst ist zu nennen, dass die Zahl der eingeschlossenen PatientInnen in dieser Arbeit deutliche Differenzen zu den Arbeiten von Nafati et al. und Fredholm et al. aufweist. In der prospektiven Studie von Nafati et al. wurde ein vorselektiertes Kollektiv von 49 PatientInnen inkludiert. Fredholm et al. zeigten ein ähnliches Studienmodell mit 21 PatientInnen eines vorselektierten Kollektivs. In dieser Arbeit wurde ein deutlich größeres, heterogenes Kollektiv von insgesamt 1408 PatientInnen, respektive 439 PatientInnen mit Kardiomyopathie eingeschlossen. Die Strainanalyse erfolgte mittels Speckle-Tracking in der Arbeit von Nafati et al. und

Fredholm et al. Methode der Wahl und Gegenstand der Untersuchung dieser Arbeit war die Feature-Tracking-basierte Strainanalyse.

Allen Arbeiten liegt ein Kollektiv mit kardialen Vorerkrankungen zugrunde. So lässt sich der Studie von Fredholm et al. entnehmen, dass u. a. eine koronare Herzkrankheit und eine schwergradige Aortenklappenstenose Einschlusskriterien der Studie waren (74). 5 PatientInnen der Arbeit von Nafati et al. wiesen ebenfalls eine koronare Herzkrankheit, und jeweils ein/eine PatientIn eine Arrhythmie und einen Herzklappenfehler auf (41). Bei der Analyse wird deutlich, dass dieser Arbeit ein deutlich größeres Kollektiv mit einem höheren Anteil kardialer Vorerkrankungen zugrunde lag. 439 PatientInnen (31%) der insgesamt 1408 PatientInnen wiesen eine ischämische oder nicht ischämische Kardiomyopathie auf. Zudem betrug die mittlere Ejektionsfraktion (in %) im Kollektiv von Nafati et al. vor Vorlaständerung 61.3 ± 15.9 und nach Vorlaständerung 60.7 ± 15 . Nach Angaben von Fredholm et al. betrug in ihrer Arbeit die mittlere EF (in %) der PatientInnen 62 ± 5.1 , wohingegen in dieser Arbeit die mittlere EF (in %) deutlich geringer war und 52 ± 15.9 betrug.

Anzumerken ist auch, dass das Kollektiv von Nafati et al. im Gegensatz zu dieser Arbeit PatientInnen untersuchte, welche sich durch einen sehr hohen Volumenbedarf und damit einer höheren Vorlastabhängigkeit auszeichneten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Stärke dieser Arbeit im Vergleich zu vorangegangenen Studien die hohe Anzahl an ProbandInnen ist. Die Baseline-Charakteristik entspricht einem heterogeneren Kollektiv als in anderen Arbeiten, sodass die Ergebnisse auf den klinischen Alltag übertragbar sind. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass ein mittels Feature-Tracking erhobener Strain ein vorlastunabhängiger und robuster Parameter, ungeachtet des Kollektivs und dessen kardialer Erkrankungen ist.

4.2.2 Globaler longitudinaler Strain als prognostischer Marker

Zahlreiche Studien heben die Stärke des globalen longitudinalen Strains als additives diagnostisches und prognostisches Werkzeug hervor. Die Ergebnisse dieser Arbeit, bezogen auf die prognostische Wertigkeit des GLS, sind vergleichend mit aktuellen Forschungsarbeiten einzuordnen. Romano et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass bei 1012 PatientInnen mit ischämischer oder nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie die Reduktion des GLS mit einem deutlich erhöhten Sterberisiko einherging ($p > 0.0001$). Die Verschlechterung des GLS um 1 %-Punkt, führte zu einem um 89,1%

erhöhten Risiko für Tod (HR = 1,89 pro %; $p < 0,001$). Anhand der Ergebnisse ließ sich schlussfolgern, dass der GLS eine additive prognostische Aussagekraft zu EF und LGE bezüglich des Sterberisikos hatte (33).

Fischer et al. beschrieben bei männlichen Patienten mit diagnostizierter Myokarditis ebenfalls einen unabhängigen und additiven prognostischen Wert des GLS zu etablierten Prognosemarkern wie der LVEF und dem LGE (HR = 1,21; 95 %-Konfidenzintervall [1,08; 1,36]; $p = 0,001$). Hervorzuheben ist, dass bei 25 Patienten trotz einer EF ≥ 40 % mindestens ein MACE-Kriterium eintraf. In dieser Subgruppe zeigten die mittels MRT erhobenen GLS-Parameter eine höhere prognostische Wertigkeit als die LVEF (35).

Die eigenen Daten der hier vorliegenden Arbeit sind mit den Ergebnissen von Romano et al. und Fischer et al. gut vereinbar. In dieser Arbeit zeigte sich gleichermaßen eine prognostische Wertigkeit des GLS für das Eintreffen des Studienendpunktes „MACE“. So wies der GLS sowohl einen prognostischen Wert für das Eintreffen von „MACE“ ($p = 0,0001$), als auch für das Eintreffen der sekundären Studienendpunkte „Kardial bedingter Tod“ ($p = 0,014$) und „Tod jeder Genese“ ($p = 0,0001$) auf. Mit den Ergebnissen dieser Studie gelingt zudem die Erweiterung der Erkenntnisse von Romano und Fischer et al.: Der FT-Strain zeigt im Gegensatz zur LVEF eine Vorlastunabhängigkeit und somit eine Vorlastunabhängigkeit der Vorhersagekraft des GLS.

Abschließend lässt sich sagen, dass der GLS einen außerordentlich additiven prognostischen Wert zu EF und LGE hat, da nicht nur globale Aussagen über die linksventrikuläre Funktion getroffen werden können, sondern auch regionale Funktionseinbußen erkannt werden können (75, 76). Perspektivisch lässt sich erwägen, ob die Strainanalyse auch für therapeutische Entscheidungsfindungen eingesetzt werden könnte. So legt die Arbeit von Romano et al. nahe, dass in Zukunft z. B. die Indikation der Implantation eines ICD nicht nur auf Basis der EF, sondern auch unter Einbeziehung von Strain-Werten erfolgen könnte (33). Dies benötigt aber weitere Untersuchungen.

4.2.3 Plasmavolumenstatus als prognostischer Marker

Stauung ist ein wesentlicher Indikator einer schlechten Prognose für PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz (47). So zeigt die Arbeit von Androne et al., dass chronisch herzinsuffiziente PatientInnen ohne klinische Stauungszeichen bei erhöhtem

Blutvolumen ein deutlich erhöhtes Risiko für Tod und eine Herztransplantation aufweisen ($p < 0,001$) (77). Rossignol et al. konnten in ihrer Arbeit nachweisen, dass ein erhöhtes Plasmavolumen mit einer höheren Rate an „all-cause-mortality“ (95 %-Konfidenzintervall = 1,010 [1,002; 1,018]), $p = 0,017$) und kardiovaskulärer Mortalität (95 %-Konfidenzintervall = 1,012 [1,003; 1,020], $p = 0,007$) bei PatientInnen assoziiert war (78). Auch Ling et al. konnten, auf deren Studie sich diese Arbeit anlehnt, eine statistisch signifikante Korrelation zwischen PVS und „all-cause-mortality“ nachweisen (95 %-Konfidenzintervall = 1,26 [1,05; 1,52], $p = 0,01$) (49).

