

Korrelation von MR-abgeleiteten linksventrikulären Strainparametern mit NT-proBNP-Werten in den verschiedenen ESC-Herzinsuffizienz-kategorien und unterschiedlichen Quartilen der Ejektionsfraktion

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Glatter, Franziska

aus Lauterbach (Hessen)

Gießen (2024)

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Campus Kerckhoff - Klinik Kardiologie

Gutachter: Prof. Dr. Rolf, Andreas

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Vadász, István

Tag der Disputation: 13.08.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Herzinsuffizienz.....	1
1.2	Verfahren zur Beurteilung der Herzfunktion.....	4
1.2.1	Natriuretische Peptide Typ B: BNP und NT-proBNP	4
1.2.2	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.....	7
1.2.3	Kardiale Magnetresonanztomographie	8
1.2.4	Strainanalyse	9
1.2.5	Tissue Tracking.....	12
1.3	Zielsetzung.....	13
2	Material und Methoden.....	15
2.1	Studienkollektiv.....	15
2.2	Untersuchungsablauf	16
2.2.1	Studienfragebogenerhebung.....	16
2.2.2	NT-proBNP-Bestimmung	16
2.2.3	MRT-Datenerhebung	16
2.3	Datenanalyse: CVI ⁴² -Software	17
2.3.1	Volumetrie.....	18
2.3.2	Gewebecharakteristika	19
2.3.3	Tissue Tracking	20
2.4	Ein-Jahres-Follow-up bezüglich des kombinierten Endpunktes von Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.....	23
2.5	Statistische Methoden.....	23
3	Ergebnisse	25
3.1	Baselinecharakteristika und CMR-Messwerte	25

3.2	Regression von NT-proBNP auf globale Strainparameter bei Betrachtung verschiedener Herzinsuffizienz-kategorien und LVEF-Quartile	32
3.3	Prognostische Daten: Regression von <i>primärem Endpunkt</i> auf globale Strainparameter bei Betrachtung verschiedener Herzinsuffizienz-kategorien und LVEF-Quartile.....	36
4	Diskussion.....	38
4.1	Globaler Strain in verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien	38
4.2	Herzfunktionsquantifizierung mithilfe von globalem Strain.....	41
4.3	Prognoseabschätzung anhand globalen Strains	45
4.4	Limitationen.....	49
4.5	Ausblick.....	51
5	Zusammenfassung.....	53
6	Summary	54
7	Abkürzungsverzeichnis.....	55
8	Abbildungsverzeichnis.....	59
9	Tabellenverzeichnis	60
10	Literatur	61
11	Erklärung zur Dissertation	79

1 Einleitung

Es ist bekannt, dass kardiovaskuläre Erkrankungen eine hohe Morbidität und Mortalität aufweisen. [36] [74] Diesbezüglich lag die Prävalenz 2017 bei über 485 Millionen weltweit, die Inzidenz betrug über 72 Millionen. [36] Damit repräsentieren Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Mehrheit unter den nichtübertragbaren Krankheiten, insgesamt starben 2017 weltweit mehr als 17 Millionen Menschen aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung. [35]

In Deutschland stellt die Herzinsuffizienz dabei die dritthäufigste Todesursache [132] und die zweithäufigste Hauptdiagnose in den Kliniken dar. [131] Das Lebenszeitrisko für diese Erkrankung liegt gemäß den Daten der Framingham-Studie im Alter von 40 Jahren bei ca. 20 %. [74] Die Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz steigen mit zunehmendem Alter. [11] [18] [139]

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Relevanz der frühzeitigen Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz.

1.1 Herzinsuffizienz

Laut den European-Society-of-Cardiology-(ESC-)Leitlinien 2021 treten bei einer Herzinsuffizienz strukturelle bzw. funktionelle Veränderungen des Herzens auf, welche zu erhöhten intrakardialen Drücken bzw. einer verringerten Auswurfleistung in Ruhe und/oder bei Belastung führen. [84] Aufgrund der daraus folgenden Hypoperfusion bzw. der links- und/oder rechtsseitigen Stauung [43] entsteht ein komplexes Bild aus Symptomen wie Atemnot, Knöchelschwellung, Abgeschlagenheit und klinischen Zeichen wie einem erhöhten Jugularvenendruck, peripheren Ödemen und pulmonalen Rasselgeräuschen. [84]

Verschiedene Erkrankungen und Mechanismen können eine Herzinsuffizienz bedingen. Die häufigsten stellen die koronare Herzkrankheit und die arterielle Hypertonie dar. Weitere sind u. a. Herzklappenvitien, entzündliche Erkrankungen (Myo- bzw. Endokarditis) oder Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern. [36] [105] [139]

Die strukturellen bzw. funktionellen kardialen Veränderungen führen zur Aktivierung eines Kompensationsmechanismus, um eine adäquate Auswurfleistung zu generieren. Die neurohormonelle Funktionskaskade wird durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), des vegetativen Nervensystems

(Sympathikus) und die Ausschüttung von natriuretischen Peptiden angetrieben. Diese bedingen u. a. einen Herzfrequenzanstieg und/oder eine Myokardhypertrophie. Ein Circulus vitiosus entsteht. [43] Je nach zugrundeliegender Ursache kann bei einer Herzinsuffizienz eine Störung der diastolischen und/oder systolischen Herzfunktion vorliegen. [84]

Zur besseren Differenzierung der Herzinsuffizienz wird diese nach ESC-Leitlinien 2021 mithilfe der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in drei ESC-Kategorien eingeteilt: Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HFrEF) ($LVEF \leq 40\%$), mit gering reduzierter LVEF (HFmrEF) ($LVEF 41\text{--}49\%$) und mit erhaltener LVEF (HFpEF) ($LVEF \geq 50\%$). [84]

Grundlage der Herzinsuffizienzdiagnostik bildet die Erhebung von kardialen Symptomen und klinischen Zeichen. Nichtkardiovaskuläre Erkrankungen wie z. B. eine Anämie, Nieren- oder Lungenerkrankung könnten sich klinisch ähnlich symptomatisch zeigen. Um diese von einer kardialen Dysfunktion abzugrenzen, ist weitere Diagnostik essenziell. [84]

Die transthorakale Echokardiographie nimmt mit der Evaluation der LVEF einen hohen Stellenwert ein. [70] So sind HFmrEF und HFrEF primär durch eine Einschränkung der LVEF definiert. Bei erhaltener LVEF sind weitere Untersuchungen nötig, um eine strukturelle oder funktionelle kardiale Einschränkung objektivierbar zu machen. Hierzu zählen u. a. der Nachweis einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion, erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke und erhöhte natriuretische Peptide. [84]

Die oft nur geringgradig ausgeprägten Symptome können zudem die Diagnostik einer HFpEF erschweren. So konnten Van Riet et al. bspw. bei Untersuchungen von Patienten (≥ 65 Jahre) mit Belastungsdyspnoe einige bisher unentdeckt an Herzinsuffizienz leidende identifizieren. Die Prävalenz der neuentdeckten Herzinsuffizienzen lag bei 15,7%. Davon entsprachen 76,1% einer HFpEF. [139] Studienergebnisse von Zabalgoitia et al. und Boyer et al. zeigen, dass ein großer Anteil von Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten eine asymptomatische linksventrikuläre diastolische Dysfunktion bei noch erhaltener Ejektionsfraktion (EF) aufweist. [12] [150]

Eine verringerte linksventrikuläre Compliance bei einer HFpEF kann zu einem reduzierten linksventrikulären enddiastolischen Volumen (EDV) führen und ein

verringertes Schlagvolumen (SV) nach sich ziehen. Trotz erhaltener EF kann es so zu einer systolischen Dysfunktion kommen. [80]

Unter hospitalisierten Herzinsuffizienzpatienten entsprechen ca. 50 % HFpEF/HFmrEF, die andere Hälfte entfällt auf die HFrEF. [18] [63] In der internationalen, multizentrischen ESC-HFA-EORP-HF-Long-Term-Registry-Studie (2011–2018) konnten unter allen hospitalisierten akuten Herzinsuffizienzen 53 % HFrEF, 18 % HFmrEF und 29 % HFpEF identifiziert werden. [58] Die Inzidenz der HFpEF ist tendenziell steigend, die HFrEF zeigt sich gleichbleibend. [137]

Bezüglich Komorbiditäten, Alter und Geschlecht wurden signifikante Unterschiede zwischen den ESC-Herzinsuffizienz kategorien erfasst. Im Vergleich sind die von HFpEF betroffenen Patienten im Durchschnitt älter und der Anteil von Frauen überwiegt. [9] [18] [58] Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, [9] Vorhofflimmern (VHF) oder Herzklappenerkrankungen sind häufiger bei Patienten mit HFpEF als bei Patienten mit HFrEF anzutreffen. [58] Ischämische Herzerkrankungen treten vermehrt bei HFrEF-Patienten auf. [9] [58] [139]

Die HFmrEF wird laut Koh et al. als „intermediärer Phänotyp“ bezeichnet. Hinsichtlich des Vorkommens von Herzklappenerkrankungen und Koronarer Herzkrankheit (KHK) ähnelt sie eher der HFrEF als der HFpEF, bezüglich geringeren Alkoholkonsums und niedrigeren NT-proBNP-Werten gleicht die HFmrEF eher der HFpEF. [63]

Die Gesamtmortalität erwies sich in Studien unabhängig von Alter oder Geschlecht bei der HFrEF als am höchsten. [9] [63] Unter Berücksichtigung von Komorbiditäten konnten signifikante Unterschiede identifiziert werden. Bei Patienten mit KHK ist das Sterberisiko bei Vorliegen von HFrEF und HFmrEF im Vergleich zum Vorliegen von HFpEF erhöht, umgekehrt zeigt sich bei Patienten ohne KHK eine erhöhte Mortalität bei einer HFpEF. [63] Komorbiditäten und NYHA-Klasse III–IV (Schema der New York Heart Association zur Einteilung von Herzkrankheiten) bei Krankenhausentlassung stellen prognostische Faktoren für eine erhöhte Gesamtmortalität und Re-Hospitalisierung bei an HFpEF und HFmrEF Erkrankten dar. Bei HFpEF ist das nichtkardiovaskuläre Risiko am größten, bei der HFrEF das kardiovaskuläre Risiko. [58] Trotz des schlechteren Outcomes von Patienten mit HFrEF im Vergleich zu Patienten mit HFpEF ist die absolute Mortalität bei HFpEF hoch. [9] Laut einer Beobachtungsstudie

von Tsao et al. seien die Unterschiede zwischen der HFpEF und der HFrEF bezüglich der Prognose nicht signifikant. [137]

Vor diesem Hintergrund wird die enorme Bedeutung der Identifizierung und Differenzierung von unterschiedlichen ESC-Herzinsuffizienz-kategorien, sowohl mit reduzierter als auch mit erhaltener LVEF, ersichtlich. Mit zielgerichteter Diagnostik können Ursachen der Herzinsuffizienz besser eruiert und eine individuelle Therapie eingeleitet werden. [84]

1.2 Verfahren zur Beurteilung der Herzfunktion

Bei Verdacht auf eine Herzinsuffizienz ist ein breitgefächertes Vorgehen anzustreben. Eine Anamnese mit Erhebung von Symptomen und die körperliche Untersuchung sind unverzichtbar. Untersuchungen wie ein Elektrokardiogramm (EKG), die transthorakale Echokardiographie, eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und die Bestimmung von Laborparametern, u. a. den natriuretischen Peptiden, zählen zur Basisdiagnostik. [84]

1.2.1 Natriuretische Peptide Typ B: BNP und NT-proBNP

Die Produktion und Freisetzung der natriuretischen Peptide Typ B im Ventrikel erfolgt aufgrund kardialer Wanddehnung durch Volumen- und/oder Druckbelastung. [50] [94] [104] Bei der Aufspaltung des „pro-Brain natriuretischen Peptids (pro-BNP)“ in Kardiomyozyten entstehen das biologisch inaktive „N-terminale-pro-Brain natriuretische Peptid (NT-proBNP)“ und das aktive „Brain-natriuretische Peptid (BNP)“, welche in das Blut freigesetzt werden. [94] [104] Eine Steigerung der Diurese, Natriurese, Vasodilatation, Hemmung des sympathischen Nervensystems und des RAAS, antihypertrophe und antifibrotische Effekte sind die Folge im menschlichen Organismus. [71] [104]

Sowohl NT-proBNP als auch BNP sind als relevante Herzinsuffizienzmarker etabliert. Die Messung dieser Biomarker wird in der die Herzinsuffizienzleitlinie der ESC 2021 empfohlen. Die Grenzwerte unterscheiden sich bei BNP und NT-proBNP sowie bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz. Die Cut-off-Werte für die chronische Herzinsuffizienz liegen für BNP bei 35 pg/ml und für NT-proBNP bei 125 pg/ml. [84] Bei akuter Herzinsuffizienz sind höhere Grenzwerte festgesetzt worden (siehe Tabelle 1). [82] [84] Für BNP und NT-proBNP gelten aufgrund ihrer abweichenden Molekülstruktur und Halbwertszeit unterschiedliche Grenzwerte. [76]

Tabelle 1: Natriuretische Peptide Typ B: Grenzwerte bei neu aufgetretener akuter Herzinsuffizienz

	NT-proBNP (pg/ml)			BNP (pg/ml)
	< 55 Jahre	55–75 Jahre	> 75 Jahre	alle
Herzinsuffizienz möglich	> 450	> 900	> 1800	> 400
Graubereich	300–450	300–900	300–1800	> 100–400
Herzinsuffizienz unwahrscheinlich	< 300	< 300	< 300	< 100

Unterhalb der definierten Schwellenwerte ist das Vorliegen einer Herzinsuffizienz sehr unwahrscheinlich (Rule-out). Der negative prädiktive Wert ist sowohl bei akuter als auch bei chronischer Herzinsuffizienz sehr hoch. Demnach sind natriuretische Peptide Typ B insbesondere zum Diagnoseausschluss geeignet. Für den positiven prädiktiven Wert wurden größere Schwankungen v. a. im Bereich des nicht akuten im Vergleich zum akuten Geschehen eruiert. [44] [108] [151] In einer Analyse von Hildebrandt et al. wurden bei Schwellenwerten von 100–160 pg/ml für NT-proBNP negative prädiktive Werte von 92–99 % und positive prädiktive Werte von 15–75 % erfasst. [44]

Den natriuretischen Peptiden Typ B wird eine signifikante Vorhersagekraft bezüglich des Neuauftretens einer Herzinsuffizienz zugewiesen. [13] [127] [141] Neben dem diagnostischen Nutzen eignen sie sich zur Therapiekontrolle. Myhre et al. konnten unter Herzinsuffizienztherapie wie z. B. Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmern oder Sartanen einen Rückgang der NT-proBNP-Werte um 31 % nach 24 Wochen Behandlung erfassen. Eine Reduktion des linksventrikulären EDV oder des linksatrialen Volumens, eine Verbesserung der diastolischen oder systolischen Funktion, des Gesundheitsstatus sowie ein Anstieg des globalen longitudinalen Strains (GLS) waren mit einer signifikanten Senkung des NT-proBNP-Wertes bei HFrEF verbunden. [90]

Natriuretische Peptide Typ B ermöglichen eine Prognoseabschätzung hinsichtlich des Mortalitätsrisikos bzw. einer Re-Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz. [72] Eine Vielzahl von Studien bestätigt die Laborparameter als signifikanten Prädiktor für Mortalität bei Herzinsuffizienz. [20] [34] [52] [114] [148]

Laut Jena et al. und Salah et al. bestehe eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der Höhe von NT-proBNP bei Krankenhausaufnahme bzw. -entlassung und der Mortalität. [52] [114] Auch die Höhe der Reduktion des NT-proBNP-Wertes nach Behandlungsbeginn konnte als Prognosemarker identifiziert werden. Bei Jena et al. zeigte sich im 3-Monats-Follow-up (FU), dass eine Reduktion des NT-proBNP um weniger als 20 % am 10. Tag der Behandlung mit einem 14,9-fach erhöhten Mortalitätsrisiko bei HFrEF und HFpEF einhergeht. [52]

Insgesamt zeigen sich bei der Genauigkeit hinsichtlich Prognose und Diagnostik keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen NT-proBNP und BNP. [89] Die Grenzwerte unterscheiden sich aufgrund der unterschiedlichen Halbwertszeiten (NT-proBNP: 120 min, BNP: ca. 20 min). [76]

Bei der Interpretation der natriuretischen Peptide Typ B sollten weitere Faktoren berücksichtigt werden. Wichtige Aspekte hierbei sind u. a. zunehmendes Alter, weibliches Geschlecht, VHF und Diabetes, welche mit erhöhten Werten der Biomarker einhergehen. Erniedrigte Werte zeigten sich bei renaler Dysfunktion, Adipositas und höherer LVEF. [20] [68] [75] [76] [77] [107]

Das Geschlecht scheint einen Einfluss auf die inverse Korrelation zwischen Adipositas und NT-proBNP zu haben. Suthahar et al. konnten nachweisen, dass diese bei Frauen stärker ist als bei Männern. Im Vergleich sei der altersbedingte Anstieg von NT-proBNP bei Männern höher als bei Frauen. [133] Im Rahmen des akuten Settings sind die Schwellenwerte der natriuretischen Peptide Typ B dementsprechend altersangepasst. Die Grenzwerte liegen im Vergleich zum chronischen Stadium höher. [82] [89]

Prognostisch relevante Komorbiditäten, insbesondere bei niedrigeren NT-proBNP-Werten zum Zeitpunkt der Entlassung, konnten häufiger bei HFpEF als bei HFrEF von Salah et al. festgestellt werden. Dabei wurde berichtet, dass die Risikovorhersage mithilfe von NT-proBNP aufgrund vieler Komorbiditäten erschwert sein kann und diese bei prognostischen Modellen berücksichtigt werden sollten. [114] Einige der oben genannten, NT-proBNP bzw. BNP beeinflussenden Faktoren liegen insbesondere bei einer HFpEF vor (siehe Kapitel 1.1 Herzinsuffizienz) und können in Verbindung mit den sowieso geringeren Werten von natriuretischen Peptiden im Vergleich zur HFrEF zu einer erschwerten Herzinsuffizienzdiagnostik führen. Beispielsweise ist es möglich, dass niedrige Werte natriuretischer Peptide bei Adipositas den unteren Schwellenwert

unterschreiten. Trotz des hohen negativen prädiktiven Wertes würde eine Herzinsuffizienz nicht erkannt werden. [43]

Obwohl NT-proBNP und BNP schnell und einfach zu bestimmen sind, erlauben sie keine Rückschlüsse auf die Ätiologie einer Herzinsuffizienz. Die Verwendung weiterer diagnostischer Mittel wie der Echokardiographie und der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) ist essenziell, um die kardiale Dysfunktion objektivierbar zu machen, die ursächliche Erkrankung zu identifizieren und eine adäquate Therapie einleiten zu können. [76] [84] [89]

1.2.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Messung der LVEF mithilfe der Echokardiographie spielt bei der Herzinsuffizienzdiagnostik eine große Rolle. [84] Sie ermöglicht eine Einschätzung der systolischen Ventrikelfunktion. [70]

Die transthorakale Echokardiographie stellt derzeit eine der wichtigsten und am weitesten verbreiteten Bildgebungen bei der Herzinsuffizienzdiagnostik dar. Laut den ESC-Leitlinien 2021 wird sie bei Verdacht auf Herzinsuffizienz oder bestätigter Diagnose empfohlen (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C). [84][92] Sie weist eine hohe Verfügbarkeit sowie hohe zeitliche Auflösung auf und ist nicht-invasiv, schnell durchführbar und mit vergleichsweise geringen Kosten verbunden. [70] [103] Die Echokardiographie dient der Einschätzung der myokardialen Struktur und Funktion. Ventrikelvolumina, systolische und diastolische Ventrikelfunktion, Wanddicke, Wandbewegung, Klappenfunktion und pulmonale Hypertension/Pulmonalarterien Druck können beurteilt werden. [38] [70] [92]

Die LVEF wird mithilfe der Volumetrie ermittelt. Zur Bestimmung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina hat sich die biplane Scheibchensummationsmethode nach Simpson etabliert. [30] [38] Laut Empfehlungen der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging aus dem Jahr 2015 ist sie der M-Mode-Methode nach Teichholz hinsichtlich der Genauigkeit überlegen. [70]