Der hohe Stellenwert des Plasmavolumenstatus zeigt sich auch in den ACC/AHA-Leitlinien. Diese empfehlen seit geraumer Zeit das regelmäßige Abschätzen des Plasmavolumens, um die diuretische Therapie herzinsuffizienter PatientInnen anzupassen (79).

In dieser Arbeit jedoch erwies sich der Plasmavolumenstatus der PatientInnen ausschließlich für die Endpunkte „MACE“ ($p = 0,04$) und „Tod jeder Genese“ ($p = 0,0001$) als signifikant prognostischer Marker. Für den Endpunkt „Kardial bedingter Tod“ konnte jedoch keine prognostische Relevanz ($p = 0,14$) belegt werden.

Im folgenden Abschnitt sollen die methodischen Unterschiede der Arbeit von Rossignol et al. und der vorliegenden Arbeit erläutert werden, um eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse abzuleiten. Ziel der Arbeit von Rossignol et al. war es zu untersuchen, inwiefern der Verlust von Körpergewicht als unabhängiger prognostischer Marker für die Mortalität bei Herzinsuffizienz zu bewerten ist. Dabei untersuchte er zusätzlich die Korrelation des PVS mit dem Eintreffen von Studienendpunkten wie „Tod jeglicher Ursache“ (engl. all-cause-mortality)“ und „Kardiovaskular bedingte Sterblichkeit“ (engl. cardiovascular mortality).

Das Kollektiv bei Rossignol et al. wurde in einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie mit 6820 Männern und Frauen erhoben. Einschlusskriterien in die Studie waren eine symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), ungeachtet der Ursache und der linksventrikulären Funktion. Endpunkte der Studie waren „Tod jeder Genese“ und „Kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit“. Im Vergleich dazu handelt es sich beim Studienaufbau dieser Arbeit um eine prospektive Registerstudie, in die alle PatientInnen mit Indikation für eine kardiale MRT aufgenommen worden sind.

Somit wurde bei der Studie von Rossignol et al. mit 6820 PatientInnen ein deutlich größeres Kollektiv untersucht als in der vorliegenden Arbeit mit 1408 PatientInnen. Zu

Beginn der Studie von Rossignol et al. hatten alle zu untersuchenden PatientInnen zumindest das NYHA- Stadium II (Einschlusskriterium NYHA II-IV), wohingegen in diese Studie auch gesunde PatientInnen mit normalen MRT-Befunden ($n = 348$) aufgenommen worden sind. Dementsprechend lässt sich annehmen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines Studienendpunktes für die hoch selektierten PatientInnen in der Studie von Rossignol et al. deutlich erhöht ist, im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit.

Eine weitere Ursache für die Abweichung der Ergebnisse dieser Arbeit zur Studie von Rossignol et al., könnte der Untersuchungszeitraum sein. So betrug der mediane Zeitraum für das Follow-up in der Studie von Rossignol et al. 3,9 Jahre, während das Follow-up in dieser Arbeit nach 365 Tagen erfolgte. Es ist anzunehmen, dass in einem längeren Nachbeobachtungszeitraum mehr PatientInnen einen Studienendpunkt erreichen und dies die Aussagekraft der prognostischen Relevanz des PVS beeinflusst.

Abschließend lässt sich hervorheben, dass Rossignol et al. in ihren statistischen Berechnungen die Formel nach Strauss verwendet haben, die die Berechnung von Plasmavolumenveränderungen (ePVS) zwischen zwei Zeitpunkten berechnet (78).

Abschließend stellt sich die Frage, warum der globale longitudinale Strain (GLS) im Vergleich zur linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) eine prognostische Aussagekraft besitzt, die unabhängig vom Volumenstatus (PVS) bleibt. Der Grund hierfür liegt darin, dass der GLS primär die longitudinale Kontraktilität der Herzmuskelfasern misst, anstelle des Schlagvolumens. Dadurch ist der GLS weniger empfindlich gegenüber Volumenschwankungen, da die Deformation des Herzens primär von der Kontraktilität der Muskelfasern und weniger von der Füllung des linken Ventrikels beeinflusst wird.

Eine Übersichtsarbeit von Abou et al. und eine Metaanalyse von Yingchoncharoen et al. unterstreichen diese Charakteristik des GLS, die primär die Deformation des Herzens misst und so eine gewisse Unabhängigkeit gegenüber kurzfristigen und moderaten Volumenänderungen gewährleistet (80, 81).

4.3 Limitationen

4.3.1 Probandenkollektiv

Der Anteil kardial gesunder ProbandInnen in dieser Arbeit betrug ca. 25 % (n = 348). Der relativ hohe Anteil an gesunden ProbandInnen könnte dazu beigetragen haben, dass die Ereignisrate primärer und sekundärer Endpunkte („MACE-Kriterien“) im Nachbeobachtungszeitraum gering war und somit die prognostische Aussagekraft des PVS und GLS vermindert wurde.

4.3.2 Untersuchung der Vorlastabhängigkeit

In dieser Studie wurde die Vorlastabhängigkeit des GLS durch Regressionsanalysen untersucht. Es wurden keine direkten Veränderungen des Plasmavolumenstatus an PatientInnen analog zum Studiendesign von Nafati et al. (41) vorgenommen, um die Vorlastabhängigkeit zu überprüfen. Das Studiendesign von Nafati et al. erfordert einen höheren zeitlichen Aufwand und erschwert es, große Anzahl an ProbandInnen wie in dieser Studie einzuschließen.

4.3.3 Der Nachbeobachtungszeitraum

Eine weitere Limitation ist der gewählte Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr. Die Wahrscheinlichkeit des Erreichens eines Endpunktes steigt mit der Länge des Nachbeobachtungszeitraums und somit die Aussagekraft über die prognostische Relevanz des GLS bzw. des PVS.

4.4 Schlussfolgerung und klinischer Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der PVS keinen Einfluss auf den linksventrikulären Strain hat und auch dessen prognostische Vorhersagekraft nicht beeinflusst. Die Resultate dieser Untersuchung und weitere Studien legen nahe, dass der Strain ein unabhängiger Prädiktor für das Outcome von PatientInnen ist (35, 36). Die Strainanalyse ist nicht nur ein kardiologisches Werkzeug der Zukunft, sondern hat schon Einzug in Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) gehalten. Bei asymptomatischen PatientInnen mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz und grenzwertiger LVEF kann die Strainanalyse z. B. als Entscheidungshilfe zur Operation erwogen werden (66). Ziel ist es daher, die Strainanalyse als additives diagnostisches Mittel und Verfahren zur Therapieempfehlung im klinischen Alltag zu etablieren.