Endsystolisches Volumen (ESV) und EDV werden durch Konturenzeichnung an der Blut-Endokard-Grenze im linken Ventrikel im standardisierten apikalen 2- und 4-Kammerblick erfasst. [38] [70]

Die LVEF wird folgendermaßen berechnet: [70] [117]

$$\text{LVEF} = (\text{EDV} - \text{ESV}) / \text{EDV} \times 100$$

In mehreren sowohl echokardiographischen als auch Magnetresonanztomographie-(MRT-)Studien konnte die Eignung der LVEF für die Risikostratifizierung hinsichtlich Gesamtmortalität, kardiovaskulären Todes und Hospitalisierung bestätigt werden. [5] [24] [62] [128] [147] Dabei zeigte sich auch, dass die LVEF als unabhängiger Vorhersagewert hinsichtlich Mortalität insbesondere bei Werten bis 45 % geeignet ist. Je höher die LVEF, desto niedriger war die Mortalität. [5] Für LVEF-Werte $\geq 45\%$ sank laut Curtis et al. die Sterblichkeit nicht weiter ab. [24] In einer Studie von Solomon et al. konnte bei einer LVEF $> 45\%$ im Vergleich zu niedrigeren Werten kein Zugewinn bezüglich der Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Herzinsuffizienz verzeichnet werden. [128]

Bezüglich der Kontraktilität des Myokards liefert die LVEF nur indirekte Informationen. [83] Eine Beurteilung der globalen Pumpfunktion ist möglich, nicht aber die Beurteilung der genauen mechanischen Funktion im Sinne von Wandbewegungsstörungen. [46]

Dieser Aspekt ist wichtig, da pathologische Veränderungen am Myokard bzw. eine kardiale Dysfunktion bereits vor einer Verminderung der LVEF bzw. trotz erhaltener LVEF bei einer Herzinsuffizienz (HFpEF) vorliegen können. [80] [138]

1.2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die MRT ist im Laufe der Zeit immer bedeutender für die kardiale Bildgebung geworden. Die Bildgebungstechniken wurden verbessert und die Anzahl von klinischen Anwendungsmöglichkeiten ist gestiegen. [45] Durch Einsatz von Steady-State-Free-Precession-(SSFP-)Technik konnte z. B. der Zeitumfang der Untersuchungen (Akquirierungs- und Nachbearbeitungszeit) reduziert und die Bildqualität aufgrund eines verbesserten Blut-Myokard-Kontrasts optimiert werden. [16] [136]

Mithilfe der MRT ist eine umfassende Beurteilung von Herzfunktion und -struktur möglich. Beispielsweise können Perfusion, Ischämie, Vitalität, Inflammation, Klappenstenosen/-insuffizienzen, Ödeme und Fibrosen detektiert werden. [45]

Die MR-abgeleitete LVEF eignet sich als unabhängiger Vorhersagewert für die Gesamtmortalität. [62] Hinsichtlich der Herzinsuffizienz hat sich die MRT als relevante Methode für Diagnostik und Risikostratifizierung erwiesen. [21] Die ESC-

Herzinsuffizienz-Leitlinie 2021 empfiehlt den Einsatz der MRT zur Einschätzung der myokardialen Struktur und Funktion bei schlechten Bedingungen für die Echokardiographie, bspw. bei eingeschränktem Schallfenster. Für viele Ursachen der Herzinsuffizienz wie Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose, Kardiomyopathie oder Myokarditis wird die MRT als Diagnostikum der Wahl benannt. [84]

Sie weist eine gute Reproduzierbarkeit bezüglich der linksventrikulären Volumina, LVEF und kardialen Masse auf. [8] [37] Dabei zeigte sie sich bei Grothues et al. der 2D-Echokardiographie gegenüber überlegen. [37] Die hohe Genauigkeit hinsichtlich der Volumetriemessung ist u. a. durch die vergleichsweise hohe räumliche und gute zeitliche Auflösung [7] und den exzellenten Blut-Myokard-Kontrast, der eine gute Endokardabgrenzung ermöglicht, [136] begründet. Die fehlende Strahlenbelastung [46] und ein nichtinvasives Vorgehen [45] sind als weitere Vorteile zu erwähnen. Die MRT scheint bei nicht symmetrisch geformten Ventrikeln, z. B. bei einer Herzinsuffizienz, aufgrund der direkten 3D-Messung die präferierte Methode zur Quantifizierung der Kammern zu sein. [8]

1.2.4 Strainanalyse

Strain bedeutet im Deutschen „Dehnung oder Deformation“. Die Strainanalyse ist dazu geeignet, direkt Form- und Dimensionsänderungen des kardialen Gewebes während eines Herzzyklus zu erfassen. Mit dieser kann eine Verkürzung bzw. Verdickung oder Verlängerung des Myokards gemessen werden. [64]

Für die Berechnung des Lagrangeschen Strains (ϵ) wird die aktuelle Länge (L) im Verhältnis zur ursprünglichen Länge (L_0) betrachtet. Zur besseren Vergleichbarkeit werden L_0 als Zeitpunkt der Enddiastole und L als Zeitpunkt der Endsystole definiert (siehe Abbildung 1): [99]

Abbildung 1: Berechnung „Lagrangescher Strain“

$$St = \frac{L - L_0}{L_0}$$

St = Lagrangescher Strain, L = aktuelle Länge, L₀ = ursprüngliche Länge

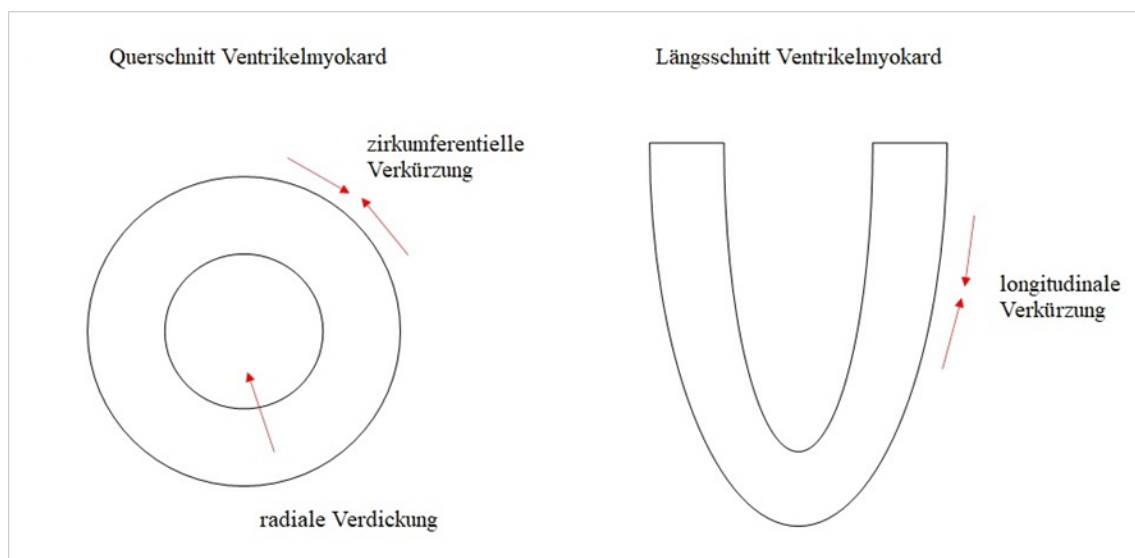
Aus Pedrizzetti, G., Claus, P., Kilner, P.J., Nagel, E. (2016) Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, S.2 [99]. Es wurden keine Änderungen vorgenommen. Quelle unterliegt der „Creative Commons Attribution 4.0 International Lizenz“ (siehe <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> , letzter Zugriff 06.12.2023, 12.15 Uhr), es gilt der „Creative Commons Public Domain Dedication-Verzicht“ (siehe <http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/> , letzter Zugriff 06.12.2023 12.26 Uhr).

Der Strain-Wert entspricht dem Faktor bzw. prozentualen Wert der Längenänderung (L–L₀) im Verhältnis zur ursprünglichen Länge (L₀). Er wird als Prozentwert oder Dezimalzahl angegeben. [99]

Bei der komplexen Kontraktion des linken Ventrikels können, neben der Torsionsbewegung um die eigene Längsachse, drei Hauptkomponenten voneinander unterschieden werden (siehe Abbildung 2):

- longitudinale Kontraktion: Verkürzung des Myokards zwischen Herzbasis und -spitze an der langen Achse
- zirkumferentielle Kontraktion: Verkürzung des Myokards im Querschnitt, einhergehend mit Verkleinerung des Ventrikelumfangs (kurze Achse)
- radiale Kontraktion: Zunahme der Myokarddicke in der kurzen Achse [10] [31] [64]

Abbildung 2: Longitudinale, zirkumferentielle und radiale Myokardverformung



Die Längenänderung wird in Form der globalen Strainparameter entlang dieser drei Hauptkontraktionsrichtungen erfasst:

- globaler longitudinaler Strain (GLS)
- globaler zirkumferentieller Strain (GCS)
- globaler radialer Strain (GRS) [99]

Positive Werte ergeben sich aus einer Längenzunahme (Myokardverdickung/-dilatation), negative liegen bei einer Längenabnahme (Myokardverkürzung/-verdünnung) vor. [10]

Mehrere Studien konnten zeigen, dass Strainparameter geeignet sind, kardiale Funktionseinschränkungen bei unterschiedlichen Krankheitsbildern zu erkennen: Luetkens et al. erfassten eingeschränkte longitudinale, zirkumferentielle und radiale Strainparameter bei akuter Myokarditis. [78] Dabir et al. wiesen signifikant beeinträchtigte GLS-Werte bei ansonsten unauffälligen kardialen MRT im Rahmen einer Sarkoidose nach. [25] Auch bei Kardiomyopathien [23] [126] [142] und Klappenerkrankungen [60] wurden eingeschränkte Strainparameter identifiziert.

Die Eignung der Strainparameter zur Risikostratifizierung hinsichtlich Gesamtmortalität, Eintreten schwerer kardialer Ereignisse (Major adverse events (MACE)) und Hospitalisierung wurde in mehreren Studien belegt. [15] [19] [55] [88] [111] GCS erwies sich bei Cho et al. als unabhängiger Prognosefaktor für kardiale Ereignisse bei akuter Herzinsuffizienz. [19] Bei chronischer Herzinsuffizienz ischämischer und nichtischämischer Genese zeigte sich GLS als unabhängiger Prognosemarker, GCS war bei nichtischämischer Genese signifikant. [88]

Strainparameter scheinen auch zur Identifizierung einer Verbesserung der kardialen Funktion geeignet zu sein. [60] [78] Kempny et al. verzeichneten eine signifikante Zunahme des longitudinalen Strains nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz (Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)), die mit einer symptomatischen Verbesserung (NYHA) korrelierte. [60] Bei der Verlaufsbeurteilung akuter Myokarditis von Luetkens et al. erwies sich der LV globale systolische longitudinale Strain als unabhängiger Vorhersagewert für eine Funktionsnormalisierung des Myokards. [78]

Zwischen LVEF bzw. LV-Volumina und kardialen Ereignissen konnte ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. [15] [147] Dennoch bieten Strainparameter Informationen über die LVEF hinaus und scheinen ihr hinsichtlich der prognostischen

Aussagekraft überlegen zu sein. [15] [19] [55] Bereits bei noch erhaltener LVEF können Strainparameter eingeschränkt sein und als starker unabhängiger Vorhersagewert für Mortalität fungieren. [100] [111] Kardiale Dysfunktionen bei unterschiedlichen zugrundeliegenden Erkrankungen sind trotz erhaltener LVEF mithilfe einer Strainanalyse erfassbar. [17] [54] [65] [67]

Die einzelnen Strainparameter (longitudinal, zirkumferentiell, radial) können je nach „Transmuralität der kardialen Dysfunktion“ beeinträchtigt sein und ermöglichen hierdurch eine differenziertere Beurteilung. [22] [121] Bei dem oft initial betroffenen subendokardialen Myokard sind Einschränkungen des longitudinalen Strains die Folge. Aufgrund der Kompensation dysfunktionaler Myokardabschnitte durch andere funktionstüchtige Fasern bleibt die LVEF jedoch zunächst erhalten. [22] [100] So zeigten sich für HFpEF in einer Studie von Kabli et al. reduzierte longitudinale Strainwerte, während bei HFrEF der longitudinale und der zirkumferentielle Strain beeinträchtigt waren. [54]

Die Erhebung des Strains kann im Vergleich zur LVEF helfen, myokardiale Funktionsstörungen frühzeitiger bzw. bei gering ausgeprägter oder fehlender Symptomatik zu entdecken. [38] Bei erhöhtem Herzinsuffizienzrisiko sollte eine Strainanalyse angewendet werden, um eine Erkrankung bereits im präklinischen Stadium identifizieren zu können. [103]

1.2.5 Tissue Tracking

Um die Strainparameter zu erfassen, werden individuelle anatomische Merkmale im Herzgewebe markiert und als Referenzpunkte im Zeitverlauf des Herzzyklus verfolgt, man spricht dabei von „Tissue Tracking“, zu Deutsch: „Gewebeverfolgung“. [22]

Die Methode findet sowohl in der Echokardiographie „Speckle Tracking Echokardiography“ (STE) in 2D oder 3D als auch in der kardialen MRT als „Feature Tracking“ (FT-CMR) Anwendung. [99] In der MRT werden die individuellen anatomischen Merkmale, sogenannte „Features“, im Bereich der endokardialen oder epikardialen Grenzlinie mithilfe einer Software erfasst und markiert. [22] [99] Durch Zusammenführen der gemessenen einzelnen Merkmalsverschiebungen kann die mechanische Funktion des Myokards aller Herzhöhlen im Gesamtbild beurteilt werden. [22]

Das Tracking endokardialer Features erscheint von Vorteil, da sich die Myokardkontraktion gut in einer Änderung der endokardialen Oberfläche widerspiegelt und volumetrische Messungen sehr gut mit endokardialen Strain-Werten korrelieren. [99] [100] [134]

Mit der Nutzung von FT-CMR kann eine unzureichende Bildqualität bei STE aufgrund eines eingeschränkten Schallfensters, von Signalausfällen oder Resonanzartefakten umgangen [145] und Vorteile der MRT (siehe Kapitel 1.2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie) wie ein großes Sichtfeld, ein hohes Signal-zu-Rausch- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis genutzt werden. [99]

Die Daten für die FT-Software werden anhand routinemäßig erfasster Cine-CMR-Sequenzen erhoben. Die Analyse kann als Post-processing-Methode retrospektiv erfolgen, es ist keine zusätzliche Messzeit notwendig. [1] [99]

Für FT wurde eine gute Anwendbarkeit nachgewiesen. [4] [95] Die Intraobserver Reproduzierbarkeit der Strainparameter zeigte sich unabhängig von der Feldstärke. [118] Bei einem Vergleich der Strainparameter erwies sich der zirkumferentielle Strain als am besten reproduzierbar. [22] [95] [119] [135] Die größte Variabilität zeigte der radiale Strain. [22] [135] Hinsichtlich der Reproduzierbarkeit scheinen globale Strainparameter gegenüber regionalen Strainparametern überlegen zu sein. [87]

1.3 Zielsetzung

Die kardiale MRT hat einen hohen Stellenwert bei der Beurteilung der Herzfunktion. [45] Anhand vorangegangener Studienergebnisse wird deutlich, dass die Strainanalyse mittels FT ein wichtiges Verfahren zur Quantifizierung der LV-Funktion darstellt. Mehrfach konnten bereits Wandbewegungsstörungen bei verschiedenen kardialen Erkrankungen, [23] [25] [78] [126] [142] auch bei erhaltener LVEF, [54] [67] dargestellt werden.

Der Zusammenhang von Strainparametern mit NT-pro-BNP konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden, [17] [65] [88] ebenso der Zusammenhang von Strain und dem Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse/Tod. [15] [19] [55] [88] [111]

Aufgrund der hohen Prävalenz bzw. Inzidenz und Mortalität der Herzinsuffizienz [11] [18] [35] [36] [74] [131] [132] [139] sowie der besonderen Relevanz unterschiedlicher ESC-Herzinsuffizienz-kategorien, [9] [58] [63] [84] soll untersucht werden, inwieweit

Strain unabhängig von der LVEF bzw. ESC-Herzinsuffizienzklasse den kardialen Kompensationsgrad und die Prognose widerspiegelt.

Folgende Leitfragen werden daher gestellt:

1. Spiegelt der mittels FT-CMR ermittelte Strain die kardiale Funktionseinschränkung unabhängig von der LVEF und der ESC-Herzinsuffizienzklasse wider und korreliert daher mit dem NT-proBNP unabhängig von den Subgruppen?
2. Eignet sich Strain unabhängig von der ESC-Herzinsuffizienzklasse bzw. LVEF gleichermaßen gut zur Risikostratifizierung?

Da die Strainparameter aufgrund ihrer unterschiedlich ausgeprägten Einschränkung je nach struktureller myokardialer Dysfunktion eine Differenzierungsfähigkeit aufzuweisen scheinen, [22] [121] möchten wir die globalen Strainparameter GLS und GCS betrachten. Aufgrund der geringen Reproduzierbarkeit und wenig vergleichbarer Studienergebnisse für GRS wurde dieser Parameter nicht berücksichtigt. [22] Wir erhoffen uns, damit noch mehr zusätzlichen Nutzen von FT-CMR-abgeleiteten LV Strainparametern – über bisherige diagnostische Mittel wie die LVEF hinaus – zu generieren.

Zugunsten der Übersichtlichkeit wird in dieser Arbeit die männliche Form verwendet, sämtliche Bezeichnungen schließen alle Geschlechterformen mit ein.

2 Material und Methoden

Die Arbeit beruht auf klinisch indizierten kardialen MRT-Untersuchungen. Hierbei verwendete Daten stammen aus einem klinischen Register und wurden im Zeitraum vom 01.04.2017 bis zum 13.02.2023 an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim erhoben.

Für das Bio-Cardiovascular-Imaging-(BioCVI-)Register liegt ein positives Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vor.

Bezüglich der MRT-Untersuchung sowie der Erhebung von Studienfragebögen, der Blutentnahme, zukünftiger Kontaktaufnahme (FU) und der Studienteilnahme fand ein persönliches Aufklärungsgespräch statt. Die schriftlichen Einwilligungserklärungen lagen uns vor Untersuchungsbeginn vor. Alle Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt des Studieneintritts ≥ 18 Jahre und erfüllten bei klinisch indizierter kardialer MRT die Voraussetzungen für die Untersuchung.

2.1 Studienkollektiv

Aus dem BioCVI-Register, in das alle Patienten mit klinisch indiziertem MRT eingeschlossen wurden, haben wir Daten aller Teilnehmer extrahiert, welche hinsichtlich Strainparametern und NT-proBNP-Werten vollständig waren.

Die Gesamtkohorte der Patienten wurde retrospektiv in verschiedene LVEF-Quartile eingeteilt und untersucht. Zudem wurde mithilfe der in der Volumetrie bestimmten LVEF anhand der ESC-Herzinsuffizienz-Leitlinie 2021 eine Einteilung in folgende Herzinsuffizienz-kategorien vorgenommen: [84]

- *keine Herzinsuffizienz (no heartfailure = no HF)*: LVEF ≥ 50 %, normwertiges NT-proBNP
- *HFpEF*: LVEF ≥ 50 %, erhöhtes NT-proBNP (Cut-off-Wert ≥ 125 pg/ml)
- *HFmrEF*: LVEF 41–49 %
- *HFrEF*: LVEF ≤ 40 %.

2.2 Untersuchungsablauf

2.2.1 Studienfragebogenerhebung

Nach Bestätigung der Studienteilnahme wurden mithilfe standardisierter Studienfragebögen folgende Basisparameter erhoben: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Symptome, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Medikation. Zudem wurden Laborparameter und MRT-Hauptdiagnosen erfasst (siehe Tabellen 2–5).

2.2.2 NT-proBNP-Bestimmung

Zur NT-proBNP-Bestimmung erfolgte eine venöse Blutentnahme über eine neu gelegte periphere Venenverweilkanüle oder mittels Butterfly-Kanüle. Hierfür wurde eine Standard-Serum-S-Monovette 7.5 ml Z-Gel verwendet. Die Blutanalyse wurde im Zentrallabor der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim mithilfe des automatischen kommerziellen Assays „Elecsys proBNP II“ der Firma Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Deutschland) am Roche-Cobas-e601-Instrument durchgeführt. Der Messbereich des Assays liegt im Bereich 5–35000 pg/ml mit einer Nachweisgrenze von 5 pg/ml. [109] Die NT-proBNP-Werte wurden im Mittel mit 24 Stunden Abstand zur MRT-Untersuchung erhoben.