5 Zusammenfassung

5.1 Hintergrund

Die Strainanalyse ist ein diagnostisches Tool zur Bestimmung der kardialen Deformation während eines Herzzyklus und bewertet die Kontraktilität des Myokards. Das Herz deformiert sich aufgrund seines anatomischen Aufbaus in longitudinaler, zirkumferentieller und radialer Richtung. Analog dazu lassen sich drei Strain-Parameter der kardialen Deformation ableiten (22). Regulationsmechanismen der Kontraktilität sind die Kraft- Spannungsbeziehung (=Frank-Starling-Mechanismus), die Kraft-Frequenz-Beziehung (=Bowditch- Effekt) und die sympatho-adrenerge Aktivierung. Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt den Zusammenhang zwischen Füllungsvolumen des Ventrikels und Auswurfleistung des Herzens. Mit zunehmender enddiastolischer Füllung steigt die Vordehnung des Herzmuskels und damit die Kontraktilität der Muskelfaser (14). Ziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, ob eine Zunahme der enddiastolischen Füllung, die Kontraktilität steigert und damit die Strainanalyse beeinflusst. Des Weiteren sollte analysiert werden, ob der PVS neben dem Einfluss auf den linksventrikulären Strain, auch Einfluss auf dessen prognostische Vorhersagekraft hat.

5.2 Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurde bei 1408 PatientInnen der Plasmavolumenstatus (PVS) ermittelt, der der Repräsentation des Volumenstatus der PatientInnen diene. Zur Bestimmung des PVS wurde die Kaplan-Hakim- Formel verwendet (48). Die Strainanalyse erfolgte mittels MRT-basiertem Feature-Tracking unter Zuhilfenahme des Programms cvi42 (Calgary, Canada) – Cardiovascular Imaging. Nach einem Jahr erfolgte ein Follow-up, um zu ermitteln, ob Studienendpunkte entsprechend der 2014 ACC Endpoint /AHA Key Data Elements and Definition for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials erreicht worden sind (57).

5.3 Ergebnisse

Es ließ sich entweder keine statistisch signifikante oder klinisch bedeutsame Korrelation zwischen PVS und longitudinalem Strain (GLS) nachweisen ($\beta = -0,07$; $p = 0,01$). Auch einzelne Untersuchungen der Korrelation zwischen PVS und GLS der PatientInnen mit Normalbefund in der kardialen MRT ($\beta = -0,16$; $p = 0,002$) und der PatientInnen mit Kardiomyopathie ($\beta = -0,07$; $p = 0,13$), konnten keine Korrelation von PVS und GLS nahelegen. In dieser Arbeit ließ sich sowohl für den PVS ($p = 0,04$), als auch für den GLS ($p = 0,0001$) eine signifikante prognostische Relevanz für „MACE“-Kriterien berechnen. Dabei war die prognostische Bedeutung des GLS unabhängig von der Vorlast.

5.4 Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte dargestellt werden, dass der PVS keinen Einfluss auf den linksventrikulären Strain hat. Sowohl der PVS, als auch der GLS haben, wie zuvor auch schon in anderen Studien belegt, prognostische Relevanz für das Erreichen des primären Studienendpunktes „MACE“. Die Strainanalyse ist neben der kardialen MRT, ein hervorragendes additives diagnostisches und prognostisches Werkzeug zur Beurteilung der systolischen Dysfunktion und kardialen Kontraktilität.

6 Summary

6.1 Background

Tissue tracking technology is a diagnostic tool for determining cardiac deformation during a cardiac cycle and estimation of myocardial contractility. Due to its anatomical structure, the heart deforms in longitudinal, circumferential and radial direction, so that three strain parameters can be derived (22). Regulation mechanisms of contractility are the force-tension relationship (= Frank-Starling mechanism), the force-frequency relationship (= Bowditch effect) and neurohormonal activation. The Frank-Starling mechanism describes the correlation between end-diastolic volume and contractility of muscle fibers. As end-diastolic volume enlarges, cardiac output increases (14). The aim of this work was to analyze whether an increase in end-diastolic volume is affecting contractility and thus strain analysis. Furthermore, this work is investigating the influence of PVS on the prognostic power of left ventricular strain.

6.2 Methods

As part of this work, the plasma volume status was determined in 1408 patients. PVS was calculated with the Kaplan-Hakim formula(48). Strain analysis was performed using CMR-based feature tracking with the program cvi42 (Calgary, Canada)- Cardiovascular Imaging. A follow-up was completed after one year to ascertain whether study endpoints have been achieved in accordance with the 2014 ACC Endpoint /AHA Key Data Elements and Definition for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials(57).

6.3 Results

The results indicate that there either no significant nor clinical meaningful correlation between PVS and global longitudinal strain (GLS) ($\beta = - 0.07$, $p = 0.01$). Furthermore, the data suggest that there is no correlation between PVS and GLS in patients with normal findings in CMR ($\beta = - 0.16$, $p = 0.002$) and patients with cardiomyopathy ($\beta = - 0.07$, $p = 0.13$) either. We could show that both PVS ($p = 0.04$) and GLS ($p = 0.0001$) are significant predictors of MACE, furthermore GLS is independently predictive of MACE

6.4 Conclusion

The data of this work leads to the conclusion that the PVS has no influence on the left ventricular strain. As previously demonstrated in other studies, both the PVS and the GLS have prognostic relevance for achieving the study endpoint “MACE “. In addition to other diagnostic tools, strain analysis is an excellent diagnostic and prognostic technology for assessing systolic dysfunction and cardiac contractility.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-converting enzyme
AHA	American Heart Association
ANP	Atrial natriuretic peptide
ANRI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor
aPV	Aktuelles Plasmavolumen
AT	Angiotensin II
ATP	Adenosintriphosphat
BNP	brain natriuretic peptide
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CV	Tod kardialer Genese
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
ESV	Endsystolisches Volumen
GCS	Globaler zirkumferentieller Strain
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLS	Globaler longitudinaler Strain
GRS	Globaler radialer Strain
HbA1c	Hämoglobin A1c

Abkürzungsverzeichnis

HF	Herzfrequenz
HF	Hochfrequenz
HF-mrEF	Heart failure with mildly reduced left ventricular ejection fraction
HF-pEF	Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction
HF-rEF	Heart failure with reduced left ventricular ejection fraction
HR	Hazard Ratio
HSA	Humanserumalbumin
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Installierbarer Kardioverter- Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
iPV	Ideales Plasmavolumen
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAX	Lange Achse
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEDVi	Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVMASS	Linksventrikuläre Masse
LVSV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
LVOT VTI	Linksventrikulärer Ausflusstrakt Velocity Time Integral
MACE	Major adverse cardiac event
MCH	Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen

Abkürzungsverzeichnis

MR	Magnetresonanz
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist
MRT	Magnetresonanztomographie
NP	Natriuretisches Peptid
NT	N-terminales
NYHA	New York Heart Association
PVS	Plasmavolumenstatus
RAAS	Renin- Angiotensin- Aldosteron-System
SAX	Kurze Achse
SD	Standardabweichung
SGLT	Sodium glucose linked transporter
SSFP	steady-state free precision
STE	Speckle-Tracking- Echokardiographie
STEMI	ST- Hebungsinfarkt
SV	Schlagvolumen
T ₁	Longitudinale (Spin-Gitter) Erholungszeit
T ₂	Transversale (Spin-Spin) Zerfallszeit
Tc	Technetium
T _E	Time to echo
T _R	Time to repetition

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifiziert nach Scatteia (22).....	11
Tabelle 2: MR-Sequenzparameter.....	26
Tabelle 3: Klinische Variablen der PatientInnen	37
Tabelle 4: Medikamentöse Therapie der PatientInnen.....	37
Tabelle 5: Klinische Untersuchung der PatientInnen.....	38
Tabelle 6: Laborwerte der PatientInnen	39
Tabelle 7: Befunde der kardialen MRT.....	40
Tabelle 8: Ergebnisse Volumetrie und Strainanalyse	42
Tabelle 9: GLS- Mittelwerte der PVS-Quartile der Gesamtkohorte.....	45
Tabelle 10: GLS-Mittelwerte der PVS-Quartile bei PatientInnen mit Normalbefund....	46
Tabelle 11: GLS-Mittelwerte der PVS-Quartile bei PatientInnen mit Kardiomyopathie	48

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Druck- Volumen- Kurve bei erhöhter Vorlast (modifiziert nach ((15))	6
Abbildung 2: Schematische Darstellung des linken Ventrikels mit kardialer Deformation in longitudinaler (L), zirkumferentieller (C) und radialer (R) Richtung, modifiziert nach Scatteia(22).....	10
Abbildung 3: Strainkurve des longitudinalen Strains und AHA-16-Segment-Modell (oben)	13
Abbildung 4: Gegenüberstellung berechneter Plasmavolumenstatus (PVS- Erhöhung in 2%- Schritten) und Studienendpunkt „Tod“ (angegeben als Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall (48).....	21
Abbildung 5: Übersichtsscan 2	27
Abbildung 6: Übersichtsscan 3	27
Abbildung 7: Generierung der Kurzachsenschnitte	28
Abbildung 8: Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson.....	30
Abbildung 9: Konturierung von Endokard (rot - linker Ventrikel, gelb - rechter Ventrikel) und Epikard (grün - linker Ventrikel, grau - rechter Ventrikel) im Kurzachsenschnitt ..	32
Abbildung 10: Konturierung von Endokard (rot) und Epikard (grün) im Vierkammer-Blick. Kennzeichnung der Atrioventrikularebene und Herzspitze in Blau	32
Abbildung 11: Verteilung des Plasmavolumenstatus (PVS) in der BioCVI-Kohorte (n=1408).....	43
Abbildung 12: Verteilung des Plasmavolumenstatus (PVS) der Kohorte mit Normalbefund in der kardialen MRT (n=348).....	43
Abbildung 13: Korrelationsgraph PVS und NT-proBNP	44
Abbildung 14: Globaler longitudinaler Strain der PVS- Quartilen der Gesamtkohorte ..	45
Abbildung 15: Korrelationsgraph GLS und PVS bei PatientInnen mit Normalbefund in der kardialen MRT	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 16: Globaler longitudinaler Strain der PVS-Quartilen bei PatientInnen mit Normalbefund in der kardialen MRT.....	47
Abbildung 17: Korrelationsgraph GLS und PVS bei PatientInnen mit Kardiomyopathie	48
Abbildung 18: Globaler longitudinaler Strain der PVS-Quartilen bei PatientInnen mit Kardiomyopathie.....	49

10 Literaturverzeichnis

1. Schuster A, Thiele H, Katus H, Werdan K, Eitel I, Zeiher AM, et al. Kompetenz und Innovation in der kardiovaskulären MRT: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. *Der Kardiologe*. 2021;15(5):471-9.
2. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Pilz G, Schulz-Menger J. Representation of cardiovascular magnetic resonance in the AHA / ACC guidelines. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):70.
3. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18(1):6.
4. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *American Journal of Cardiology*. 2002;90(1):29-34.
5. Viethier JM, Hamm C, Rolf A. Current role of cardiac magnetic resonance (CMR) in diagnosis and therapy of myocardial diseases. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2021;146(7):461-5.
6. Schuster A, Backhaus SJ, Stiermaier T, Navarra JL, Uhlig J, Rommel KP, et al. Left Atrial Function with MRI Enables Prediction of Cardiovascular Events after Myocardial Infarction: Insights from the AIDA STEMI and TATORT NSTEMI Trials. *Radiology*. 2019;293(2):292-302.
7. Pfister R. Herzinsuffizienz. In: Herold G, editor. *Herold: Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd; 2022. p. 209.
8. Hinterseer M, Knez A. Kardiologie und Angiologie. In: Schön J, editor. *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. 3 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. p. 57-8.
9. Erdmann E. Chronische Herzinsuffizienz: State of the Art – Eckpfeiler der konservativen Therapie. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(15):4-6.
10. Birner C, Frey N, Laufs U, Sperzel J, Gummert J, Markewitz A. Herzinsuffizienz. *Deutscher Herzbericht 2020*. 2021;32(1):105.

11. Neumann T, Biermann J, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R, et al. Herzinsuffizienz. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009;106(16):269-75.
12. Silbernagl S. Herzinsuffizienz. In: Silbernagl S, Lang F, editors. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 5 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2017. p. 238-43.
13. Schneider H, Nienaber CA. Herzinsuffizienz: Herzrhythmusstörungen. In: Arastéh K, editor. *Duale Reihe: Innere Medizin*. 4 überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 101.
14. Pfister R. Herzinsuffizienz. In: Herold G, editor. *Innere Medizin Köln*: Herold, Gerd; 2022. p. 210.
15. Pfister R. Herzinsuffizienz. In: Herold G, editor. *Herold: Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd; 2022. p. 211.
16. Schneider H, Nienaber CA. Herzinsuffizienz: Klinik. In: Arastéh K, editor. *Duale Reihe: Innere Medizin*. 4 überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 104.
17. Pfister R. Herzinsuffizienz. In: Herold G, editor. *Herold: Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd; 2022. p. 212-3.
18. Pfister R. Herzinsuffizienz. In: Herold G, editor. *Herold: Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd; 2022. p. 213
19. Kardiologie DGf. Akute und chronische Herzinsuffizienz. *ESC Pocket Guidelines*. 2021.
20. Sosnovik DE, Wang R, Dai G, Wang T, Aikawa E, Novikov M, et al. Diffusion spectrum MRI tractography reveals the presence of a complex network of residual myofibers in infarcted myocardium. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2009;2(3):206-12.
21. Tanacli R, Hashemi D, Lapinskas T, Edelmann F, Gebker R, Pedrizzetti G, et al. Range Variability in CMR Feature Tracking Multilayer Strain across Different Stages of Heart Failure. *Scientific reports*. 2019;9(1):16478.
22. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Failure Reviews*. 2017;22(4):465-76.