2.2.3 MRT-Datenerhebung

Die Standard-MRT-Untersuchung erfolgte an einem 3T-MAGNETOM-Skyra der Firma Siemens Healthineers GmbH (Erlangen, Deutschland).

CINE Imaging

Die Akquirierung der CMR-Bilder wurde unter Zuhilfenahme von Atemanhaltetechnik anhand EKG-gesteuerter SSFP-Cine-Sequenzen über den gesamten Herzzyklusverlauf in Rückenlage durchgeführt. Die Einteilung des Myokards von der Basis zur Spitze erfolgte in 11–15 Kurzachsenschnitten (SAX) und 3 standardisierten Langachsenschnitten (LAX) (Zwei-, Drei- und Vier-Kammerblick). Folgende Sequenzparameter wurden verwendet: TE: 1,38 ms, TR: 3.15 ms, Flipwinkel 50°, Bandbreite 962 Hz/px, Sichtfeld (FOV) 380 mm, Voxelgröße 1,8 × 1,8 mm, Schichtdicke 8 mm, Zwischenschichtlücke 2 mm, zeitliche Auflösung 20–40 ms.

Natives T1-, Post-Kontrast-T1- und -T2-Mapping

3 Kurzachsenschnitte wurden in derselben Schichtposition von der Basis bis zur Spitze nach einer Planung von 5 in 3 erfasst. Natives T1-Mapping wurde durch modifizierte Look-Locker-Sequenzen (MOLLI 3(2)3(2)5; TE 1,14 ms, TR 3,1 ms, Bandbreite 108 Hz/Bildpunkt, FOV 350 mm, Voxelgröße $1,4 \times 1,4 \times 8,0$ mm, Schichtdicke 8 mm, adiabatischer Inversionsimpuls, 11 Inversionszeiten und EKG-getriggertes anterogrades SSFP-Einzelschuss-Auslesen mit 50° -Flipwinkel (GOETHE CVI Approaches) erzeugt. Das T2-Mapping wurde unter Verwendung von EKG-getriggerten anterograden T2-Präparations-SSFP-Sequenzen erzeugt (TE 1,34 ms, TR 4,2 ms, Flipwinkel 12° , Voxelgröße $1,8 \times 1,8$ mm, Schichtdicke 8 mm und T2-Präparation mit 0,30 ms und 55 ms).

Late Gadolinium Enhancement

Für das Late Gadolinium Enhancement (LGE) wurden Inversions-Recovery-segmentierte Gradienten-Echo-Sequenzen 10–15 min nach intravenöser Injektion von Gadolinium-Dota (Dotarem, Guerbet, Villepinte, Frankreich; 0,15 mmol/kg Körpergewicht) akquiriert. 9–11 kurze Achsen und 3 lange Achsen wurden in derselben Position wie im CINE Imaging lokalisiert. Typische Scan-Parameter waren TE 1,97 ms, TR 3,5 ms, Flipwinkel 20° , Bandbreite 289 Hz/Bildpunkt, FOV 370 mm, Voxelgröße $1,3 \times 1,3 \times 8,0$ mm und Schichtdicke 8 mm.

2.3 Datenanalyse: CVI⁴²-Software

Für die Auswertung der Bilddaten wurden die erfassten Sequenzen in die Software „Circle Cardiovascular Imaging (CVI⁴², Calgary in Alberta, Canada)“ der jeweils aktuellen Version geladen und basierend auf einem FT-Algorithmus analysiert.

Folgende Messungen und Auswertungen wurden mithilfe der Software durchgeführt:

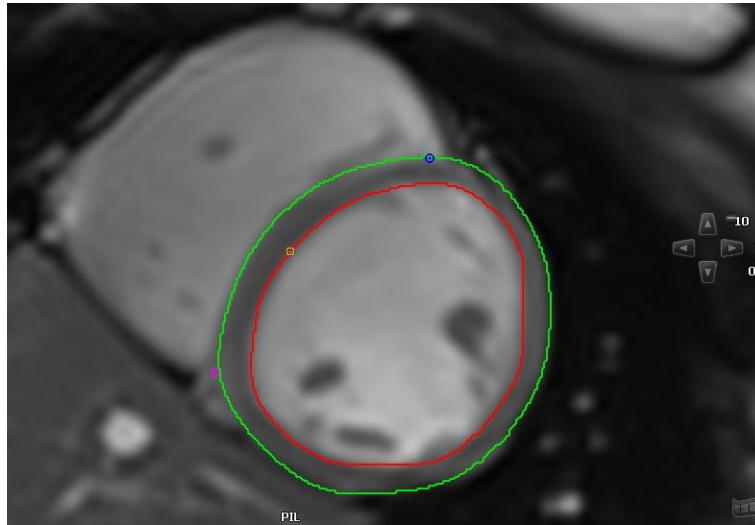
- Volumetrie:
 - LV-Enddiastolischer Volumen-Index (EDVi) (ml/m^2)
 - LV-Endsystolischer Volumen-Index (ESVi) (ml/m^2)
 - LV-SV (ml)
 - LV-EF (%)
 - LV-Masse (LVM) (g)
 - LV-Massenindex (LVMI) (g/m^2)

- Gewebecharakteristika:
 - Native T1 (ms)
 - ECV (extrazelluläre Volumenfraktion)
 - T2 (ms)
 - Anzahl Segmente mit LGE
 - Infarktmasse (g) / Infarktmasse (in % des globalen Myokards)
- Tissue Tracking:
 - GCS: Kurzachsenschnitt (Short Axis Slice (SAX))
 - GLS: Langachsenschnitt (Long Axis Slice (LAX))

2.3.1 Volumetrie

Für die Bestimmung der Ventrikelvolumina wurden parallele Kurzachsenschnitte in basaler, mittventrikulärer und apikaler Schicht sowie Langachsenschnitte im Zwei-, Drei- und Vier-Kammerblick verwendet. Mittels visueller Einschätzung wurden die Enddiastole als Phase maximaler Ventrikelfüllung und die Endsystole als Phase minimaler Ventrikelfüllung definiert. Die Konturenzeichnung an der endokardialen und epikardialen Grenzlinie (siehe Abbildung 3) erfolgte vollautomatisch, bei Bedarf wurden manuell Anpassungen vorgenommen. Die jeweils 1. Phase war durch das Vorhandensein von mindestens 50 % Ventrikelmyokard definiert. Die Papillarmuskeln und Trabekel wurden ausgespart und dem Ventrikelvolumen zugerechnet. Das interventrikuläre Septum wurde bei der epikardialen Konturzeichnung dem linken Ventrikel zugeordnet.

Abbildung 3: CVI-Markierung der endo- und epikardialen Grenzlinien in der Enddiastole



grün = epikardiale Grenzlinie, rot = endokardiale Grenzlinie

Die Software ermittelte die Ergebnisse der Ventrikelvolumina mithilfe der einzelnen Schichtflächen und der jeweiligen Schichtdicke. Aus diesen endsystolischen und enddiastolischen Volumina konnten SV und EF errechnet werden. [117]

2.3.2 Gewebecharakteristika

Die nativen globalen T1-, Post-Kontrast-T1- und -T2-Zeiten wurden im mittventrikulären Septum detektiert. Wie durch ConSept-Methode-19 empfohlen, [110] wurde in einer automatisch generierten parametrischen T1- und T2-Map („Inline-map“ von Siemens, Messungen aus CVI⁴²), eine Region of interest (ROI) mit mindestens einer Breite von 2 Voxeln im Zentrum des Septums platziert, und die Mittelwerte wurden berechnet. Es erfolgte eine sorgfältige Überprüfung der Bewegungskorrektur der nativen MRT-Bilder, um Partialvolumeneffekte des Blutpools zu vermeiden. Blutpool-ROIs wurden unter Ausschluss von Papillarmuskeln gezeichnet. Die ECV-Berechnung erfolgte anhand der verschiedenen Werte der ROIs, nicht pixelweise.

Regionen mit LGE wurden qualitativ anhand ihrer Lage im AHA-16-Segment-Modell und ihrer intramyokardialen Verteilung (subepikardial und subendokardial) beschrieben. Zur quantitativen Beurteilung wurde das LGE-Erkennungstool von CVI⁴² verwendet.

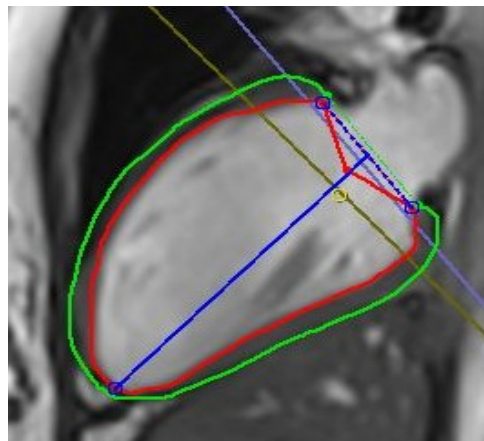
Eine Abweichung von 2 SD (Standardabweichung) zu einer Referenzregion wurde als pathologisch definiert. Um falsch-positive Ergebnisse durch Bildrauschen zu vermeiden, wurden nur Punkte von mindestens vier benachbarten Pixeln als LGE akzeptiert.

2.3.3 Tissue Tracking

Die Strainparameter (GLS, GCS) wurden anhand identischer Kurzschnitts und der Langachsenschnitte im Zwei-, Drei- und Vier-Kammerblick erhoben. Die zuvor bei der Volumetrie gesetzten Markierungen der enddiastolischen und endsystolischen Phase sowie die der Endo- und Epikardkonturen in den Kurzschnitten konnten übernommen werden.

Des Weiteren wurden an der Herzbasis das Myokardende am Übergang zur Klappenebene und die Herzspitze am Endokard gekennzeichnet (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Tissue Tracking – Einzeichnen der endokardialen und epikardialen Grenzlinien sowie der Klappenebene/Herzspitze in den Langachsenschnitten



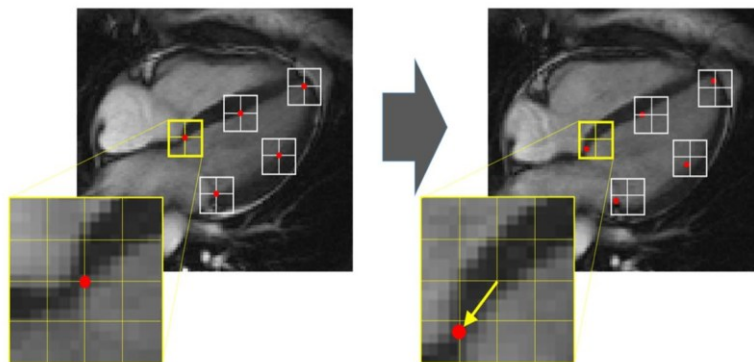
grün = epikardiale Grenzlinie, rot = endokardiale Grenzlinie, blau = Klappenebene/Herzspitze linker Ventrikel, (olivgrün = Klappenebene rechter Ventrikel)

Im Anschluss erfolgte unter Verwendung der CVI⁴²-Software die Tissue-Tracking-Analyse des linken Ventrikels.

Zuvor ausgewählte anatomische Features im Bereich der Blut-Endokard-Grenze wurden durch die Software in der 1. Phase registriert und im zeitlich darauffolgenden Bild erneut identifiziert. Dabei werden kleine Quadratfenster über die definierten Punkte gelegt. Zu Beginn befindet sich der Punkt im Zentrum des Fensters. Wie Pedrizzetti et al. 2016 beschrieben hat, kann im nachfolgenden Bild die Verschiebung des Punktes zwischen ursprünglicher und aktueller Position im Quadratfenster gemessen werden. Hinter der

Wiedererkennung der Merkmale und der Vermessung steht ein komplexer Algorithmus. Letztlich konnten so die Deformationsänderungen des Myokards im Verlauf des Herzzyklus ermittelt und mithilfe der gemessenen Strainparameter objektivierbar gemacht werden (siehe Abbildung 5). [99]

Abbildung 5: Prinzip des Tissue Trackings „Markierung und Verfolgung bestimmter Merkmale“



CMR-Vier-Kammerblick, Darstellung einzelner „Features“ als roter Punkt, welcher sich initial im Zentrum des Quadratfensters befindet. Im darauffolgenden Bild kann die Ausmessung der Verschiebung des roten Punktes („Features“) im Quadratfenster erfolgen.

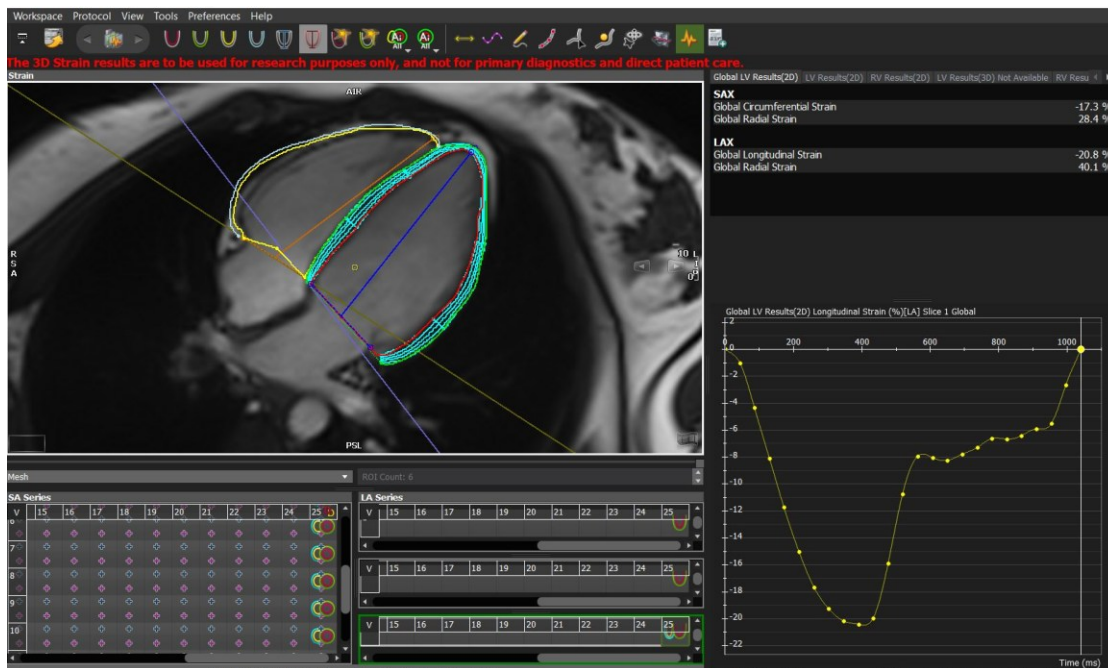
Aus Pedrizzetti, G., Claus, P., Kilner, P.J., Nagel, E. (2016) Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, S. 2 [99]. Es wurden keine Änderungen vorgenommen. Quelle unterliegt der „Creative Commons Attribution 4.0 International Lizenz“ (siehe <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, letzter Zugriff 06.12.2023, 12.15 Uhr), es gilt der „Creative-Commons-Public-Domain-Dedication-Verzicht“ (siehe <http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>, letzter Zugriff 06.12.2023, 12.26 Uhr).

Die abschließend generierte Graphenkurve des myokardialen Trackings bedurfte einer visuellen Kontrolle unter Verwendung von Mustern, sogenannten „overlays“, durch den Untersucher. Das bildüberlagernde Muster, hier „MESH“ (Gittergewebe), wurde im Verlauf des Herzzyklus beobachtet (siehe Abbildungen 6 und 7).

Falls Abweichungen von der tatsächlichen Bewegung des Myokards vorlagen, wurden manuell Anpassungen durch den Untersucher vorgenommen.

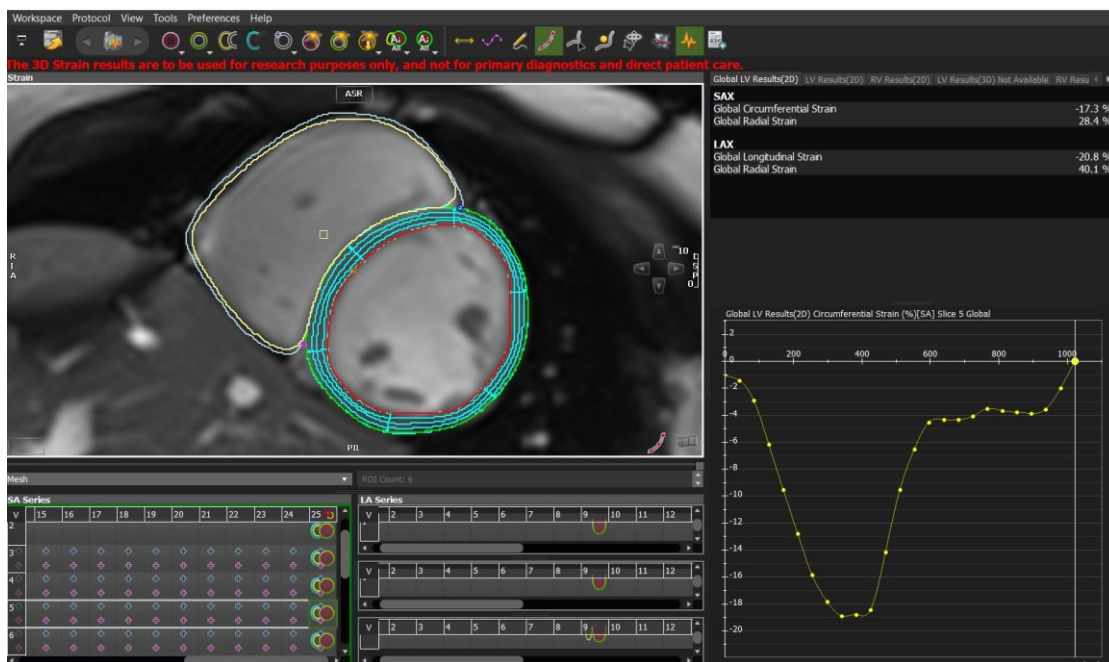
Bei stark eingeschränkter Bildqualität aufgrund von Artefakten durch Atmung, Bewegung oder z. B. Implantate war ein effektives Tracking meist nicht möglich. Die MRT-Bilder dieser Probanden wurden nicht analysiert und flossen daher nicht in die Studienergebnisse mit ein.

Abbildung 6: Linksventrikuläre 2D-Strainanalyse in LAX mit Mesh



LAX = Langachsenschnitt, türkis = Mesh-Overlay

Abbildung 7: Linksventrikuläre 2D-Strainanalyse in SAX mit Mesh



SAX = Kurzsachsenschnitt, türkis = Mesh-Overlay

2.4 Ein-Jahres-Follow-up bezüglich des kombinierten Endpunktes von Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Zur Verlaufskontrolle und Erfassung möglicher nachfolgender Ereignisse wurden die Studienteilnehmer ab einem Jahr nach der erfolgten MRT-Untersuchung telefonisch bzw. auf postalischem Weg kontaktiert. Der Befragungszeitraum des Follow-ups bezog sich auf das vergangene Jahr nach der MRT-Untersuchung. Teilweise wurden direkte Familienangehörige befragt.

Als *primärer Endpunkt* wurde der kombinierte Endpunkt von Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz gewählt.

Bei der Abfrage wurden standardisierte Studienfragebögen verwendet. Zudem wurden alle bisher erhobenen Befunde der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim und Daten anderer Kliniken, Rehabilitationszentren und ambulanter Ärzte eingeholt und berücksichtigt. Das Einverständnis der Studienteilnehmer hierfür lag bereits bei Studieneintritt vor.

2.5 Statistische Methoden

Zur Analyse der gewonnenen Daten wurde die Statistiksoftware stata15 der Firma StataCorp (College Station in Texas, USA) eingesetzt.

Für die Strainparameter sowie weitere CMR-Messwerte, Alter, BMI und Laborparameter wurde eine deskriptive Statistik – unter Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen – erstellt. Die Anzahl der untersuchten Personen pro Gruppe (siehe Kapitel 2.1 Studienkollektiv) und pro Strainparameter wurde als kontinuierlich normal verteilte Variablen ermittelt.