23. Augustine D, Lewandowski AJ, Lazdam M, Rai A, Francis J, Myerson S, et al. Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15(1):8.
24. Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, et al. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(1):25.
25. Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14(1):43.
26. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, et al. Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2015;16(8):871-81.
27. Jasaityte R, D'hooge J. Strain rate imaging: Fundamental principles and progress so far. *Imaging in Medicine*. 2010;2:547-63.
28. In: Nauheim KIdK-KB, editor. Bad Nauheim2021.
29. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1444-60.
30. Rajiah PS, Kalisz K, Broncano J, Goerne H, Collins JD, François CJ, et al. Myocardial Strain Evaluation with Cardiovascular MRI: Physics, Principles, and Clinical Applications. *Radiographics*. 2022;42(4):968-90.
31. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18(1):51.
32. Abbasi SA, Ertel A, Shah RV, Dandekar V, Chung J, Bhat G, et al. Impact of cardiovascular magnetic resonance on management and clinical decision-making in heart failure patients. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15(1):89.
33. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF, et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients With

Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(10):1419-29.

34. Peterzan MA, Rider OJ, Anderson LJ. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2016;2(2):115-22.

35. Fischer K, Obrist SJ, Erne SA, Stark AW, Marggraf M, Kaneko K, et al. Feature Tracking Myocardial Strain Incrementally Improves Prognostication in Myocarditis Beyond Traditional CMR Imaging Features. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(9):1891-901.

36. Reindl M, Tiller C, Holzknecht M, Lechner I, Beck A, Plappert D, et al. Prognostic Implications of Global Longitudinal Strain by Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2019;12(11):e009404.

37. Stanton T, Marwick TH. Assessment of Subendocardial Structure and Function. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(8):867-75.

38. Biering-Sørensen T, Solomon SD. Assessing Contractile Function When Ejection Fraction Is Normal: A Case for Strain Imaging. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2015;8(11):e004181.

39. Farzaneh-Far A, Romano S. Measuring longitudinal left ventricular function and strain using cardiovascular magnetic resonance imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(11):1259-61.

40. Carlsson M, Ugander M, Mosén H, Buhre T, Arheden H. Atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and patients with dilated cardiomyopathy. *American journal of physiology*. 2007;292(3):H1452-9.

41. Nafati C, Gardette M, Leone M, Reydellet L, Blasco V, Lannelongue A, et al. Use of speckle-tracking strain in preload-dependent patients, need for cautious interpretation! *Annals of Intensive Care*. 2018;8(1):29.

42. Ahn HS, Kim YK, Song HC, Choi EJ, Kim GH, Cho JS, et al. The impact of preload on 3-dimensional deformation parameters: principal strain, twist and torsion. *Cardiovascular Ultrasound*. 2017;15(1):22.

43. Andersen NH, Terkelsen CJ, Sloth E, Poulsen SH. Influence of preload alterations on parameters of systolic left ventricular long-axis function: a Doppler tissue study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(9):941-7.
44. Boissier F, Razazi K, Seemann A, Bedet A, Thille AW, de Prost N, et al. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Med*. 2017;43(5):633-42.
45. Walzog B, Fandrey J. Blut: Ein flüssiges Organsyste,. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 9 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 271-4.
46. Regulation des Natrium- und Wasserhaushalts. In: Herold G, editor. *Herold: Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd; 2022. p. 576-8.
47. Kobayashi M, Girerd N, Duarte K, Chouihed T, Chikamori T, Pitt B, et al. Estimated plasma volume status in heart failure: clinical implications and future directions. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110(8):1159-72.
48. Hakim RM. Plasmapheresis. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 236.
49. Ling HZ, Flint J, Damgaard M, Bonfils PK, Cheng AS, Aggarwal S, et al. Calculated plasma volume status and prognosis in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(1):35-43.
50. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6:411-8.
51. Fudim M, Miller WL. Calculated Estimates of Plasma Volume in Patients With Chronic Heart Failure-Comparison With Measured Volumes. *Journal of Cardiac Failure*. 2018;24(9):553-60.
52. Nassenstein K. Untersuchungsplanung. In: Thelen M, Erbel R, Kreitner K-F, Barkhausen J, editors. *Bildgebende Kardiagnostik*. 1 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 91-8.
53. Hergan K, Sommer O. Technische Grundlagen der Herz-MRT. In: Hergan K, Sommer O, editors. *Herz Bildgebung*. Horn: Breitenseher Publisher; 2019. p. 282.

54. Nassenstein K. Untersuchungsplanung. In: Thelen M, Erbel R, Kreitner K-F, Barkhausen J, editors. Bildgebende Kardiodiagnostik. 1 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 101.
55. Kreitner K-F, Ley S. Funktion. In: Thelen M, Erbel R, Kreitner K-F, Barkhausen J, editors. Bildgebende Kardiodiagnostik. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 105.
56. Diagnostics R. Elecsys proBNP II. Mannheim: Roche Diagnostics; 2019. p. 2.
57. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(4):403-69.
58. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):210-8.
59. Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, Beaudin RA, Riley MF, Parker RA, et al. Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(2):477-84.
60. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart Failure With Normal Ejection Fraction: The Complementary Roles of Echocardiography and CMR Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(4):409-20.
61. Khan JN, Singh A, Nazir SA, Kanagala P, Gershlick AH, McCann GP. Comparison of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and tagging for the assessment of left ventricular systolic strain in acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;84(5):840-8.
62. Schneeweis C, Qiu J, Schnackenburg B, Berger A, Kelle S, Fleck E, et al. Value of additional strain analysis with feature tracking in dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance for detecting coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):72.
63. Baeßler B, Schaarschmidt F, Dick A, Michels G, Maintz D, Bunck AC. Diagnostic implications of magnetic resonance feature tracking derived myocardial strain parameters in acute myocarditis. *European Journal of Radiology*. 2016;85(1):218-27.

64. Nakano S, Takahashi M, Kimura F, Senoo T, Saeki T, Ueda S, et al. Cardiac magnetic resonance imaging-based myocardial strain study for evaluation of cardiotoxicity in breast cancer patients treated with trastuzumab: A pilot study to evaluate the feasibility of the method. *Cardiology journal* 2016;23(3):270-80.
65. Ananthapadmanabhan S, Vo G, Nguyen T, Dimitri H, Otton J. Direct comparison of multilayer left ventricular global longitudinal strain using CMR feature tracking and speckle tracking echocardiography. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):107.
66. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739-91.
67. Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2016;9(4):e004077.
68. Nijst P, Verbrugge FH, Bertrand PB, Martens P, Dupont M, Drieskens O, et al. Plasma Volume Is Normal but Heterogeneously Distributed, and True Anemia Is Highly Prevalent in Patients With Stable Heart Failure. *Journal of cardiac failure*. 2017;23(2):138-44.
69. Recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume: International Committee for Standardization in Haematology. *J Nucl Med*. 1980;21(8):793-800.
70. Martens P, Nijst P, Dupont M, Mullens W. The Optimal Plasma Volume Status in Heart Failure in Relation to Clinical Outcome. *Journal of cardiac failure*. 2019;25(4):240-8.
71. Ahn HS, Kim YK, Song HC, Choi EJ, Kim GH, Cho JS, et al. The impact of preload on 3-dimensional deformation parameters: principal strain, twist and torsion. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15(1):22.
72. Abali G, Tokgözoğlu L, Özcebe OI, Aytemir K, Nazli N. Which Doppler parameters are load independent? A study in normal volunteers after blood donation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1260-5.
73. Dalsgaard M, Snyder EM, Kjaergaard J, Johnson BD, Hassager C, Oh JK. Isovolumic acceleration measured by tissue Doppler echocardiography is preload independent in healthy subjects. *Echocardiography*. 2007;24(6):572-9.

74. Fredholm M, Jörgensen K, Houltz E, Ricksten SE. Load-dependence of myocardial deformation variables - a clinical strain-echocardiographic study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017;61(9):1155-65.
75. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Heitner JF, Shah DJ, Shenoy C, et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Mortality in Patients With Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Study. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2020;13(4):940-7.
76. Dobrovie M, Barreiro-Pérez M, Curione D, Symons R, Claus P, Voigt JU, et al. Inter-vendor reproducibility and accuracy of segmental left ventricular strain measurements using CMR feature tracking. *European Radiology.* 2019;29(12):6846-57.
77. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, Mancini D, Lamanca J, Katz SD. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *The American journal of cardiology.* 2004;93(10):1254-9.
78. Rossignol P, Masson S, Barlera S, Girerd N, Castelnovo A, Zannad F, et al. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and Val-HeFT trials. *European Journal of Heart Failure.* 2015;17(4):424-33.
79. Correction to: 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation Cardiovascular Imaging.* 2016;134(13):e298.
80. Abou R, van der Bijl P, Bax JJ, Delgado V. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart.* 2020;106(18):1438-44.
81. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2013;26(2):185-91.

11 Anhang

JUSTUS-LIEBIG
UNIVERSITÄT
GIESSEN



FACHBEREICH 11



MEDIZIN

Ethik-Kommission, Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik), D-35385 Gießen

Herrn
Dr. Christoph Liebetrau
Kerckhoff-Klinik
Abt. Kardiologie
Benkestr. 2-8
61231 Bad Nauheim

nachrichtlich:
Prof. Dr. Holger Nef
Med. Klinik I
Kardiologie/Angiologie
Klinikstr. 33
35385 Gießen

**ETHIK-KOMMISSION
des Fachbereichs Medizin**

Vorsitz: Prof. Dr. H. Tillmanns

Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik)
D-35385 Gießen

Tel.: (0641)89 42470 (AB) /47660

Fax: (0641)89 42479

ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 2. November 2015
Dr. Krü./

Email vom 10. September 2015

Einrichtung einer zentralen Biobank für Herzerkrankungen

AZ der Ethikkommission 189/15

Sehr geehrter Herr Dr. Liebetrau,
sehr geehrter Herr Prof. Nef,

Sämtliche unten aufgeführten Register wurden der Ethik-Kommission vorgelegt und positiv bewertet. Sie können sowohl am Gießener wie auch am Bad Nauheimer Standort durchgeführt werden, da die Ethik-Kommission Gießen für beide Standorte zuständig ist. Alle Registerstudien werden nunmehr zu einer zentralen Biobank zusammengefasst. Daher gibt es nur eine allgemeine Patienteninformation und -Einwilligungserklärung nach dem Muster des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland. Für die Biobank existiert ein Datenschutzkonzept. Damit sind alle aktuellen Richtlinien für Biobanken erfüllt. Die Ethik-Kommission hat keine Einwände, unterstützt im Gegenteil nachdrücklich die Einrichtung einer zentralen Biobank für beide kardiologischen Standorte.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Folgende Bio-/Datenbanken sind betroffen (mit AZ der Ethik-Kommission):

144/11 Oliver Dörr, Med. Klinik I, Kardiologie: BioFAILURE: Prospektive Evaluierung neuer biochemischer Marker als Prädiktoren der Progression sowie zukünftiger kardiovaskularer Ereignisse bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

145/11 Oliver Dörr, Med. Klinik I, Kardiologie: BioACS: Prospektive Evaluierung neuer biochemischer und zellulärer Marker bei akuten Koronarsyndromen in der frühen Phase der Diagnostik und bei sequentieller Testung.

Follow Up

Record ID _____

Follow-Up - Allgemein

Datum Follow Up _____

((Datum des letzten Patientenkontaktes oder
Todesdatum))

Lost to Follow-Up

- Nein
 Ja

In Endpunkt-Konferenz besprochen

- Nein
 Ja

Nur Todesfall besprochen

- Ja
 Nein

Datum Endpunkt-Konferenz _____

Ärztliche Teilnehmer Endpunkt-Konferenz

- Diouf, Katharina
 Keller, Till
 Klingenberg, Roland
 Kriechbaum, Steffen
 Psyraakis, Dimitrios
 von Jeinsen, Beatrice
 Weferling, Maren
 Wolter, Sebastian
 weitere

Ärztliche Teilnehmer Endpunkt-Konferenz - weitere _____

((Namen weiterer Teilnehmer durch Komma getrennt))

Follow-Up - Events (Death and MACE)

Ereignisse basierend auf den Definitionen festgelegt in "2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials"

[Attachment: "ACC-AHA_Endpoint_Definitions-2014.pdf"]

Event: Mortality, all-cause

- Nein
 Ja
 nicht erhoben
 unbekannt

Event: Mortality, all-cause - Datum _____

Event: Mortality, cardiovascular-cause

- Nein
 Ja
 nicht erhoben
 unbekannt

Event: Mortality, cardiovascular-cause - Datum _____

14.09.2018 15:47

www.projectredcap.org

Confidential

Page 2 of 3

Event: Acute MI	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nicht erhoben <input type="radio"/> unbekannt
Event: Acute MI - Datum	_____
Event: Acute MI - Typ	<input type="radio"/> Type 1: spontaneous <input type="radio"/> Type 2: ischemic imbalance <input type="radio"/> Type 3: death, no biomarkers <input type="radio"/> Type 4a: PCI related <input type="radio"/> Type 4b: stent thrombosis <input type="radio"/> Type 4c: stent restenosis <input type="radio"/> Type 5: CABG related <input type="radio"/> nicht erhoben <input type="radio"/> unbekannt
Event: UA Hospitalization	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nicht erhoben <input type="radio"/> unbekannt
Event: UA Hospitalization - Datum	_____
Event: Stroke	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nicht erhoben <input type="radio"/> unbekannt
Event: Stroke - Datum	_____
Event: Stroke - Typ	<input type="radio"/> Ischemic <input type="radio"/> Hemorrhagic <input type="radio"/> Undetermined <input type="radio"/> nicht erhoben <input type="radio"/> unbekannt
Event: TIA	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nicht erhoben <input type="radio"/> unbekannt
Event: TIA - Datum	_____
Event: HF Event	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nicht erhoben <input type="radio"/> unbekannt
Event: HF Event - Datum	_____
Event: HF Event - Encounter Typ	<input type="radio"/> HF hospitalization <input type="radio"/> Urgent HF visit <input type="radio"/> nicht erhoben <input type="radio"/> unbekannt
Event: PCI	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nicht erhoben <input type="radio"/> unbekannt
Event: PCI - Datum	_____