Bei vorhandener Varianzhomogenität wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (Analysis of Variance (ANOVA)) zur Testung von signifikanten Unterschieden der Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen durchgeführt. Eine Post-hoc-Analyse mithilfe eines Scheffé-Tests diente zur paarweisen Signifikanzprüfung von Unterschieden zwischen den Gruppen. [51]

Der Zusammenhang zwischen metrischen Parametern wurde mittels Regressionsanalyse und standardisierter β -Koeffizienten ermittelt. Zusammenhangsmaße für die β -Koeffizienten wurden, in Anlehnung an Schober et al. 2018, [116] wie folgt definiert:

Vernachlässigbar	0,00–0,10
Schwach	0,10–0,39
Moderat	0,40–0,69
Stark	0,70–0,89
Sehr stark	0,90–1,00

Der kombinierte Endpunkt von Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz wurde als Studienendpunkt definiert (= *primärer Endpunkt*).

Der Zusammenhang zwischen Prädiktorvariablen und dem kombinierten Endpunkt wurde mittels Cox-Regressionanalyse berechnet.

Für alle voran beschriebenen Tests wurde ein statistisches Signifikanzniveau von $p < 0.05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Baselinecharakteristika und CMR-Messwerte

Von den insgesamt 2986 eingeschlossenen Studienteilnehmern wurden 1862 in die Analyse aufgenommen, da vollständige Informationen zu Strain und NT-proBNP vorlagen. Dabei entsprachen 565 (30,34 %) der Gruppe *no HF*, 628 (33,73 %) der Gruppe *HFpEF*, 241 (12,94 %) der Gruppe *HFmrEF*, 368 (19,76 %) der Gruppe *HFrfEF* und 60 (3,22 %) der Gruppe *gesunde Kontrollen* (siehe Abbildung 8). Bei der Einteilung der Gesamtkohorte anhand LVEF-Quartilen gehörten dem 1. *Quartil* 468 (25,13 %), dem 2. *Quartil* 517 (27,77 %), dem 3. *Quartil* 457 (24,54 %) und dem 4. *Quartil* 420 (22,56 %) an. Zur besseren Übersicht sind in den Tabellen 2–5 die Baselinecharakteristika ausschließlich anhand der Herzinsuffizienz-kategorien dargestellt.

Das Durchschnittsalter der Gruppen unterschied sich signifikant, insbesondere in den Gruppen *no HF* und *gesunde Kontrollen* waren die Patienten signifikant jünger. Die durchschnittlich ältesten Patienten enthielt die Gruppe *HFpEF* ($64,49 \pm 13,55$ Jahre). In der Patientenkohorte überwog der Anteil des männlichen Geschlechts und war bei *HFrfEF* mit 79,35% (292 von 368) am höchsten. In der *Kontrollgruppe* betrug das Verhältnis Frauen zu Männern 1:1. Jeweils über 50 % der Patientengruppen *no HF* und *HFpEF* gaben keine Einschränkung der Belastbarkeit bzw. keine Angina-Pectoris-Symptomatik an. Von insgesamt 1802 Patienten waren 1114 (61,82 %) an einer arteriellen Hypertonie erkrankt, in der *HFpEF* Gruppe lag bei 452 Patienten (71,97%) ein Hypertonus vor. In der Gruppe der *HFrfEF* konnte die prozentual höchste Anzahl von Diabetes mellitus eruiert werden (29,89%). Die höchste Anzahl an vorangegangenen Myokardinfarkten bzw. interventionellen koronaren Revaskularisationen wurde bei *HFmrEF* bzw. *HFrfEF* eruiert. Vorhofflimmern lag bei *HFpEF*, *HFmrEF* und *HFrfEF* ungefähr gleich häufig vor (jeweils zu ca. 23–26 %).

Hinsichtlich der Laborparameter (siehe Tabelle 3) geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Hämatokrit (Hkt), Troponin T und NT-proBNP konnten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen erfasst werden. Für NT-proBNP zeigten sich jeweils zwischen den Gruppen *noHF*, *HFpEF*, *HFmrEF* und *HFrfEF*, mit Ausnahme von *HFmrEF* vs. *HFpEF*, signifikant verschiedene Werte. Für C-reaktives Protein (CRP) und Hämoglobin A1c (HbA1c) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Bezüglich der Hauptdiagnosen mittels MRT ergaben

sich in der Gruppe *HFpEF* bei 205 Patienten (32,64 %) ein Normalbefund und bei 226 (35,99 %) ein chronisches Koronarsyndrom. In den Gruppen *HFmrEF* und *HFrfEF* waren die Diagnosen ischämische Kardiomyopathie (ICM) (n = 106 (43,98 %) bei *HFmrEF*, n = 181 (49,18 %) bei *HFrfEF*) und dilatative Kardiomyopathie (DCM) (n = 101 (41,91 %) bei *HFmrEF*, n = 134 (36,41 %) bei *HFrfEF*) am häufigsten.

Die Ergebnisse der CMR-Messwerte sind als Mittelwert und Standardabweichung entsprechend der jeweiligen Herzinsuffizienz-kategorie: *no HF*, *HFpEF*, *HFmrEF*, *HFrfEF* und *gesunde Kontrollen* in Tabelle 5 aufgeführt. Abbildung 9 veranschaulicht die Strain-Mittelwerte je nach Herzinsuffizienz-kategorie.

Für alle Parameter – außer bei ECV-Syngovia-FFM – konnten mithilfe von ANOVA und Scheffé-Test signifikante Unterschiede zwischen den Herzinsuffizienz-kategorien erhoben werden (siehe Tabelle 5). Bei LV-EDVi, LV-ESVi, LV-Masse, LV-Massenindex, T1 nativ, Anzahl der LGE-Segmente, Infarktmasse (g) bzw. Infarktmasse (%) zeigten sich von *no HF*, über *HFpEF*, *HFmrEF* bis *HFrfEF* ansteigende Werte. Für LVEF verringerten sich die Werte, GCS- und GLS-Werte wurden weniger negativ und nahmen mathematisch zu.

Im Scheffé-Test zeigten sich für GCS höchstsignifikante Unterschiede zwischen allen Herzinsuffizienz-kategorien (*no HF*, *HFpEF*, *HFmrEF*, *HFrfEF* inklusive *gesunde Kontrollen*) untereinander ($p < 0,001$). Nur die Gruppen *HFpEF* und *no HF* unterschieden sich hinsichtlich GCS nicht signifikant ($p = 1,00$). Im Unterschied dazu konnten für GLS zwischen allen Gruppen höchstsignifikante Unterschiede eruiert werden (alle $p < 0,001$, außer bei *no HF* vs. *gesunde Kontrollen* $p = 0,006$). Ebenfalls wurden zwischen allen LVEF-Quartil-Gruppen untereinander höchstsignifikante Unterschiede sowohl für GCS als auch für GLS identifiziert (aufgrund einer besseren Übersichtlichkeit nicht tabellarisch dargestellt).

Table 2: Übersicht Baselinecharakteristika in den verschiedenen Herzinsuffizienz kategorien (Teil 1)

	no HF (n = 565)	HFpEF (n = 628)	HFmrEF (n = 241)	HFrEF (n = 368)	Kontr. (n = 60)	p-Wert¹
Alter (Jahre)	50,26 ± 15,56 ^{a b c d}	64,49 ± 13,55 ^{b d}	61,19 ± 15,04 ^d	62,49 ± 12,45 ^d	32,28 ± 8,23	< 0,0001
Geschlecht, männlich	375	359	164	292	30	-
BMI (kg/m²)	26,86 ± 5,32 ^{c d}	27,42 ± 5,37 ^d	27,20 ± 5,51 ^d	28,23 ± 5,22 ^d	23,59 ± 3,14	< 0,0001
NYHA-Klasse						
0	359	329	96	87	60	-
I	36	35	29	55	0	-
II	82	113	53	91	0	-
III	56	113	43	93	0	-
IV	32	38	20	42	0	-
CCS-Klasse						
0	327	398	157	246	60	-
I	34	16	6	12	0	-
II	55	40	27	25	0	-
III	33	40	12	30	0	-
IV	116	134	39	55	0	-
CV Risikofaktoren						
Arterielle Hypertonie	262	452	152	248	0	-
Diabetes mellitus	61	106	33	110	0	-
Dyslipidämie	213	341	124	177	0	-
Familiäre Disposition Herzerkrankung	200	221	85	122	0	-
Raucher/Ex-Raucher	111/174	107/236	61/83	119/119	0/0	-

Kategoriale Variablen werden als Anzahl der jeweiligen Gruppe, kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. BMI – Body-Maß-Index, NYHA – New York Heart Association, CCS – Canadian Cardiovascular Society, CV Risikofaktoren – kardiovaskuläre Risikofaktoren, Kontr – gesunde Kontrollen. ¹ ANOVA, ^{a-d} Scheffé-Test: alle p-Werte 0,05 oder kleiner ^a vs. HFpEF, ^b vs. HFmrEF, ^c vs. HFrEF, ^d vs. gesunde Kontrollen

Tabelle 3: Übersicht Baselinecharakteristika in den verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien (Teil 2)

	no HF (n= 565)	HFpEF (n = 628)	HFmrEF (n = 241)	HFrEF (n = 368)	Kontr. (n = 60)	p-Wert ¹
Komorbiditäten						
VHF	42	162	56	89	0	-
Zustand nach Myokardinfarkt	51	119	72	110	0	-
Koronare Bypass-OP	4	54	17	31	0	-
Interventionelle koronare Revaskularisation	85	153	82	105	0	-
Schlaganfall/TIA	24	68	21	27	0	-
pAVK	10	49	14	30	0	-
Medikamente						
ACE-Hemmer	110	183	85	125	0	-
Betablocker	166	382	145	241	0	-
Laborparameter						
eGFR (ml/min pro 1,73 m ²)	105,5 ± 28,70 ^{a b c}	87,58 ± 32,53	89,66 ± 32,94 ^c	82,19 ± 30,75	-	< 0,0001
Hkt (%)	43,34 ± 4,22 ^a	41,07 ± 5,42 ^{b c}	42,98 ± 4,89	43,20 ± 5,44	-	< 0,0001
Troponin T (ng/ml)	9,22 ± 21,23 ^c	48,53 ± 180,11 ^c	44,91 ± 202,12 ^c	153,63 ± 580,44	-	< 0,0001
NT-proBNP (pg/ml)	55,94 ± 32,44 ^{a b c}	787,99 ± 1824,34 ^c	1444,85 ± 4181,55 ^c	3250,44 ± 5520,17	-	< 0,0001
CRP (mg/dl)	0,27 ± 0,46	1,48 ± 17,38	0,67 ± 1,54	1,41 ± 4,89	-	0,2026 ns
HbA1c (%)	5,63 ± 0,28	5,72 ± 0,53	5,4 ± 0,45	5,99 ± 0,99	-	0,3252 ns

Kategoriale Variablen werden als Anzahl der jeweiligen Gruppe (abweichende Gesamtgruppenzahl für eGFR (n = 1789), Hkt (n = 1760), Troponin T (n = 1723), CRP (n = 1735), HbA1c - Hämoglobin A1c (n = 46)), kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. VHF – Vorhofflimmern, TIA – Transitorische Ischämische Attacke, pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit, ACE-Hemmer – Angiotensin Converting Enzym-Hemmer, Kontr – gesunde Kontrollen. ¹ ANOVA, ^{a-d} Scheffé Test: alle p-Werte 0,05 oder kleiner ^a vs. HFpEF, ^b vs. HFmrEF, ^c vs. HFrEF, ^d vs. gesunde Kontrollen.

Tabelle 4: Übersicht Baselinecharakteristika in den verschiedenen Herzinsuffizienz kategorien (Teil 3)

	no HF (n = 565)	HFpEF (n = 628)	HFmrEF (n = 241)	HFrEF (n = 368)	Kontr. (n = 60)	p-Wert ¹
Hauptdiagnosen MRT						
Normalbefund	287	205	0	0	0	-
CCS	143	226	0	0	0	-
Herzklappenerkrankung	2	3	0	0	0	-
ICM	1	12	106	181	0	-
DCM	10	8	101	134	0	-
HCM	6	28	3	1	0	-
Andere CM	0	5	5	14	0	-
Hypertensive Herzkrankheit	14	16	0	0	0	-
Speichererkrankung	0	4	1	3	0	-
PH/Rechtsherzinsuffizienz	5	6	3	0	0	-
Inflamm. Herzerkrankung	28	36	14	30	0	-
Akuter Myokardschaden	1	8	5	4	0	-
Andere	68	71	3	1	0	-

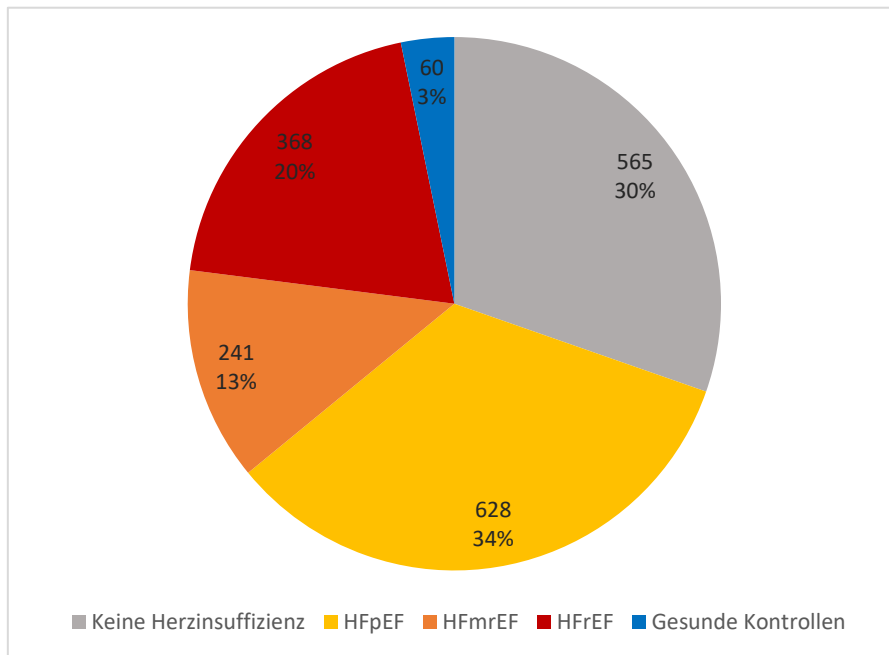
Kategoriale Variablen werden als Anzahl der jeweiligen Gruppe, kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, CCS – Chronisches Koronarsyndrom, ICM – Ischämische Kardiomyopathie, DCM – dilatative Kardiomyopathie, HCM – Hypertrophe Kardiomyopathie, CM – Kardiomyopathie, PH – Pulmonale Hypertonie, Inflamm. Herzerkrankung – Inflammatorische Herzerkrankung, Kontr. – gesunde Kontrollen. ¹ ANOVA, ^{a-d} Scheffé-Test: alle p-Werte 0,05 oder kleiner ^a vs. HFpEF, ^b vs. HFmrEF, ^c vs. HFrEF, ^d gesunde Kontrollen

Tabelle 5: CMR-Parameter in den verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien

	No HF	HFpEF	HFmrEF	HFrEF	Kontr.	p-Wert ¹
LV-EDVi (ml/m²)	78,78 ± 16,35 ^{b c}	76,02 ± 18,8 ^{b c}	92,28 ± 22,47 ^c	127,11 ± 39,95 ^d	85,5 ± 13,79	< 0,0001
LV-ESVi (ml/m²)	31,5 ± 9,41 ^{b c}	29,93 ± 11,01 ^{b c}	50,72 ± 13,5 ^{c d}	93,58 ± 35,78 ^d	31,7 ± 5,78	< 0,0001
LV-EF (%)	60,58 ± 6,59 ^{b c}	61,36 ± 7,66 ^{b c}	44,99 ± 2,89 ^{c d}	27,47 ± 7,71 ^d	62,85 ± 4,92	< 0,0001
LV-Masse	98,88 ± 29,66 ^{b c d}	103,27 ± 42,49 ^{b c d}	116,05 ± 41,9 ^{c d}	147,29 ± 49,14 ^d	73,98 ± 34,53	< 0,0001
LV-MI	48,74 ± 11,66 ^{b c d}	51,63 ± 18,48 ^{b c d}	57,56 ± 17,66 ^{c d}	71,38 ± 22,17 ^d	38,75 ± 16,36	< 0,0001
GCS (%)	-19,61 ± 3,4 ^{b c d}	-19,62 ± 3,93 ^{b c d}	-14,8 ± 3,01 ^{c d}	-8,73 ± 3,36 ^d	-22,1 ± 2,64	< 0,0001
GLS (%)	-18,79 ± 3,02 ^{a b c d}	-17,44 ± 3,68 ^{b c d}	-13,97 ± 3,41 ^{c d}	-8,8 ± 3,33 ^d	-20,52 ± 2,89	< 0,0001
T1 nativ (ms)	1106,57 ± 46,27 ^{a b c}	1132,04 ± 62,25 ^c	1139,2 ± 67,14 ^c	1167,88 ± 62,14 ^d	1122,05 ± 28,11	< 0,0001
ECV	0,24 ± 0,05	0,38 ± 2,89	0,28 ± 0,24	0,28 ± 0,09	-	0,5729
T2 (ms)	37,52 ± 2,63 ^{a b c}	38,84 ± 2,97 ^d	38,43 ± 3,4 ^d	38,44 ± 2,95 ^d	36,83 ± 2,26	< 0,0001
Anzahl LGE Segmente	0,8 ± 1,68 ^{a b c}	1,55 ± 2,52 ^{b c d}	2,57 ± 3,16 ^{c d}	4,13 ± 3,78 ^d	0 ± 0	< 0,0001
Infarktmasse (g)	2,12 ± 8,06 ^{a b c}	4,24 ± 8,63 ^{b c}	8,36 ± 13,01 ^c	14,7 ± 15,83	-	< 0,0001
Infarktmasse in % des globalen Myokards	1,47 ± 3,21 ^{a b c}	3,34 ± 5,8 ^{b c d}	6,26 ± 8,01 ^{c d}	9,23 ± 9,23 ^d	0 ± 0	< 0,0001

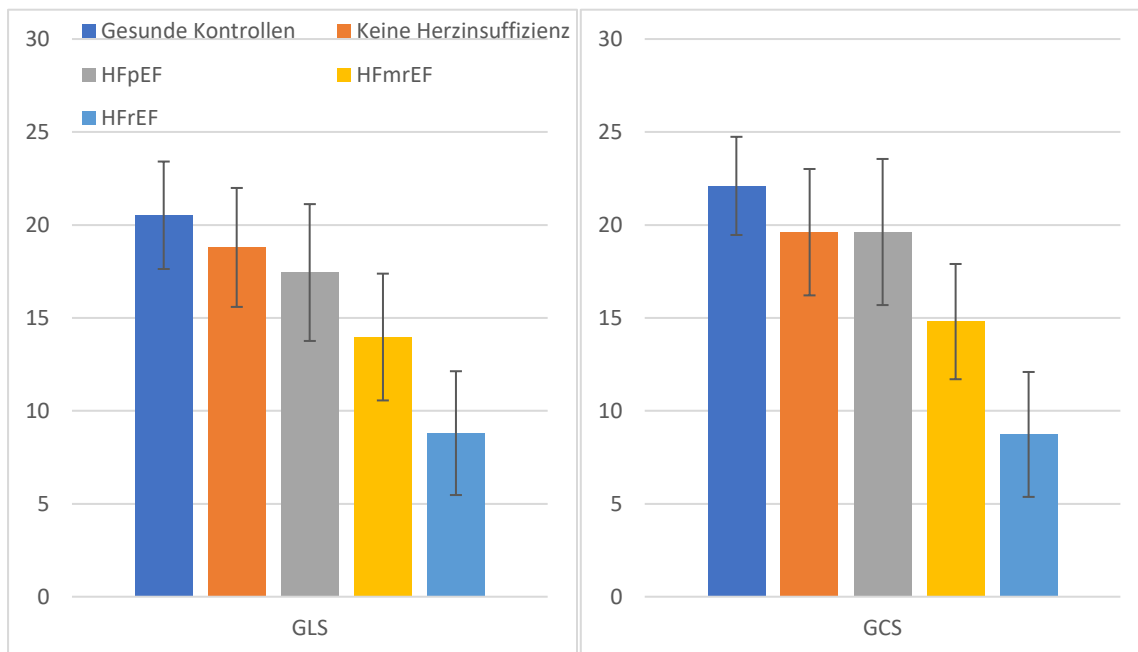
Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. (abweichende Gesamtgruppenzahl für T2 (n= 1849)), LV-EDVi – linksventrikulärer enddiastolischer Volumen-Index, LV-ESVi – linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LV-Masse – linksventrikuläre Masse, LV-MI – linksventrikulärer Massenindex, GCS – globaler zirkumferentieller Strain, GLS – globaler longitudinaler Strain, ECV – Extrazelluläre Volumenfraktion. Kontr. – gesunde Kontrollen. ¹ ANOVA, ^{a-d} Scheffé-Test: alle p-Werte 0,05 oder kleiner ^a vs. HFpEF, ^b vs. HFmrEF, ^c vs. HFrEF, ^d vs. gesunde Kontrollen.

Abbildung 8: Häufigkeit der Herzinsuffizienz-kategorien in der Gesamtkohorte



Verteilung der Gesamtkohorte nach Herzinsuffizienz-kategorien: Keine Herzinsuffizienz, HFpEF, HFmrEF, HFrEF und gesunde Kontrollen. Angaben in absoluten Zahlen und Prozentwerten (%).

Abbildung 9: Globale Strainparameter (GLS, GCS) – Mittelwerte entsprechend den verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien



Mittelwerte \pm Standardabweichung der globalen Strainparameter entsprechend den verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien: Keine Herzinsuffizienz, HFpEF, HFmrEF, HFrEF und gesunde Kontrollen. Zur besseren Übersicht sind die Mittelwerte als absolute Werte angegeben.

3.2 Regression von NT-proBNP auf globale Strainparameter bei Betrachtung verschiedener Herzinsuffizienz-kategorien und LVEF-Quartile

Bei der linearen Regressionsanalyse für die unabhängige Variable Strain (GLS und GCS) und die abhängige Variable NT-proBNP konnten sowohl für die Gesamtkohorte, die einzelnen LVEF-Quartile als auch für die Herzinsuffizienz-kategorien statistisch signifikante Zusammenhänge erfasst werden. Insgesamt lagen bei 1802 Studienteilnehmern Strain- und NT-proBNP-Daten vor.

Der GCS- bzw. der GLS-Wert hatte einen Einfluss auf die Höhe des NT-proBNP-Werts in der Gesamtkohorte. Es wurde ein signifikanter schwacher Zusammenhang zwischen NT-proBNP und GLS bzw. GCS eruiert (siehe Tabellen 6 und 8).

Verschiedene Herzinsuffizienz-kategorien

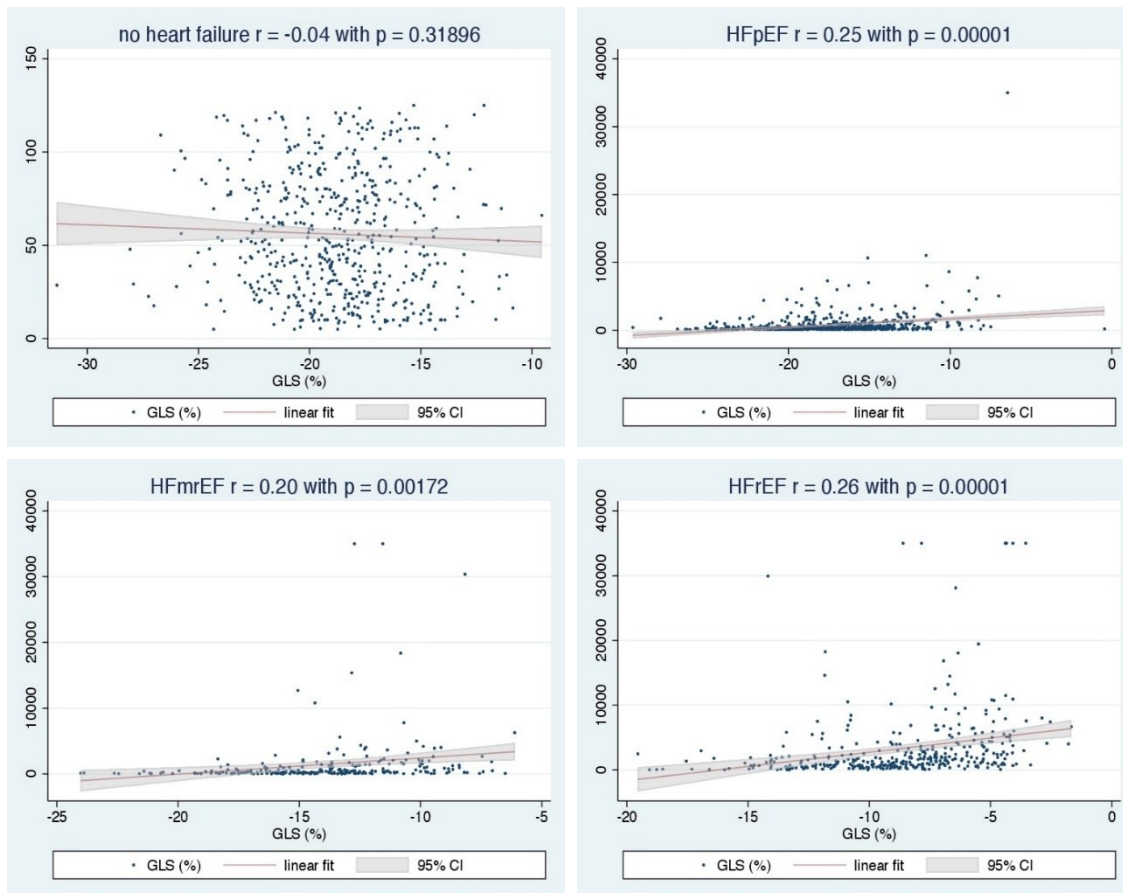
Die Ergebnisse der Regressionsanalyse von GCS bzw. GLS auf NT-proBNP bei verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien sind in Tabelle 6 aufgeführt. In den Gruppen *HFpEF* und *HFmrEF* konnte eine schwache Korrelation zwischen NT-proBNP und GCS erfasst werden. Bei GLS zeigte sich diesbezüglich eine schwache signifikante Korrelation über alle drei Herzinsuffizienzen (*HFpEF*, *HFmrEF*, *HFfrEF*) hinweg (siehe Regressionsgeraden, Abbildungen 10 und 11).

Tabelle 6: Regression von NT-proBNP auf Strainparameter (GLS, GCS) in der Gesamtkohorte und verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien

	Gesamt		no HF		HFpEF		HFmrEF		HFfrEF	
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
GLS	0,37	< 0,001	-0,04	0,319	0,25	< 0,001	0,20	0,002	0,26	< 0,001
GCS	0,33	< 0,001	-0,17	< 0,001	0,16	< 0,001	0,10	0,110	0,17	0,001

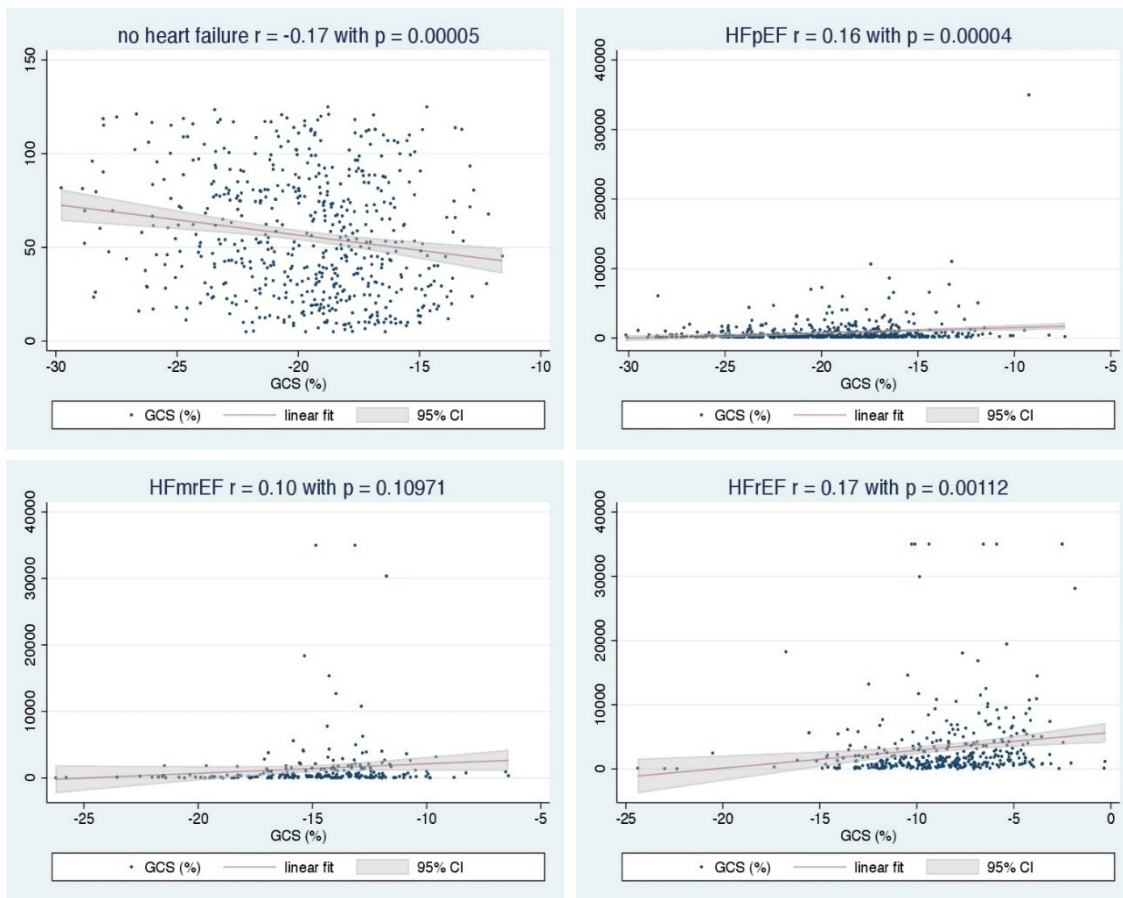
Ergebnisse der einfachen linearen Regressionsanalyse: Zusammenhang zwischen NT-proBNP und Strainparameter (GLS und GCS) in Gesamtkohorte und verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien: no Heartfailure, HFpEF, HFmrEF und HFfrEF. p = p-Werte für t-Test (Signifikanzniveau $p < 0,05$), β = Korrelationskoeffizient β .

Abbildung 10: Regressionsgeraden für Korrelation von NT-proBNP und GLS in verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien



Die Graphen zeigen die Regression von NT-proBNP auf GLS in verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien (no HF, HFpEF, HFmrEF, HFrEF). Signifikant schwache Korrelation zwischen NT-proBNP und GLS bei HFpEF, HFmrEF und HFrEF. Korrelationskoeffizient r , $p < 0,05$ signifikant. Graue Bereiche um Regressionsgeraden zeigen 95%-Konfidenzintervalle (CI) an.

Abbildung 11: Regressionsgeraden für Korrelation von NT-proBNP und GCS in verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien



Die Graphen zeigen die Regression von NT-proBNP auf GCS in verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien (no HF, HFpEF, HFmrEF, HFrEF). Signifikant schwache Korrelation zwischen NT-proBNP und GCS bei HFpEF, HFrEF und noHF. Korrelationskoeffizient r , $p < 0,05$ signifikant. Graue Bereiche um Regressionsgeraden zeigen 95%-Konfidenzintervalle (CI) an.

Unterschiedliche LVEF-Quartile

Die Aufteilung der Gesamtkohorte anhand von LVEF-Quartilen inklusive der jeweiligen Grenzwerte ist in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7: Aufteilung der Gesamtkohorte anhand LVEF-Quartilen

	Anzahl	Mean LVEF (%)	SD LVEF (%)
LVEF-Quartil			
1. 10–44 %	468	30,58	9,10
2. 45–56 %	517	51,66	3,33
3. 57–63 %	457	59,99	1,94
4. 64–83 %	420	69,16	4,83

Aufteilung der Gesamtkohorte anhand von LVEF-Quartilen, Angaben der LVEF je Quartil in Prozent (%), Mean LVEF = Mittelwert der LVEF, SD LVEF = Standardabweichung der LVEF.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse von NT-proBNP und GCS bzw. GLS in verschiedenen LVEF-Quartilen gehen aus Tabelle 8 hervor. In den *Quartilen 1, 2 und 4* konnten signifikante Korrelationen zwischen NT-proBNP und GCS nachgewiesen werden. Für NT-proBNP und GLS zeigten sich über alle *Quartile (1–4)* hinweg signifikante Zusammenhänge. Anhand der Interpretation der Korrelationskoeffizienten β entsprachen diese in allen LVEF-Quartilen und bei allen Strainparametern einer schwachen Korrelation ($\beta = 0,16–0,30$). [116] Die Korrelationskoeffizienten β fielen für GLS leicht höher aus als für GCS.

Tabelle 8: Regression von NT-proBNP auf Strainparameter (GLS, GCS) in der Gesamtkohorte und LVEF-Quartilen

	Gesamt		1. Quartil (10–44 %)		2. Quartil (45–56 %)		3. Quartil (57–63 %)		4. Quartil (64–83 %)	
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
GLS	0,37	< 0,001	0,29	< 0,001	0,25	< 0,001	0,27	< 0,001	0,30	< 0,001
GCS	0,33	< 0,001	0,21	< 0,001	0,17	< 0,001	0,09	0,051	0,16	0,001

Ergebnisse der einfachen linearen Regressionsanalyse: Zusammenhang zwischen NT-proBNP und Strainparameter (GLS und GCS) in Gesamtkohorte und LVEF-Quartilen. p = p-Werte für t-Test (Signifikanzniveau $p < 0,05$), β = Korrelationskoeffizient β .

3.3 Prognostische Daten: Regression von *primärem Endpunkt* auf globale Strainparameter bei Betrachtung verschiedener Herzinsuffizienz-kategorien und LVEF-Quartile

Von den insgesamt 1862 Studienteilnehmern hatten 1167 Personen zum Zeitpunkt der Datenauswertung ein Jahres-FU (mittlere FU-Zeit ca. 429,8 Tage) erhalten. Hierbei entsprachen 344 *no HF*, 427 *HFpEF*, 138 *HFmrEF*, 258 *HFrEF*. Bezüglich der LVEF-Quartile stellte sich die Verteilung wie folgt dar: 1. *Quartil*: 324, 2. *Quartil*: 294, 3. *Quartil*: 248, 4. *Quartil*: 301.

Der *primäre Endpunkt* der Studie (Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) trat bei 41 Studienteilnehmern ein. Die Hazard Ratios in Bezug auf die Gesamtkohorte und die einzelnen Herzinsuffizienz-kategorien bzw. LVEF-Quartile sind in den Tabellen 9–11 dargestellt.

In der Gesamtkohorte wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem *primären Endpunkt* und GLS, GCS, LVEF bzw. NT-proBNP identifiziert. Die Variable Alter bzw. Geschlecht korrelierte nicht mit dem *primären Endpunkt* (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Regression von primärem Endpunkt auf Strainparameter (GLS, GCS), LVEF, NT-proBNP, Alter, Geschlecht in der Gesamtkohorte

	Gesamtkohorte mit FU (n = 1167)				
	HR	95 % KI	p	Wald	p
GLS	1,15	1,09–1,22	< 0,001	22,96	< 0,001
GCS	1,12	1,06–1,17	< 0,001	18,74	< 0,001
LVEF	0,96	0,94–0,97	< 0,001	24,79	< 0,001
NT-proBNP	1,07*	1,03–1,10*	< 0,001	13,83	< 0,001
Alter	1,02	1,00–1,04	0,119	2,43	0,119
Geschlecht	0,63	0,31–1,29	0,204	1,61	0,204

Ergebnisse der univariate Cox-Regressionsanalyse: Regression zwischen primärem Endpunkt (Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) und Strainparameter (GLS, GCS), LVEF, NT-proBNP, Alter, Geschlecht in der Gesamtkohorte.

HR = Hazard Ratio; 95-%-Konfidenzintervall Hazard Ratio; p-Wert für z-Test (Signifikanzniveau $p < 0,05$); Wald = Wald-Wert, p-Wert für Wald-Test (Signifikanzniveau $p < 0,05$). * Werte pro 1000 unit change

Verschiedene Herzinsuffizienz-kategorien

Bezüglich der einzelnen Herzinsuffizienz-kategorien konnte nur GLS in der *HFpEF*-Gruppe als signifikanter Prädiktor des *primären Endpunktes* identifiziert werden. GCS war nicht signifikant (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Regression von primärem Endpunkt auf Strainparameter (GLS, GCS) in verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien

	no HF (n = 344, Endpunkt = 1)			HFpEF (n = 427, Endpunkt = 13)		
	p	HR	95 % KI	p	HR	95 % KI
GLS	0,332	0,75	0,41–1,35	0,028	1,16	1,02–1,33
GCS	0,148	0,50	0,20–1,28	0,169	1,10	0,96–1,27
	HFmrEF (n = 138, Endpunkt = 5)			HFfrEF (n = 258, Endpunkt = 22)		
	p	HR	95 % KI	p	HR	95 % KI
GLS	0,990	1,00	0,75–1,33	0,869	1,01	0,89–1,14
GCS	0,713	0,95	0,72–1,25	0,960	1,00	0,89–1,12

Ergebnisse der univariate Cox-Regressionsanalyse: Regression zwischen primärem Endpunkt (Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) und Strainparameter (GLS, GCS) in verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien: no Heartfailure, HFpEF, HFmrEF und HFfrEF.
p-Wert für z-Test (Signifikanzniveau $p < 0,05$); HR = Hazard Ratio; 95%-Konfidenzintervall Hazard Ratio.

Unterschiedliche LVEF-Quartile

In den einzelnen LVEF-Quartil-Gruppen wurde weder GLS noch GCS als signifikanter Prädiktor für den *primären Endpunkt* identifiziert. Lediglich im 2. und 3. *Quartil* konnte ein leichter Trend für einen Zusammenhang zwischen dem primären Endpunkt und GLS eruiert werden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Regression von primärem Endpunkt auf Strainparameter (GLS, GCS) in LVEF-Quartilen

	1. Quartil (n = 324, Endpunkt = 23)			2. Quartil (n = 294, Endpunkt = 10)		
	p	HR	95 % KI	p	HR	95 % KI
GLS	0,270	1,06	0,95–1,19	0,085	1,17	0,98–1,41
GCS	0,247	1,07	0,96–1,19	0,121	1,19	0,96–1,47
	3. Quartil (n = 248, Endpunkt = 2)			4. Quartil (n = 301, Endpunkt = 6)		
	p	HR	95 % KI	p	HR	95 % KI
GLS	0,061	1,54	0,98–2,42	0,212	1,13	0,93–1,35
GCS	0,257	1,27	0,84–1,90	0,539	0,92	0,72–1,19

Ergebnisse der univariate Cox-Regressionsanalyse: Regression zwischen primärem Endpunkt (Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) und Strainparameter (GLS, GCS) in LVEF-Quartilen.
p-Wert für z-Test (Signifikanzniveau $p < 0,05$); HR = Hazard Ratio; 95%-Konfidenzintervall Hazard Ratio.

4 Diskussion

Die vorliegende Studie hat untersucht, ob CMR-FT-abgeleitete Strainparameter unabhängig von der ESC-Herzinsuffizienz-kategorie und den LVEF-Quartilen den Dekompensationsgrad des Patienten, gemessen am NT-proBNP, widerspiegeln.

1. Es konnte gezeigt werden, dass signifikante Unterschiede bezüglich der globalen Strainparameter zwischen den einzelnen Herzinsuffizienz-kategorien bzw. LVEF-Quartilen bestanden. GLS zeigte gegenüber GCS auch zwischen den Gruppen *HFpEF* vs. *no HF* höchstsignifikante Unterschiede auf und scheint damit ein noch subtilerer Parameter der Myokarddysfunktionen zu sein als die LVEF allein. Für andere Parameter wie LVEF oder NT-proBNP konnten seltener signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen detektiert werden.
2. Zwischen NT-proBNP und GLS bzw. GCS konnten signifikante Korrelationen identifiziert werden. Der Zusammenhang zwischen NT-proBNP und GLS bestand in allen LVEF-Quartil-Gruppen und unabhängig von der ESC-Herzinsuffizienz-kategorie. Insbesondere GLS scheint damit unabhängig von der Höhe der LVEF gleichermaßen gut die kardiale Dysfunktion widerzuspiegeln.
3. Sowohl GLS als auch GCS waren signifikante Prädiktoren des *primären Endpunktes*. In der Subgruppenanalyse konnte nur in der *HFpEF*-Gruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem *primären Endpunkt* und GLS gezeigt werden.