Event: PCI - Status
 Elective
 Urgent
 Emergency
 Salvage
 nicht erhoben
 unbekannt

Event: CABG
 Nein
 Ja
 nicht erhoben
 unbekannt

Event: CABG - Datum

Event: CABG - Status
 Elective
 Urgent
 Emergency
 Salvage
 nicht erhoben
 unbekannt

Event: PVI
 Nein
 Ja
 nicht erhoben
 unbekannt

Event: PVI - Datum

Event: PVI - Status
 Elective
 Urgent
 Emergency
 nicht erhoben
 unbekannt

Event: General Hospitalization
 Nein
 Ja
 nicht erhoben
 unbekannt

Event: General Hospitalization - Datum

Event: General Hospitalization - Typ
 Wundheilungsstörung
 Sonstige
 nicht erhoben
 unbekannt

Event: General Hospitalization - Typ - Sonstige

Vorhofflimmern
 Nein
 Ja
 nicht erhoben
 unbekannt



KERCKHOFF
KLINIK

Kerckhoff-Klinik GmbH
Direktor Abt. Kardiologie
Prof. Dr. med. Ch. Hamm

**FRANZ-GROEDEL-INSTITUT
der Kerckhoff Klinik**
Prof. Dr. med. C. Liebetrau
PD Dr. phil. nat. C. Troidl
PD Dr. med. T. Keller

Benekestr. 2-8
61231 Bad Nauheim
magnetresonanztomographie@kerckhoff-klinik.de

21.09.2021

Kerckhoff-Klinik GmbH, Kardiologie, PD Dr. A. Rolf,
Benekestr. 2-8, 61231 Bad Nauheim

Herr/Frau
Vorname Nachname
Straße und Hausnummer
PLZ Stadt

T1 Mapping-Register Kardio-MRT Studie

Sehr geehrte/r Frau/Herr,

im Rahmen Ihrer MRT Untersuchung in der Kerckhoff Klinik am **00.00.2019** haben Sie sich bereit erklärt, an einer Studie zum MRT des Herzens teilzunehmen. Mit diesem Schreiben möchten wir uns nun nach Ihrem Befinden erkundigen. Bitte nehmen Sie sich die wenigen benötigten Minuten Zeit und füllen Sie den folgenden Fragebogen aus.

Kerckhoff Klinik GmbH
Benekestraße 2-8
D-61231 Bad Nauheim
Tel. + 49 (0)6032/996-0
Fax. + 49 (0)6032/996-2399
www.kerckhoff-klinik.de

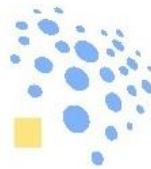
Alleingesellschafter:
Stiftung William G. Kerckhoff
Herz- und Rheumazentrum
Bad Nauheim

Bankverbindungen:
Sparkasse Oberhessen
BLZ 51850079
Kto. 0030000781

Dresdner Bank Gießen
BLZ 51380040
Kto. 136064400

Volksbank Mittelhessen
BLZ 51390000
Kto.:805252091

Geschäftsführer:
Prof. Dr. A. Ghofrani
Ulrich Jung
Handelsregister:
Amtsgericht Friedberg HRB 1290



Nachname, Vorname, Geburtsdatum

1. Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen Brustschmerz? Ja Nein

Wenn ja:

- a) Charakter der Brustschmerzen drückend stechend
 brennend _____
- b) Lokalisation der Brustschmerzen flächig/diffus lokalisiert
- c) Strahlen die Schmerzen aus (in den Bauch/Arm/Hals)? Ja Nein
- d) Treten die Schmerzen unter Belastung auf? Ja Nein
- e) Wenn ja: Wann treten die Beschwerden auf?
 bei schwerer Belastung
 bei mittel schwerer Belastung
 bei leichter Belastung
 bereits in Ruhe
- f) Verbessern sich die Schmerzen unter Ruhe? Ja Nein
- g) Besserung nach Nitro-Spray, falls verwendet? Ja Nein
- h) Haben die Beschwerden während der letzten 14 Tage an Häufigkeit und Intensität zugenommen? Ja Nein
- i) Wie häufig treten die Beschwerden auf?
 mehrmals täglich
 täglich
 3x/Woche
 1-2x/Woche
 <1x/Woche

2. Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen Luftnot? Ja Nein

Wenn ja:

- a) Haben die Beschwerden während der letzten 14 Tage an Häufigkeit und Intensität zugenommen? Ja Nein
- b) Wie häufig treten die Beschwerden auf?
 mehrmals täglich
 täglich
 3x/Woche
 1-2x/Woche
 <1x/Woche
- c) Verschlechtern sich die Beschwerden unter Belastung? Ja Nein
- d) Wann treten die Beschwerden auf?
 bei schwerer Belastung
 bei mittelschwerer Belastung
 bei leichter Belastung
 bereits in Ruhe

Kerckhoff Klinik GmbH
 Benckestraße 2-8
 D-61231 Bad Nauheim
 Tel. + 49 (0)6032/996-0
 Fax. + 49 (0)6032/996-2399
 www.kerckhoff-klinik.de

Alleingesellschafter:
 Stiftung William G. Kerckhoff
 Herz- und Rheumazentrum
 Bad Nauheim

Bankverbindungen:
 Sparkasse Oberhessen
 BLZ 51850079
 Kto. 0030000781

Dresdner Bank Gießen
 BLZ 51380040
 Kto. 136064400

 Volksbank Mittelhessen
 BLZ 51390000
 Kto.:805252092

Geschäftsführer:
 Prof. Dr. A. Ghofrani
 Ulrich Jung
 Handelsregister:
 Amtsgericht Friedberg HRB 1290



Nachname, Vorname, Geburtsdatum

3. Leiden Sie an Vorhofflimmern?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
4. Fühlen Sie sich in den letzten vier Wochen ra- scher erschöpft oder leistungsgemindert ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
5. Hatten Sie in den letzten vier Wochen Probleme mit geschwollenen Beinen/Wassereinlagerun- gen ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
6. Hatten Sie in den letzten vier Wochen ein Gefühl von Herzklopfen ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
7. Hatten Sie in den letzten vier Wochen ein Gefühl von Herzrasen ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Wenn ja:		
a) Die Beschwerden fingen plötzlich an und/oder hörten plötzlich auf	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
b) Die Beschwerden kamen langsam und/oder hörten langsam auf	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
8. Sind Sie in den letzten Wochen ohnmächtig ge- worden ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
9. Haben Sie sich einmal gefühlt, als würden Sie gleich ohnmächtig werden ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
10. Hatten Sie in den letzten vier Wochen Schwin- del ?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
11. Waren Sie seit dem 00.00.2019 wegen Herz- rhythmusstörungen in ärztlicher Behandlung?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Falls ja:		
Diagnose	Behandelnder Arzt	
12. Wie einschränkend empfinden Sie Ihre Be- schwerden für Ihren Alltag?	<input type="radio"/> sehr stark <input type="radio"/> stark <input type="radio"/> moderat <input type="radio"/> wenig <input type="radio"/> sehr wenig	
13. Wie zufrieden sind Sie mit ihrer aktuellen Thera- pie? (ärztliche Betreuung, Medikamenteneinstel- lung, etc.)	<input type="radio"/> sehr zufrieden <input type="radio"/> überwiegend zufrieden <input type="radio"/> mäßig zufrieden <input type="radio"/> überwiegend unzufrieden <input type="radio"/> sehr unzufrieden	