4.1 Globaler Strain in verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien

In der vorliegenden Arbeit erwiesen sich GCS und GLS als geeignet, Herzfunktionseinschränkungen zu quantifizieren. Die Strainparameter zeigten sich mit Verringerung der LVEF hinsichtlich der Herzinsuffizienz-kategorien von *no HF*, *HFpEF*, *HFmrEF* bis *HFrEF* zunehmend eingeschränkt, vergleichbar mit bisherigen Studienergebnissen. [14] [54] [134] Ebenfalls unterschieden sich die Strain-Werte signifikant zwischen den einzelnen Herzinsuffizienz-kategorien (siehe Kapitel 3.1, Tabelle 5), zeigten dabei Übereinstimmungen mit vorherigen Studien [14] [134] und scheinen dementsprechend für eine differenzierte Beurteilung der Herzinsuffizienz nützlich zu sein.

Da bereits eine Einschränkung der Herzfunktion bei noch erhaltener LVEF vorliegen kann, [80] [138] ist die direkte Beurteilung der mechanischen Herzfunktion anhand der

Strainparameter als vorteilhaft gegenüber einer indirekten Funktionsbeurteilung mithilfe der LVEF anzusehen. [46] [83] Insbesondere der longitudinale Strain bestätigte sich anhand eingeschränkter Werte bei HFpEF im Vergleich zu Kontrollgruppen in bisherigen Studien als nützlicher Parameter. [26] [49] [65] [86] Des Weiteren konnten bspw. signifikante Unterschiede zwischen HFpEF-Patienten und Patienten mit nichtkardialer Dyspnoe für GLS eruiert werden. [106] Damit übereinstimmend zeigte GLS im Gegensatz zu GCS in der vorliegenden Arbeit signifikant verschiedene Werte zwischen der *HFpEF*- und der *no-HF*-Gruppe auf und ermöglichte damit eine Differenzierung dieser beiden Gruppen mit erhaltener LVEF.

Zudem konnten in der vorliegenden Arbeit sowohl für GLS als auch für GCS signifikante Unterschiede zwischen *gesunden Kontrollen* und Patienten ohne Herzinsuffizienz (*no HF*) mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren oder Komorbiditäten (z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Vorhofflimmern) erfasst werden (siehe Tabellen 2 und 3). Beide Gruppen unterschieden sich dabei nicht signifikant hinsichtlich der LVEF (siehe Tabelle 5). Da die Mehrheit der Patienten ohne Herzinsuffizienz (*no HF*) keinerlei Herzinsuffizienz- bzw. Myokardischämie-typische Symptome oder Beschwerden bei Belastung oder in Ruhe aufwies (NYHA 0 und I, CCS 0, siehe Tabelle 2), untermauert dies die Annahme bisheriger Studien, Strain könne subtile Myokarddysfunktionen auch bei asymptomatischen Patienten, wie z. B. Hypertonikern, unabhängig von der LVEF aufdecken. [73]

Bezüglich des zirkumferentiellen Strains finden sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse, inwieweit dieser zur Erkennung einer Dysfunktion bei erhaltener LVEF geeignet ist. In manchen Studien konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit erhaltener LVEF und gesunden Kontrollen hinsichtlich GCS eruiert werden, [67] [126] andere wiederum zeigten diesbezüglich signifikante Unterschiede auf. [23] [49] [65] Wie Kabbli et al. darstellen konnten, scheint bei HFpEF insbesondere der longitudinale Strain, bei HFrEF der longitudinale und der zirkumferentielle Strain eingeschränkt zu sein. [54] Wang et al. detektierten vergleichbare Ergebnisse: Bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz konnten signifikante Veränderungen für den longitudinalen und den radialen Strain, nicht aber für den zirkumferentiellen Strain bzw. den LV Twist wie bei einer systolischen Herzinsuffizienz eruiert werden. [146]

Die Möglichkeit einer frühen Identifizierung kardialer Deformationsänderungen mithilfe des longitudinalen Strains, z. B. im Rahmen einer HFpEF, lässt sich zudem anhand pathophysiologischer Veränderungen unterschiedlicher Myokardfasern erklären. Subendokardiale Myokardfasern sind zeitlich oft vor subepikardialer bzw. transmuraler Beteiligung in ihrer Integrität beeinträchtigt, [22] [121] da diese Fasern im Endstromgebiet der koronaren Blutversorgung liegen und einer hohen Druckbelastung ausgesetzt sind. [130] Sabbah et al. konnten aufzeigen, dass das Subendokardium im Verhältnis zur subepikardialen Ebene stärkeren Schwankungen (Verdickung bzw. Verkürzung) im Verlauf der Systole und Diastole unterliegt und mit 83 % einen größeren Anteil an der gesamten systolischen Veränderung der Wanddicke aufweist. [112] Dementsprechend werden aufgrund der enddiastolischen Druckbelastung bei einer diastolischen Herzinsuffizienz primär überwiegend subendokardiale Fasern geschädigt. [22] [152] Da der longitudinale Strain insbesondere durch die Funktionalität der subendokardialen Fasern beeinflusst wird, ist eine initiale Einschränkung des GLS plausibel. [22] [121]

Die Eignung von GLS zur Einschätzung der diastolischen Ventrikelfunktion konnte anhand eines starken Zusammenhangs zwischen vermindertem GLS und einer abnormalen LV Relaxation verdeutlicht werden. [49] Wang et al. stellten die Vermutung auf, dass die Dysfunktion subendokardialer Fasern durch subepikardiale Myokardfasern im Sinne von erhaltenem zirkumferentiellen Strain und LV Twist kompensiert wird und demnach die LVEF bei diastolischer Herzinsuffizienz erhalten bleibt. [121] [146] Bei einer Volumenbelastung, wie bspw. in Form einer DCM oder einer HFrEF, zeigten bisherige Ergebnisse, dass zudem die subepikardiale bzw. transmurale Myokardebene geschädigt wird. Neben GLS und GRS waren auch GCS und LV Torsion (LVT) vermindert. [22] [152]

Zusammenfassend liefert dies eine Erklärung, weshalb sich für GCS im Unterschied zu GLS keine signifikanten Unterschiede zwischen *HFpEF* bzw. erhaltener LVEF und *no-HF*-Gruppe in der vorliegenden Arbeit sowie überwiegend in anderen Studienergebnissen zeigten. [22] Insgesamt erscheint GLS sensitiver als GCS, um minimale Unterschiede in Bezug auf Deformationsänderungen zwischen HFpEF und Patienten ohne Herzinsuffizienz zu identifizieren.

Wichtig ist, dass das Zusammenspiel aus erhöhten kardialen Füllungsdrücken, [106] einer verringerten LV Compliance, [80] erhöhter Ruhespannung bzw. einer konzentrischen Hypertrophie [80] bei einer Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF ein reduziertes enddiastolisches Volumen, dementsprechend ein vermindertes SV und somit trotzdem eine systolische Dysfunktion bedingen kann. [80]

In der vorliegenden Arbeit lag bei *HFpEF* zwar ein geringerer Mittelwert für LV-EDVi im Vergleich zur Gruppe *gesunde Kontrollen* vor, dennoch war der Unterschied diesbezüglich nicht signifikant. Demgegenüber zeigte GLS bei *HFpEF* im Vergleich zu *gesunden Kontrollen* signifikant niedrigere Werte und erwies sich somit als hilfreich, um früh eine kardiale Dysfunktion identifizieren zu können (siehe Tabelle 5). Motoki et al. konnten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine signifikante Korrelation zwischen GLS und LV-EDVi bzw. LVEF detektieren. Ein geringer GLS war demnach sowohl mit schlechter diastolischer als auch systolischer LV Funktion assoziiert. [88] GLS scheint zur Detektion sowohl einer systolischen als auch einer diastolischen Dysfunktion geeignet.

4.2 Herzfunktionsquantifizierung mithilfe von globalem Strain

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen signifikanten Korrelationen zwischen dem etablierten Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP und GLS bzw. GCS (siehe Tabellen 6 und 8) in der Gesamtkohorte sowie in den einzelnen Gruppen mit unterschiedlich hoher LVEF bestärken den Nutzen der globalen Strainparameter.

Zum Vergleich: Einige STE- und CMR-FT-Studien detektierten bereits signifikante Korrelationen zwischen NT-proBNP bzw. BNP und Strain, insbesondere dem longitudinalem Strain. [26] [29] [40] [65] [81] [93] [98] [124] [125] Die Korrelationen zeigten sich dort oft etwas stärker ausgeprägt und entsprachen überwiegend einer moderaten Korrelation. Dabei konnten diesbezüglich bei Patienten mit Herzinsuffizienz, sowohl mit erhaltener als auch reduzierter LVEF, signifikante Ergebnisse eruiert werden. [26] [40] [65] [93] Auch bei Patienten mit HCM, [17] Niereninsuffizienz, [98] [125] Zustand nach ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) [81] oder gleichzeitigem Vorliegen von Diabetes mellitus und Hypertonie [29] wurden signifikante Korrelationen zwischen natriuretischen Peptiden Typ B und Strain erfasst.

Es ist anzumerken, dass für den zirkumferentiellen Strain bisher kaum Studienergebnisse bezüglich eines Zusammenhangs mit NT-proBNP bzw. BNP detektiert wurden bzw.

wenn, überwiegend keine signifikanten Korrelationen erhoben werden konnten. [17] [65] [98] Im Unterschied dazu zeigten in der vorliegenden Arbeit sowohl GLS als auch GCS eine signifikante Korrelation mit NT-proBNP in der Gesamtkohorte sowie in den Gruppen *LVEF-Quartil 1, 2, 4, HFpEF* und *HFrEF*. Für die Gruppen *LVEF-Quartil 3* und *HFmrEF* konnte zudem für GLS eine signifikante Korrelation mit NT-proBNP erfasst werden (siehe Tabellen 6 und 8). Des Weiteren entsprachen die β -Koeffizienten für GLS im Vergleich zu GCS über alle Gruppen hinweg minimal höheren Werten. Dementsprechend könnte sich in der vorliegenden Arbeit ebenfalls GLS im Vergleich zu GCS als nutzwertig gezeigt haben (vgl. siehe Kapitel 4.1). Aufgrund der unzureichenden Anzahl bisher durchgeführter vergleichbarer Untersuchungen hinsichtlich GCS sollte dies jedoch unter Vorbehalt bewertet werden.

Es ist bekannt, dass NT-proBNP bzw. BNP als wichtige Parameter in der Herzinsuffizienzdiagnostik etabliert sind [13] [84] [127] [141] und sich u. a. auch zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos bzw. des Eintretens schwerer kardialer Ereignisse eignen. [3] [97] [140] [153] Zwischen den Herzinsuffizienz kategorien (bzw. LVEF-Quartil-Gruppen) konnten hinsichtlich der NT-proBNP-Werte ebenfalls signifikante Unterschiede eruiert werden (siehe Tabelle 3, Kapitel 3.1). Auch wenn sich diese nur zwischen *HFpEF* und *HFrEF* bzw. *HFmrEF* und *HFrEF* signifikant unterschieden, nicht aber zwischen *HFpEF* und *HFmrEF*, ist aus bisherigen Studienergebnissen bekannt, dass NT-proBNP-Werte mit Abnahme der LVEF ansteigen. [41] [52] [63] [85] [114] Dies ist u. a. mit der positiven Korrelation zwischen BNP und enddiastolischer Wandspannung begründet. [2] [50] Die erhöhte Steifheit der Kardiomyozyten und Entwicklung einer konzentrischen Hypertrophie bei *HFpEF* kommt durch ein Zusammenspiel aus endothelialer Dysfunktion, oxidativem Stress, Inflammation und Ischämie zustande. [138] Es entsteht eine Zunahme der Wanddicke und Abnahme der Volumina des linken Ventrikels. Eine verringerte enddiastolische Wandspannung und dementsprechend verminderte NT-proBNP- bzw. BNP-Werte sind die Folge. [50] [79] Dementsprechend fallen NT-proBNP- bzw. BNP-Werte im Rahmen einer *HFpEF* vergleichsweise niedriger als im Rahmen einer *HFrEF* aus. [50] [79] Trotz bestehender Unterschiede der absoluten Werte konnten Salah et al. im Behandlungsverlauf eine ungefähr gleichstark ausgeprägte relative prozentuale Reduktion von NT-proBNP bei verschiedenen Herzinsuffizienz kategorien aufzeigen. [114]

Zusammenfassend spricht eine signifikante Korrelation von NT-proBNP mit GLS bzw. GCS für die Eignung von Strainparametern zur Herzinsuffizienzdiagnostik und scheint dementsprechend auch mit dem Dekompensationsgrad zu korrelieren. Der Zusammenhang zwischen Anstieg der natriuretischen Peptide Typ B und gleichzeitiger Verminderung der Strainparameter war über alle Gruppen hinweg in etwa gleich stark ausgeprägt. Sowohl die oben genannten Ergebnisse bisheriger Studien als auch der vorliegenden Arbeit bestärken Strain, insbesondere GLS, als nützlichen Parameter zur Herzfunktionsquantifizierung unabhängig von der LVEF bzw. Herzinsuffizienzklasse. Ein wesentlicher Vorteil dieser Arbeit ist die Betrachtung der Regressionsanalysen für NT-proBNP und Strainparameter im Vergleich verschiedener LVEF-Quartile bzw. Herzinsuffizienzklassen. Dies ermöglicht einen direkten Vergleich von Gruppen unterschiedlicher LVEF bei gleichen Studienbedingungen.

Es wird deutlich, dass GCS bzw. GLS trotz hoher bzw. erhaltener LVEF signifikant mit NT-proBNP als Marker der ventrikulären Wandspannung korrelieren und Strain so ein besonders sensibler Diagnoseparameter zu sein scheint. Dies erweckt den Eindruck/die Vermutung, dass Strain über alle Herzinsuffizienzgruppen hinweg gleich gut zur Identifizierung von Deformationsänderungen des Myokards bzw. zur Einschätzung der LV Funktion geeignet ist und damit Pathologien identifizieren könnte, welche dem klinischen Auge zunächst verborgen bleiben.

Sowohl aus pathophysiologischer Sicht als auch anhand von Studien, welche signifikante Korrelationen zwischen LVEF und NT-proBNP bzw. BNP [2] [48] [66] [143] sowie zwischen LVEF und Strainparametern eruierten, [28] [40] [47] [56] [65] wird deutlich, dass zwischen den Parametern Strain, LVEF und NT-proBNP durchaus wechselseitige Zusammenhänge bestehen. Diese scheinen jedoch je nach kardialer Dysfunktion bzw. Faserbeteiligung nicht immer gleich ausgeprägt zu sein. Beispielsweise konnten insbesondere bei Patientengruppen mit eingeschränkter LVEF im Vergleich zu gesunden Kontrollen bzw. Patienten mit erhaltener LVEF moderate bis starke Korrelationen zwischen natriuretischen Peptiden Typ B und LVEF eruiert werden. [48] [85] Auch der Zusammenhang zwischen LVEF und GLS sei laut Pedrizzetti et al. nicht immer gleich stark ausgeprägt, sondern abhängig von der Formänderung des Ventrikels während der Kontraktion. Ergänzend zur LVEF könnten mithilfe des GLS zusätzliche Informationen bezüglich der systolischen Funktion gewonnen werden. [100] Die Tatsache, dass sich bei eingeschränkter LVEF neben GLS auch für GCS verminderte Werte zeigten, [121] [146]

deckt sich mit einer von Eitel et al. erhobenen stärkeren Korrelation zwischen GCS und LVEF im Vergleich zu GLS und LVEF bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und PCI. Die Infarktgröße (% LV) korrelierte dabei mit GCS stärker ($r = 0,50$, $p < 0,01$) als mit GLS ($r = 0,38$, $p < 0,01$). [28]

Neben NT-proBNP bzw. BNP ist auch die LVEF ein relevanter Parameter in der Herzinsuffizienzdiagnostik [33] [70] [84] und zur Risikostratifizierung bezüglich Gesamtmortalität, kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung geeignet. [5] [62] [147]

Trotzdem bestehen für beide Parameter, NT-proBNP bzw. BNP und LVEF, Limitationen. Neben der Tatsache, dass LVEF-Werte $\geq 50\%$ keinen diagnostischen Nutzen hinsichtlich HFpEF erbringen, können mithilfe der LVEF nur indirekte Informationen bezüglich der mechanischen Herzfunktion detektiert werden. [46] [83] Studien zeigen, dass sich LVEF-Werte $\geq 45\%$ nicht zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Herzinsuffizienz eignen. [24] [128] Die diagnostische Überlegenheit von Strain gegenüber der LVEF wurde bereits anhand einiger Studien belegt. Dabei konnten signifikante Einschränkungen von Strain trotz erhaltener LVEF sowohl bei Herzinsuffizienzpatienten [26] [40] [49] [54] [65] als auch bei Erkrankungen wie z. B. hypertropher Kardiomyopathie, [17] chronischer Nierenerkrankung, [125] Diabetes mellitus oder Hypertonie [29] identifiziert werden. Beispielsweise zeigten He et al. signifikante Einschränkungen des GLS und GCS bei Patienten mit HFpEF und Hypertonie auf. Die Gruppen unterschieden sich dabei nicht signifikant hinsichtlich der LVEF. Bei ausschließlichem Vorliegen einer Hypertonie war nur GLS verringert. [40] Ein weiterer Vorteil gegenüber der LVEF konnte von Karlsen et al. eruiert werden. Hier waren mittels STE erhobene GLS-Werte in ihrer Reproduzierbarkeit gegenüber der LVEF, unabhängig vom Echokardiographietrainingsstand, überlegen. [59]

Die Bestimmung natriuretischer Peptide ermöglicht ebenfalls keine Aussage hinsichtlich der Ätiologie einer Herzinsuffizienz, eine ergänzende bildgebende Diagnostik wird empfohlen. [76] [89] Sämtliche beeinflussenden Faktoren wie Alter, Geschlecht, VHF, Diabetes, renale Dysfunktion, Adipositas, BMI, LVEF, Medikamenteneinnahme können die Höhe der NT-proBNP- bzw. BNP-Werte beeinflussen (siehe Kapitel 1.2.1). [20] [68] [75] [77] [90] [91] [107] [133] [153] Obgleich des hohen negativen prädiktiven Wertes [44] [108] [151] kann bspw. eine Adipositas zu falsch niedrigen Werten und damit zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz trotz bestehender Erkrankung führen. [43]

Beispielsweise waren NT-proBNP-Werte bei Brouwers et al. nicht zur Vorhersage einer neu aufgetretenen HFpEF geeignet. Im Gegensatz dazu erwies sich NT-proBNP als signifikanter Prädiktor für eine neu aufgetretene HFrEF. [13] Bei Kitada et al. ergaben sich BNP-Werte als unabhängiger Vorhersagewert kardialer Ereignisse für die HFrEF-Gruppe (LVEF \leq 40 %) und für die HFrlEF-Gruppe (HF mit relatively low LVEF: LVEF 40–60 %), nicht aber für die HFrhEF-Gruppe (HF mit relatively high LVEF: LVEF \geq 60 %). Die Gruppen HFrlEF und HFrhEF unterschieden sich hinsichtlich der BNP-Werte nicht signifikant. [61] Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen für NT-proBNP aus der vorliegenden Arbeit, welche sich nicht signifikant zwischen HFpEF und HFmrEF unterschieden (siehe Tabelle 3) und damit eine weniger differenzierte Diagnostik im Vergleich zu Strain boten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich CMR-FT abgeleitete Strainparameter zur Herzfunktionsquantifizierung in verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien bzw. bei unterschiedlich hoher LVEF eignen – auch und gerade bei Patienten, die visuell eine normale EF haben. Neben der Möglichkeit, bei stark reduzierter LVEF kardiale Dysfunktionen zu erfassen, bietet Strain – insbesondere GLS bei erhaltener bzw. geringgradig eingeschränkter LVEF – gegenüber der Bestimmung von LVEF und NT-proBNP in der kardialen Diagnostik einen Zugewinn und kann somit bei einem sehr breiten Patientenklientel angewendet werden.

4.3 Prognoseabschätzung anhand globalen Strains

In der vorliegenden Arbeit erwies sich Strain als signifikanter Parameter zur Risikostratifizierung in der Gesamtkohorte. Sowohl GLS als auch GCS korrelierten signifikant mit dem Eintreten des *primären Endpunktes* (Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) und stellten diesbezüglich starke Prädiktoren dar (siehe Tabelle 9).

Bei Betrachtung der Herzinsuffizienz-kategorien bzw. LVEF-Quartile konnte lediglich in der HFpEF-Gruppe eine signifikante Korrelation zwischen *primärem Endpunkt* und GLS eruiert werden (siehe Tabellen 10 und 11). Hier hatten wir erwartet, dass der Effekt gruppenunabhängig sein müsste. Die wahrscheinlichste Erklärung für das Nichterfüllen dieser Hypothese ist die geringe Größe der Subgruppen mit relativ geringer Ereignisrate. Dies erscheint die plausibelste Erklärung, da der Zusammenhang zwischen schweren kardiovaskulären Ereignissen und Strain bzw. die Eignung von Strain zur

Prognoseabschätzung bereits in einigen Studien untersucht und bestätigt worden ist. Insbesondere bei Herzinsuffizienzpatienten erwies sich Strain als nützlicher und starker Prognoseparameter. [19] [88] [93] [115] [120]

In einer Metaanalyse von Morris et al. zeigten vier von neun Studien, darunter zwei Multicenterstudien mit hoher Ereigniszahl, dass GLS in Zusammenhang mit einem schlechten kardiovaskulären Outcome bei HFpEF steht. In den anderen fünf Studien lag diesbezüglich kein signifikanter Nutzen vor. [86] Weitere Studien konnten jedoch die Eignung des longitudinalen Strains zur Risikostratifizierung bei HFpEF belegen. [56] [124] Dies stimmt mit der signifikanten Korrelation zwischen *primärem Endpunkt* und GLS bei *HFpEF* in der vorliegenden Arbeit überein (siehe Tabelle 10).

Ebenfalls konnten signifikante Ergebnisse bezüglich der Risikostratifizierung bei Krankheitsbildern wie DCM, [15] [96] hypertrophe Kardiomyopathie, [126] Zustand nach Myokardinfarkt [28] [39] [81] oder Zustand nach akuter Myokarditis [78] ermittelt werden. Dabei wurde der longitudinale Strain bisher am häufigsten analysiert. Strain erwies sich als geeigneter Parameter zur Vorhersage schwerer kardiovaskulärer Ereignisse wie kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Re-Infarkt, Auftreten von Herzrhythmusstörungen, Schockabgabe eines implantierten Kardioverter-Defibrillators (ICD), überlebtem Herztod, Herztransplantation und Gesamtmortalität bei verschiedenen Erkrankungen. [15] [28] [39] [55] [93] [96] [111] [120]

Vereinzelt wurden signifikante Zusammenhänge zwischen zirkumferentiellem Strain und Auftreten von schweren Ereignissen in bisherigen Studien eruiert. Diese fielen jedoch in multivariablen Analysen meist nicht signifikant aus bzw. zeigte sich der zirkumferentielle Strain gegenüber dem longitudinalen Strain bzw. der LVEF hinsichtlich seiner Vorhersagekraft nicht überlegen. [15] [96] [115] [120]

Teilweise ergaben sich auch widersprüchliche Ergebnisse: Bei Motoki et al. erwies sich in einer Untersuchung von Herzinsuffizienzpatienten GLS als signifikanter Risikoparameter für schwere kardiale Ereignisse bei ischämischer und nicht-ischämischer Ätiologie, verminderte GCS-Werte standen nur in Verbindung mit Ereignissen bei nichtischämischer Ätiologie der Herzinsuffizienz. [88] Dahingegen identifizierten Cho et al. in einer Analyse von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz GCS als unabhängigen Prognoseparameter für kardiovaskulären Tod/Hospitalisierung

aufgrund von Herzinsuffizienz sowohl bei ischämischer als auch nichtischämischer Herzinsuffizienz. GLS war im Unterschied zu GCS nur bei ischämischer Herzinsuffizienz nützlich. [19] Von Yang et al. wurden bei Patienten mit klinisch indiziertem MRT für alle drei globalen Strainparameter (GLS, GCS, GRS) sowie für LVEF signifikante Unterschiede zwischen Gruppen mit bzw. ohne schwere kardiale Ereignisse erfasst. [147]

Zum Vergleich: Andere Studien identifizierten ebenfalls signifikante Zusammenhänge zwischen NT-proBNP bzw. BNP und dem Auftreten von schweren kardialen Ereignissen. Allerdings fielen diese in multivariaten Analysen nicht signifikant aus oder Strain erwies sich als stärkerer Prädiktor für schwere kardiale Events. [15] [81] [93] [96] So zeigten sich bei Magdy et al. STE-abgeleiteter GLS und NT-proBNP als Vorhersagewerte für das Outcome bei STEMI mit perkutaner koronarer Intervention (PCI). Allerdings hatte GLS mit 91,67 % eine bessere Spezifität als NT-proBNP mit 75 %. GLS war in der multivariaten Analyse der signifikanteste Parameter zur Risikostratifizierung. [81] Zudem ist zu beachten, dass NT-proBNP-Werte im Rahmen einer Herzinsuffizienztherapie, z. B. bei Einnahme von Sacubitril bzw. Valsartan [91] [153] oder Diuretika, beeinflusst werden können. [27] [32] [53]

Auch die LVEF wurde zwar oft in univariaten Analysen als signifikanter Vorhersagewert identifiziert, war bei multivariater Analyse jedoch häufig nicht signifikant. Insbesondere der longitudinale Strain war der LVEF bezüglich der Vorhersagekraft überlegen. [111] [120] So konnten Kammerlander et al. für Herzinsuffizienzpatienten mit erhaltener LVEF ein signifikant erhöhtes Risiko für die primären Endpunkte der Studie, kardiovaskulärer Tod und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung, bei eingeschränktem GLS eruieren. Auch in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse blieb GLS unter Berücksichtigung von Parametern wie Alter und NT-proBNP signifikant. LVEF hatte hingegen keinen Einfluss auf das eventfreie Überleben. [56] In einer weiteren Metaanalyse mit insgesamt 5721 Patienten von Kalam et al. wurde GLS als unabhängiger starker Vorhersagewert für Gesamtmortalität identifiziert und war dabei der LVEF überlegen. [55] Auch bei Patientengruppen mit eingeschränkter LVEF zeigte sich die LVEF meist gegenüber Strain als Prognoseparameter unterlegen. [93] [96] Bei Sengeløv et al. erwies sich die LVEF trotz ihrer Einschränkung bei Herzinsuffizienzpatienten nur in der univariaten Analyse als signifikanter Prognosefaktor, Strainparameter waren ihr diesbezüglich überlegen. Die LVEF verbesserte das Prognosemodell nicht, wenn GLS bereits zuvor bestimmt worden war. [120]

Auch wenn sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Korrelation zwischen *primärem Endpunkt* und Strain in der Gruppe *no HF* zeigte, konnte Strain in anderen Studien bereits bei Patienten ohne Herzinsuffizienz als relevanter Vorhersagewert für kardiale Ereignisse identifiziert werden. So zeigten Saito et al. GLS als geeigneten Parameter zur Risikostratifizierung bei asymptomatischen Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung und erhaltener LVEF. [113] Auch Sardana et al. eruierten einen signifikanten Zusammenhang zwischen GLS, GCS bzw. GRS und dem Eintreten von Krankenhausaufenthalt oder Tod sowohl bei Patienten mit als auch ohne Herzinsuffizienz unabhängig von der LVEF. Der Peak-longitudinale-Strain erfasste das Risiko für die Ereignisse über alle (Strain-)Tertile hinweg. Dagegen konnten diese Ereignisse nur im niedrigsten LVEF-Tertil (LVEF < 50 %) mithilfe der LVEF vorhergesagt werden. Hinsichtlich der Risikostratifizierung war GLS der LVEF überlegen. [115]

Eine mögliche Erklärung dafür, dass in der vorliegenden Arbeit wenig signifikante Ergebnisse bezüglich einer Korrelation zwischen *primärem Endpunkt* und GLS bzw. GCS in den verschiedenen Gruppen eruiert werden konnten, könnte die geringe Anzahl an Ereignissen (Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) sein. Insgesamt trat bei 41 Patienten der *primäre Endpunkt* innerhalb einer mittleren FU-Zeit von 429,8 Tagen (ca. 1,2 Jahre) auf. Dementsprechend lag bei ca. 3,51 % der insgesamt 1167 untersuchten Patienten ein Ereignis vor.

In einigen bisherigen Studien ereigneten sich oft bei ca. 20–40 % der Gesamtpopulation schwere kardiale Ereignisse, zudem waren die FU-Zeiträume mit überwiegend mindestens 2–3 Jahren deutlich länger. [15] [19] [39] [56] [115] [124] Patienten könnten vermutlich erst zu einem späteren FU-Zeitpunkt schwere kardiale Ereignisse im Sinne des *primären Endpunktes* (Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) aufweisen.

Studien belegten, dass mit zunehmender Anzahl vorangegangener Hospitalisierungen die Mortalität bei Herzinsuffizienz erhöht ist. [57] [123] Demgegenüber stehen Studien, welche ebenfalls Patientenkohorten mit klinisch indiziertem MRT untersuchten und geringere Ereignisraten von ca. 10 % aufzeigten. [111] [147] Dennoch konnten hier signifikante Ergebnisse für Strain als Vorhersagewert identifiziert werden. So erwies sich bspw. bei Romano et al. GLS als starker unabhängiger Vorhersagewert für Mortalität bei Patienten mit erhaltener LVEF. [111]

Insgesamt konnten wir in der vorliegenden Arbeit nicht zeigen, dass der prognostische Wert der Strainanalyse unabhängig von der Herzinsuffizienz-kategorie oder der LVEF ist, obwohl der Zusammenhang in der Gesamtkohorte nachweisbar war. Dies ist sicherlich der insgesamt niedrigen Ereignisrate der Gesamtkohorte geschuldet, sodass die Subgruppenanalyse nicht aussagekräftig genug war.

Die niedrige Ereignisrate spiegelt das unselektierte, alle Patienten enthaltende Register mit sehr vielen relativ gesunden Patienten wider. Dedizierte Register zu einzelnen Kardiomyopathien aus denen z. B. einige der zitierten Arbeiten abgeleitet wurden, können die Zusammenhänge einfacher ableiten.

4.4 Limitationen

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der untersuchten Gesamtkohorte (primärer Endpunkt: Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz), 41 von 1167 Patienten, ist die Aussagekraft bezüglich der Korrelation zwischen primärem Endpunkt und Strainparameter möglicherweise abgeschwächt und die Ergebnisse diesbezüglich nur eingeschränkt verwertbar. Auch die hohe Anzahl von Patienten ohne bestehende Herzinsuffizienz (*no HF*, $n = 344$) bzw. mit erhaltener LVEF (*LVEF-Quartil 3 und 4*, mindestens LVEF von 57 %, $n = 549$) in der FU-Gruppe deutet auf ein weniger schwerkrankes Patientenkollektiv hin. Bereits im 2. *LVEF-Quartil* waren Patienten mit einer LVEF > 50 % enthalten (siehe Tabelle 7). Zudem könnte der im Vergleich zu anderen Studien kurze FU-Zeitraum von durchschnittlich 429,8 Tagen (siehe Kapitel 4.3) dazu geführt haben, dass bei Patienten mit geringerer Myokardschädigung bis dato keine schweren kardialen Ereignisse aufgetreten sind, diese sich aber in Zukunft durchaus noch ereignen könnten.

Dennoch ist die eher weniger schwerkrank erscheinende Gesamtkohorte aufgrund ihrer Größe und des Bestehens verschiedener Komorbiditäten mit einer guten Anwendbarkeit im klinischen Alltag und damit einer erhöhten externen Validität verbunden.

So zeigten sich bezüglich Alter, Geschlecht, kardiovaskulärer Risikofaktoren, Komorbiditäten und der MRT-Hauptdiagnosen teilweise typische schwerpunkthafte Verteilungen je nach Herzinsuffizienz-kategorie (siehe Kapitel 3.1, Tabellen 2–4). Wie in einigen Studien erfasst, wurde in der vorliegenden Arbeit in der *HFpEF*-Gruppe der höchste Altersmittelwert und verhältnismäßig höchste Frauenanteil eruiert (siehe Tabelle 2). [9] [18] [58] Der Anteil von Patienten mit arterieller Hypertonie war in der

HFpEF- Gruppe am größten (71,97 %) (siehe Tabelle 2), dies steht ebenfalls in Einklang mit bisherigen Ergebnissen. [9] [58] Die Gruppen *HFmrEF* und *HFrEF* beinhalteten im Verhältnis mehr Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt bzw. interventioneller koronarer Revaskularisation. Ebenfalls lag bei diesen Gruppen eine höhere Anzahl an ICM-Diagnosen im Rahmen des MRTs vor (siehe Tabellen 3 und 4). Dies stimmt mit bisherigen Studienergebnissen, welche das Überwiegen von ischämischen Herzerkrankungen bei *HFrEF* und *HFmrEF* aufzeigten, überein. [9] [58] [139] Es ist anzufügen, dass die Gruppen nicht explizit auf signifikante Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren, Komorbiditäten, MRT-Hauptdiagnosen bzw. Symptomen (NYHA/CCS) getestet, sondern nur die absoluten Zahlen erfasst wurden.

Beim Vergleich der vorliegenden Arbeit mit anderen Studien sollten die Auswirkungen oben genannter Faktoren aufgrund von Unterschieden zwischen den jeweiligen Patientenkohorten wie bspw. hinsichtlich Komorbiditäten, Alter, Geschlecht, Medikamenteneinnahme berücksichtigt werden. Beispielsweise konnten Andre et al. alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede bei Gesunden hinsichtlich der CMR-FT erhobenen Strainparametern eruieren. [4]

Auch aufgrund Anwendung verschiedener Strainanalysemethoden kann die Vergleichbarkeit zwischen den Studien eingeschränkt sein. So wurden Unterschiede zwischen STE- und CMR-FT-erhobenen Strainparametern eruiert. [69] Hinsichtlich der Reproduzierbarkeit sei GLS bei STE und GCS bei FT laut Claus et al. am besten geeignet. [22] Demgegenüber steht, dass starke Korrelationen zwischen CMR-FT- und STE-erhobenen Strain-Werten ermittelt wurden. [95] In einer Metaanalyse von Vo et al. zeigten sich für longitudinalen und zirkumferentiellen Strain ähnliche Werte beim Vergleich von CMR-FT und STE. [144]

4.5 Ausblick

Zusammenfassend lässt sich darstellen: Mithilfe der Strainparameter GLS und GCS können signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien erfasst werden, die Einschränkung der Parameter steigt mit Abnahme der LVEF. Auch bei asymptomatischen Patienten ohne Herzinsuffizienz mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten scheint die Strainanalyse einen Zugewinn zu bringen. Insbesondere GLS eignet sich gleichermaßen gut zur Erkennung von myokardialen Funktionseinschränkungen bei erhaltener und reduzierter LVEF bzw. bei unterschiedlichen Herzinsuffizienz-kategorien. Darüber hinaus bieten Strainparameter die Möglichkeit einer Prognoseabschätzung hinsichtlich des Auftretens von schweren kardialen Ereignissen. Dabei erwies sich insbesondere der longitudinale Strain bei HFpEF-Patienten als signifikanter Vorhersagewert für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

Mithilfe von Strain können myokardiale Dysfunktionen direkt identifiziert werden, [22] [64] [121] unabhängig davon, welche Werte durch indirekte Parameter wie LVEF oder NT-proBNP erhoben werden. Trotz unterschiedlich hoher LVEF bzw. verschiedener Herzinsuffizienz-kategorien zeigte sich Strain als sensitives Diagnostikum und kann damit bei einem sehr breiten Patientenklientel angewendet werden. Aufgrund der schnellen und unkomplizierten Durchführung, [1] [95] [99] der geringen Invasivität [45] und der guten Reproduzierbarkeit [28] bietet eine FT-Strainanalyse zudem einige Vorteile, daher sollte ihr eine größere Bedeutung in der kardialen Diagnostik zugestanden werden.

Besonders bei Patienten mit erhaltener LVEF bzw. HFpEF wird der Zugewinn der Methode deutlich. Da eine hohe Dunkelziffer an HFpEF erkrankten Patienten existiert, [139] die Prävalenz und Mortalität bei HFpEF/HFmrEF im Vergleich zu HFfrEF ebenfalls hoch ist [9] [18] [58] [63] [122] und die Mortalität mit zunehmender Anzahl vorhergehender Hospitalisierungen ansteigt, [57] [123] ist ein frühzeitiges Identifizieren dieser Herzinsuffizienz-kategorie essentiell. Mit der Entwicklung spezieller Scoring-Systeme für HFpEF, wie H₂FPEF-Score oder HFA-PEFF-Algorithmus (welcher u. a. den longitudinalen Strain als Parameter enthält), wurde bereits versucht, die Diagnostik zielführender zu gestalten. [101] [106] Unter Verwendung des sensitiven Parameters Strains könnte ein früherer Therapiebeginn erfolgen und zusammen mit möglichen Verlaufskontrollen dazu beitragen, ggf. schwere kardiale Ereignisse zu verhindern.

Um die Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen, sollten weitere Studien durchgeführt werden. Zudem bedarf es eines Ausbaus von Therapieoptionen bzw. differenzierter Empfehlungen je nach kardialer Dysfunktion, um die zusätzlich gewonnenen Informationen sinnvoll anwenden zu können. Viele Studien, die den Nutzen medikamentöser Therapien bei HFpEF untersuchten, konnten oft keine signifikante Verbesserung im Outcome verzeichnen. [102] [129] [149] Dennoch gibt es auch erfolgversprechende Ergebnisse, wie bspw. die Anwendung von Natrium-Glukose-Transporter-2-(SGLT2-)Inhibitoren bei Patienten mit erhaltener LVEF > 40 %, [6] die in der American-Heart-Association-(AHA-)/American-College-of-Cardiology-(ACC-)Leitlinie 2022 bei HFpEF empfohlen wird. [42]

Die Strainanalyse bietet also, unabhängig davon, wie stark die LVEF eingeschränkt ist, zusätzliche Informationen, um das Ausmaß der kardialen Limitation einzuschätzen und daraus ggf. Therapien abzuleiten. Dies wird insbesondere in der Gruppe der Patienten mit normaler LVEF deutlich.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: GLS und GCS sind subtile Parameter der LV Funktion, die bei verschiedenen myokardialen Erkrankungen schon eingeschränkt sein können, wenn die visuelle LVEF noch normal ist. Ebenso konnte gezeigt werden, dass sowohl GLS als auch GCS die Prognose der Patienten vorhersagt. NT-proBNP spiegelt sowohl bei Patienten mit erhaltener als auch mit reduzierter LVEF den Dekompensationsgrad wider; es konnte gezeigt werden, dass GLS und NT-proBNP miteinander korrelieren.

Fragestellung: Es sollte untersucht werden, ob die Korrelation von GLS/GCS und NT-proBNP unabhängig von der LVEF und/oder der ESC-Herzinsuffizienz-kategorie ist und ob die prognostische Vorhersagekraft von GLS und GCS unabhängig von der LVEF und der ESC-Herzinsuffizienz-kategorie ist.

Methoden: Mithilfe von CMR-FT (Tissue Tracking, Circle Cardiovascular Imaging, CVI⁴², Calgary, Canada) wurden SSPS-CINE-CMR-Sequenzen von 1802 Patienten und 60 gesunden Kontrollen retrospektiv analysiert. Dabei wurden Werte für den globalen longitudinalen und zirkumferentiellen Strain (GLS, GCS) erfasst. Die Gesamtkohorte wurde sowohl in Herzinsuffizienz-kategorien (*no HF*, *HFpEF*, *HFmrEF*, *HFrEF*) als auch anhand der LVEF in Quartil-Gruppen unterteilt. Zudem wurden NT-proBNP-Werte erhoben und ein FU (mittlere FU-Zeit: 429,8 Tage) zur Evaluation des primären Endpunktes (Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) durchgeführt.