Kerckhoff Klinik GmbH
Benekestraße 2-8
D-61231 Bad Nauheim
Tel. + 49 (0)6032/996-0
Fax. + 49 (0)6032/996-2399
www.kerckhoff-klinik.de

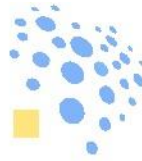
Alleingesellschafter:
Stiftung William G. Kerckhoff
Herz- und Rheumazentrum
Bad Nauheim

Bankverbindungen:
Sparkasse Oberhessen
BLZ 51850079
Kto. 0030000781

Dresdner Bank Gießen
BLZ 51380040
Kto. 136064400

Volksbank Mittelhessen
BLZ 51390000
Kto.:805252093

Geschäftsführer:
Prof. Dr. A. Ghofrani
Ulrich Jung
Handelsregister:
Amtsgericht Friedberg HRB 1290



KERCKHOFF
KLINIK

Nachname, Vorname, Geburtsdatum

14. War seit dem **00.00.2019** ein erneuter Aufenthalt in einer Klinik notwendig? Ja Nein

Falls Sie die Frage 14 mit **Ja** beantwortet haben, bitten wir Sie, sich einen Moment Zeit zu nehmen, um den Fragebogen auf der folgenden Seite zu bearbeiten.

Ich wurde vorstellig im Krankenhaus wegen:

- | | | |
|---|--------------------------|----------------------------|
| 1. eines Herzinfarkts | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 2. Brustschmerzen | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 3. Herzstillstand mit Reanimation | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 4. einer Herzkatheteruntersuchung | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 5. einer Bypass-Operation | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 6. Verschlechterung/Neuaufreten von Herzschwäche | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 7. eines Schlaganfalls | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 8. Rhythmusstörungen | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 9. Implantation eines Defibrillators | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 10. Auslösung meines implantierten Defibrillators | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| 11. Wegen Sonstigem: | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
- _____
- _____
- _____

Kerckhoff Klinik GmbH
Benekestraße 2-8
D-61231 Bad Nauheim
Tel. + 49 (0)6032/996-0
Fax. + 49 (0)6032/996-2399
www.kerckhoff-klinik.de

Alleingesellschafter:
Stiftung William G. Kerckhoff
Herz- und Rheumazentrum
Bad Nauheim

Bankverbindungen:
Sparkasse Oberhessen
BLZ 51850079
Kto. 0030000781

Dresdner Bank Gießen
BLZ 51380040
Kto. 136064400
Volksbank Mittelhessen
BLZ 51390000
Kto.:805252094

Geschäftsführer:
Prof. Dr. A. Ghofrani
Ulrich Jung
Handelsregister:
Amtsgericht Friedberg HRB 1290



Nachname, Vorname, Geburtsdatum

In folgenden Kliniken war ich vorstellig:

1.	_____	_____
	Datum	Krankenhaus/Ort

	Grund der Behandlung	
2.	_____	_____
	Datum	Krankenhaus/Ort

	Grund der Behandlung	
3.	_____	_____
	Datum	Krankenhaus/Ort

	Grund der Behandlung	

Bitte senden Sie uns im Anschluss dieses ausgefüllte Schreiben mit dem beiliegenden Rückumschlag zu, alternativ können Sie uns das Schreiben auch per Fax an die unten genannte Nummer senden. Bei weiteren Fragen stehen wir telefonisch zur Verfügung.

Tel.: 06032 / 996 - 2821 (Dr. med. J. Vietheer)
Fax: 06032 / 996 - 2433

Für eventuelle Rücksprache bin ich telefonisch zu erreichen unter:

_____ (bevorzugter Wochentag und Uhrzeit für Rückruf)
Telefonnummer

Falls Sie Arztbriefe zu den obigen Krankenhausaufenthalten vorliegen haben, können Sie diese gerne an unsere Faxnummer (s. Seite 1) senden.

Wir bedanken uns für Ihre Mühe und verbleiben mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Andreas Rolf
Leitender Oberarzt Kardiologie

Dr. med. Julia Vietheer
Oberärztin Kardiologie

(Dieses Schreiben wurde maschinell erstellt und ist daher ohne Unterschrift gültig)

Kerckhoff Klinik GmbH
Benekestraße 2-8
D-61231 Bad Nauheim
Tel. + 49 (0)6032/996-0
Fax. + 49 (0)6032/996-2399
www.kerckhoff-klinik.de

Alleingesellschafter:
Stiftung William G. Kerckhoff
Herz- und Rheumazentrum
Bad Nauheim

Bankverbindungen:
Sparkasse Oberhessen
BLZ 51850079
Kto. 0030000781

Dresdner Bank Gießen
BLZ 51380040
Kto. 136064400
Volksbank Mittelhessen
BLZ 51390000
Kto.:805252095

Geschäftsführer:
Prof. Dr. A. Ghofrani
Ulrich Jung
Handelsregister:
Amtsgericht Friedberg HRB 1290

12 Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus den 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 sowie ethische, datenschutzrechtliche Grundsätze befolgt. 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 und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

13 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Rolf, meinen tief empfundenen Dank aussprechen. Seine fachliche Expertise, Geduld und Begleitung während der Entstehung dieser Dissertation haben wesentlich dazu beigetragen, dass ich dieses Projekt erfolgreich abschließen konnte. Seine konstruktiven Anregungen waren mir stets eine wertvolle Stütze.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Julia Treiber, für ihre engagierte Unterstützung und ihre stets offene Tür. Ihre präzisen und wertvollen Rückmeldungen haben mir geholfen, mich fachlich weiterzuentwickeln und auch Herausforderungen erfolgreich zu meistern.

Von ganzem Herzen möchte ich auch meinen lieben Eltern danken, die mich in allen Lebenslagen mit unermüdlicher Unterstützung, Ermutigung und Liebe begleitet haben.

Ebenso möchte ich meinen Freunden danken, die mich durch ihre Aufmunterung und ihren Zuspruch begleitet haben. Sie waren in schwierigen Momenten stets an meiner Seite und haben mich daran erinnert, die Dinge mit Humor und Gelassenheit zu betrachten.

Diese Arbeit ist nicht nur das Ergebnis meiner Bemühungen, sondern auch der Unterstützung und des Glaubens dieser Menschen, denen ich unendlich dankbar bin.