Ergebnisse: Für GLS und GCS zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Herzinsuffizienz-kategorien und LVEF-Quartilen. Die Einschränkung der Strainparameter nahm mit Verminderung der LVEF zu. GLS korrelierte mit NT-proBNP über alle Gruppen unterschiedlicher LVEF bzw. Herzinsuffizienz-kategorie und ist damit geeignet, auch bei visuell unauffälliger LVEF eine Kontraktilitätseinschränkung zu zeigen. Eine Korrelation zwischen dem primären Endpunkt (Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) und Strain konnte in der Gesamtkohorte für GLS und GCS gezeigt werden, in den Subgruppen aber nur für GLS bei *HFpEF*-Patienten nachgewiesen werden.

Fazit/Ausblick: Mittels CMR-FT erhobene Strainparameter spiegeln den Grad der Dekompensation (NT-proBNP) unabhängig von der Herzinsuffizienz-kategorie und der LVEF wider. Um einen möglichen gruppenunabhängigen Effekt auf die Prognose zeigen zu können, bedarf es größerer Subgruppen der Gesamtkohorte mit höheren Ereignisraten.

6 Summary

Background: GLS and GCS are subtle parameters of left ventricular function that may already be impaired in various myocardial diseases, even when the visual LVEF (left ventricular ejection fraction) is still normal. It has also been shown that both GLS and GCS can predict the prognosis of patients. NT-proBNP reflects the degree of decompensation in patients with both preserved and reduced LVEF, and it has been shown that GLS and NT-proBNP correlate with each other.

Research Question: It should be investigated whether the correlation of GLS/GCS and NT-proBNP is independent of LVEF and/or the ESC heart failure category, and whether the prognostic predictive power of GLS and GCS is independent of LVEF and the ESC heart failure category.

Methods: Using CMR-FT (Tissue Tracking, Circle Cardiovascular Imaging, CVI ⁴², Calgary, Canada), SSFS CINE CMR sequences from 1802 patients and 60 healthy controls were retrospectively analyzed. Values for the global longitudinal and circumferential strain (GLS, GCS) were determined. The entire cohort was divided into heart failure categories (no HF, HFpEF, HFmrEF, HFrEF) and into quartile groups based on LVEF. In addition, NT-proBNP values were collected, and a follow-up (mean FU time: 429.8 days) was conducted to evaluate the primary endpoint (overall mortality and hospitalization due to heart failure).

Results: Significant differences in GLS and GCS were observed between heart failure categories and LVEF quartiles. The impairment of the strain parameters increased as LVEF decreased. GLS correlated with NT-proBNP across all groups with different LVEF levels and heart failure groups categories, making it suitable to detect contractility impairment even when LVEF appears normal visually. A correlation between the primary endpoint (overall mortality and hospitalization due to heart failure) and strain was demonstrated for GLS and GCS in the entire cohort, but in the subgroups, it was only shown for GLS in HFpEF patients.

Conclusion: Strain parameters measured by CMR-FT reflect the degree of decompensation (NT-proBNP) independently of the heart failure category and the LVEF. To demonstrate a possible group-independent effect on prognosis, larger subgroups of the overall cohort with higher event rates are required.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AHA	American Heart Association
ANOVA	Einfaktorielle Varianzanalyse (analysis of variance)
BioCVI-Register	Bio-Cardiovascular-Imaging-Register
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain-natriuretisches Peptid
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CM	Kardiomyopathie
CMR	kardiale Magnetresonanztomographie (Cardiac Magnetic Resonance)
CRP	C-Reaktives Protein
CV	Kardiovaskulär (cardiovascular)
CVI	Circle Cardiovascular Imaging
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
ECV	Extrazelluläre Volumenfraktion
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDVi	Enddiastolischer Volumenindex
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EORP	EURObservational Research Programme
ESC	European Society of Cardiology

ESVi	Endsystolischer Volumen-Index
ESV	Endsystolisches Volumen
FT	Feature Tracking
FU	Follow-up
GCS	Globaler zirkumferentieller Strain
eGFR	geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate
GLS	Globaler Longitudinaler Strain
GRS	Globaler Radialer Strain
HbA1c	Hämoglobin A1c
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Heart Failure
HFA	Heart Failure Association
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit gering reduzierter EF (Heart Failure with midly reduced EF)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (Heart Failure with preserved EF)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (Heart Failure with reduced EF)
Hkt	Hämatokrit
ICD	Implantierter Kardioverter Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAX	lange Achse (Long Axis Slice)
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	linksventrikulär

LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
LVT	Linksventrikuläre Torsion
MACE	schweres kardiales Ereignis (Major Adverse Cardiac Event)
MRT	Magnetresonanztomographie
noHF	keine Herzinsuffizienz (no Heart Failure)
NT-proBNP	N-terminale-pro-Brain natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronare Intervention
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROI	Region Of Interest
SAX	kurze Achse (Short Axis Slice)
SD	Standardabweichung
SGLT2	Sodium-Glukose-Transporter 2
SSFP	Steady-State Free Precession
STE	Speckle Tracking Echocardiography
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (ST-elevating-myocardial-infarction)
SV	Schlagvolumen
TAVI	Kathetergestützter Aortenklappenersatz (Transcatheter Aortic Valve Implantation)
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TE	Echozeit (Echo Time)

TR	Repetitionszeit (Time of Repetition)
TT	Tissue Tracking
VF	Kammerflimmern (Ventricular Fibrillation)
VHF	Vorhofflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Berechnung „Lagrangescher Strain“	10
Abbildung 2: Longitudinale, zirkumferentielle und radiale Myokardverformung	10
Abbildung 3: CVI-Markierung der endo- und epikardialen Grenzlinien in der Enddiastole	19
Abbildung 4: Tissue Tracking – Einzeichnen der endokardialen und epikardialen Grenzlinien sowie der Klappenebene/Herzspitze in den Langachsenschnitten	20
Abbildung 5: Prinzip des Tissue Trackings „Markierung und Verfolgung bestimmter Merkmale“	21
Abbildung 6: Linksventrikuläre 2D-Strainanalyse in LAX mit Mesh	22
Abbildung 7: Linksventrikuläre 2D-Strainanalyse in SAX mit Mesh	22
Abbildung 8: Häufigkeit der Herzinsuffizienz-kategorien in der Gesamtkohorte	31
Abbildung 9: Globale Strainparameter (GLS, GCS) – Mittelwerte entsprechend den verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien	31
Abbildung 10: Regressionsgeraden für Korrelation von NT-proBNP und GLS in verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien	33
Abbildung 11: Regressionsgeraden für Korrelation von NT-proBNP und GCS in verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien	34

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Natriuretische Peptide Typ B: Grenzwerte bei neu aufgetretener akuter Herzinsuffizienz	5
Tabelle 2: Übersicht Baselinecharakteristika in den verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien (Teil 1)	27
Tabelle 3: Übersicht Baselinecharakteristika in den verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien (Teil 2)	28
Tabelle 4: Übersicht Baselinecharakteristika in den verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien (Teil 3)	29
Tabelle 5: CMR-Parameter in den verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien	30
Tabelle 6: Regression von NT-proBNP auf Strainparameter (GLS, GCS) in der Gesamtkohorte und verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien	32
Tabelle 7: Aufteilung der Gesamtkohorte anhand LVEF-Quartilen	35
Tabelle 8: Regression von NT-proBNP auf Strainparameter (GLS, GCS) in der Gesamtkohorte und LVEF-Quartilen	35
Tabelle 9: Regression von primärem Endpunkt auf Strainparameter (GLS, GCS), LVEF, NT-proBNP, Alter, Geschlecht in der Gesamtkohorte	36
Tabelle 10: Regression von primärem Endpunkt auf Strainparameter (GLS, GCS) in verschiedenen Herzinsuffizienz-kategorien	37
Tabelle 11: Regression von primärem Endpunkt auf Strainparameter (GLS, GCS) in LVEF-Quartilen	37

10 Literatur

1. Almutairi HM, Boubertakh R, Miquel ME et al (2017) Myocardial deformation assessment using cardiovascular magnetic resonance-feature tracking technique. *The British journal of radiology* 90(1080): 20170072. doi: 10.1259/bjr.20170072
2. Alter P, Rupp H, Rominger MB et al (2007) Relation of B-type natriuretic peptide to left ventricular wall stress as assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with dilated cardiomyopathy. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 85(8): 790–799. doi: 10.1139/Y07-076
3. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T et al (2003) Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 107(9): 1278–1283. doi: 10.1161/01.cir.0000054164.99881.00
4. Andre F, Steen H, Matheis P et al (2015) Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 17(25): 1–14. doi: 10.1186/s12968-015-0123-3
5. Angaran P, Dorian P, Ha ACT et al (2020) Association of Left Ventricular Ejection Fraction with Mortality and Hospitalizations. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 33(7): 802-811.e6. doi: 10.1016/j.echo.2019.12.016
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al (2021) Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of Medicine* 385(16): 1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
7. Barison A, Aimo A, Todiere G et al (2022) Cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis and management of heart failure with preserved ejection fraction. *heart failure reviews* 27(1): 191–205. doi: 10.1007/s10741-020-09998-w
8. Bellenger N, Burgess M, Ray S et al (2000) Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? *European heart journal* 21(16): 1387–1396. doi: 10.1053/euhj.2000.2011
9. Berry C, Doughty RN, Granger C et al (2012) The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual

- patient data meta-analysis. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *European heart journal* 33(14): 1750–1757. doi: 10.1093/eurheartj/ehr254
10. Blessberger H, Hackl M. (2018) Strain-Echokardiographie // Strain Echocardiography. *Austrian Journal of Cardiology* 25(11-12): 343–348
 11. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM et al (2004) Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: The Rotterdam Study. *European heart journal* 25(18): 1614–1619. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.038
 12. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB et al (2004) Prevalence of Ventricular Diastolic Dysfunction in Asymptomatic, Normotensive Patients With Diabetes Mellitus. *The American journal of cardiology* 93(7): 870–875. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.12.026
 13. Brouwers FP, van Gilst WH, Damman K et al (2014) Clinical Risk Stratification Optimizes Value of Biomarkers to Predict New-Onset Heart Failure in a Community-Based Cohort. *Circulation: Heart failure* 7(5): 723–731. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001185
 14. Bshiebish HAH, Al-Musawi AH, Khudeir SA (2019) Role of global longitudinal strain in assessment of left ventricular systolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the Saudi Heart Association* 31(2): 100–105. doi: 10.1016/j.jsha.2018.12.002
 15. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S et al (2015) Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *European heart journal cardiovascular Imaging* 16(3): 307–315. doi: 10.1093/ehjci/jeu181
 16. Carr, JC (Carr, JC), Simonetti, O (Simonetti, O), Bundy, J (Bundy, J) et al (2001) Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology* 219(3): 828–834. doi: 10.1148/radiology.219.3.r01jn44828
 17. Cavus E, Muellerleile K, Schellert S et al (2021) CMR feature tracking strain patterns and their association with circulating cardiac biomarkers in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 110(11): 1757–1769. doi: 10.1007/s00392-021-01848-5

18. Ceia F, Fonseca C, Mota T et al (2002) Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European journal of heart failure* 4(4): 531–539. doi: 10.1016/S1388-9842(02)00034-X
19. Cho G-Y, Marwick TH, Kim H-S et al (2009) Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 54(7): 618–624. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.061
20. Chow SL, Maisel AS, Anand I et al (2017) Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 135(22): e1054-e1091. doi: 10.1161/CIR.0000000000000490
21. Chuanfen Liu, Victor A. Ferrari, Yuchi Han (2021) Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging and Heart Failure. *Current cardiology Reports* 23(4): 1–18. doi: 10.1007/s11886-021-01464-9
22. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G et al (2015) Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC. Cardiovascular imaging* 8(12): 1444–1460. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.001
23. Collins JD, Botelho M, Stark M et al (2015) Cardiac MR feature tracking identifies abnormal biventricular global strain values in biopsy-proven non-ischemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson* 17(S1): 1–2. doi: 10.1186/1532-429X-17-S1-Q8
24. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y et al (2003) The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 42(4): 736–742. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00789-7
25. Dabir D, Meyer D, Kuetting D et al (2018) Diagnostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Strain Analysis for Detection of Cardiac Sarcoidosis (Diagnostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Strain Analysis for Detection of Cardiac Sarcoidosis). *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 190(8): 712–721. doi: 10.1055/a-0598-5099
26. DeVore AD, McNulty S, Alenezi F et al (2017) Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *European journal of heart failure* 19(7): 893–900. doi: 10.1002/ejhf.754

27. Eid PS, Ibrahim DA, Zayan AH et al (2021) Comparative effects of furosemide and other diuretics in the treatment of heart failure: a systematic review and combined meta-analysis of randomized controlled trials. *heart failure reviews* 26(1): 127–136. doi: 10.1007/s10741-020-10003-7
28. Eitel I, Stiermaier T, Lange T et al (2018) Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction. *JACC. Cardiovascular imaging* 11(10): 1433–1444. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.034
29. Fahmy El-Noamany M, Abd ElRaouf Dawood A, Abdou Ibrahim Hamed W et al (2020) Assessment of Left Ventricular Functions in Hypertensive Diabetic Patients by Speckle Tracking Imaging: Correlation with Brain Natriuretic Peptide Levels. *CCR* 4(3): 131–145. doi: 10.11648/j.ccr.20200403.19
30. Flachskampf FA, Angermann CE, Baumgartner H et al (2011) *Praxis der Echokardiografie. 10. Linker Ventrikel: Morphologie, Funktion und pathologische Veränderungen 10.4 Funktion des linken Ventrikels, 3., überarbeitete Auflage.* Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart
31. Flachskampf FA, Angermann CE, Baumgartner H et al (2011) *Praxis der Echokardiografie. 4. Quantifizierung der Myokardfunktion 4.3 normale Myokardfunktion, 3., überarbeitete Auflage.* Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart
32. Fukui M, Tsujino T, Hirotani S et al (2017) Changes in brain natriuretic peptide in chronic heart failure patients treated with long-acting versus short-acting loop diuretics: J-MELODIC subanalysis. *Heart and vessels* 32(7): 865–871. doi: 10.1007/s00380-017-0945-z
33. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T et al (2017) Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging* 18(12): 1301–1310. doi: 10.1093/ehjci/jex244
34. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ et al (2003) N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *European heart journal* 24(19): 1735–1743. doi: 10.1016/j.ehj.2003.07.005
35. GBD 2017 Causes of Death Collaborators: Roth, Gregory A., Abate D, Abate KH et al (2018) Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes

- of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392(10159): 1736–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
36. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: James, Spencer L., Abate D, Abate KH et al (2018) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392(10159): 1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
 37. Grothues, Frank a, b, Smith GCa, Moon JCa et al (2002) 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. *The American journal of cardiology* 90(1): 29–34. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02381-0
 38. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA et al (2020) Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie* 14(5): 396–431. doi: 10.1007/s12181-020-00402-3
 39. Haugaa KH, Smedsrud MK, Steen T et al (2010) Mechanical dispersion assessed by myocardial strain in patients after myocardial infarction for risk prediction of ventricular arrhythmia. *JACC. Cardiovascular imaging* 3(3): 247–256. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.11.012
 40. He J, Sirajuddin A, Li S et al (2021) Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Hypertension Patients: A Myocardial MR Strain Study. *Journal of magnetic resonance imaging* 53(2): 527–539. doi: 10.1002/jmri.27313
 41. He K-L, Burkhoff D, Leng W-X et al (2009) Comparison of ventricular structure and function in Chinese patients with heart failure and ejection fractions 55% versus 40% to 55% versus <40%. *The American journal of cardiology* 103(6): 845–851. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.11.050
 42. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 145(18): e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063

43. Hellenkamp K, Haehling S von (2019) Bedeutung von Biomarkern bei akuter Herzinsuffizienz (The relevance of biomarkers in acute heart failure). *Der Internist* 60(6): 587–596. doi: 10.1007/s00108-019-0606-7
44. Hildebrandt P, Collinson PO (2008) Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *The American journal of cardiology* 101(3): 25–28. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.016
45. Hombach V, Kelle S, Gebker R et al (2015) Durchführung und Befundung der kardialen Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT). Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz-und Kreislaufforschung. *Kardiologie* 9(5): 337–347. doi: 10.1007/s12181-015-0021-9
46. Hombach V, Merkle N, Rasche V et al (2011) Die Rolle der Kardio-MRT bei Diagnose und Prognosebeurteilung der Herzinsuffizienz (The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure). *Herz* 36(2): 84–93. doi: 10.1007/s00059-010-3418-z
47. Hu L, Sun A, Guo C et al (2019) Assessment of global and regional strain left ventricular in patients with preserved ejection fraction after Fontan operation using a tissue tracking technique. *The international journal of cardiovascular imaging* 35(1): 153–160. doi: 10.1007/s10554-018-1440-z
48. Hussain A, Nizamani YM, Ansari AK (2016) Estimation of Brain Natriuretic Peptide (BNP) in Cardiac Failure Patients and its Association with Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF). *J Liaq Uni Med Health Sci* 15(01): 1–4. doi: 10.22442/jlumhs.161510455
49. Ito H, Ishida M, Makino W et al (2020) Cardiovascular magnetic resonance feature tracking for characterization of patients with heart failure with preserved ejection fraction: correlation of global longitudinal strain with invasive diastolic functional indices. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 22(1): 1–11. doi: 10.1186/s12968-020-00636-w
50. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S et al (2006) B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 47(4): 742–748. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.030

51. Janssen J, Laatz W (2017) Statistische Datenanalyse mit SPSS. Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests, 9. überarbeitete und erweiterte Auflage. Springer Gabler, Berlin
52. Jena KK, Vishwanathan N, Manohar G et al (2021) Role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting mortality in heart failure. *J Clin Prev Cardiol* 10(2): 63–67. doi: 10.4103/jcpc.jcpc_65_20
53. Johnson W, Omland T, Hall C et al (2002) Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 39(10): 1623–1629. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01814-4
54. Kabbli G, Duncanson LJ, Passick M et al (2014) Comparisons of myocardial strain and strain rate in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction using Feature Tracking of cine MR images. *J Cardiovasc Magn Reson* 16(S1): 1–2. doi: 10.1186/1532-429X-16-S1-P300
55. Kalam K, Otahal P, Marwick TH (2014) Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 100(21): 1673–1680. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305538
56. Kammerlander AA, Kraiger JA, Nitsche C et al (2019) Global Longitudinal Strain by CMR Feature Tracking Is Associated With Outcome in HFPEF. *JACC. Cardiovascular imaging* 12(8 Pt 1): 1585–1587. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.02.016
57. Kaneko H, Itoh H, Yotsumoto H et al (2020) Association between the number of hospital admissions and in-hospital outcomes in patients with heart failure. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 43(12): 1385–1391. doi: 10.1038/s41440-020-0505-2
58. Kapłon-Cieślicka A, Benson L, Chioncel O et al (2022) A comprehensive characterization of acute heart failure with preserved versus mildly reduced versus reduced ejection fraction - insights from the ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure* 24(2): 335–350. doi: 10.1002/ejhf.2408
59. Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B et al (2019) Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovascular ultrasound* 17(1): 1–12. doi: 10.1186/s12947-019-0168-9

60. Kempny A, Diller G-P, Kaleschke G et al (2013) Longitudinal left ventricular 2D strain is superior to ejection fraction in predicting myocardial recovery and symptomatic improvement after aortic valve implantation. *International journal of cardiology* 167(5): 2239–2243. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.012
61. Kitada S, Kikuchi S, Tsujino T et al (2018) The prognostic value of brain natriuretic peptide in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction higher than 60%: a sub-analysis of the J-MELODIC study. *ESC heart failure* 5(1): 36–45. doi: 10.1002/ehf2.12206
62. Klem I, Shah DJ, White RD et al (2011) Prognostic value of routine cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular ejection fraction and myocardial damage: an international, multicenter study. *Circulation. Cardiovascular imaging* 4(6): 610–619. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.964965
63. Koh AS, Tay WT, Teng THK et al (2017) A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *European journal of heart failure* 19(12): 1624–1634. doi: 10.1002/ejhf.945
64. Korosoglou G, Giusca S, Hofmann NP et al (2019) Strain-encoded magnetic resonance: a method for the assessment of myocardial deformation. *ESC heart failure* 6(4): 584–602. doi: 10.1002/ehf2.12442
65. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK et al (2014) Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 63(5): 447–456. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.052
66. Kurt M, Tanboga IH, Aksakal E et al (2012) Relation of left ventricular end-diastolic pressure and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with left atrial deformation parameters. *European heart journal. Cardiovascular Imaging* 13(6): 524–530. doi: 10.1093/ejechocard/jer283
67. Kutty S, Rangamani S, Venkataraman J et al (2013) Reduced global longitudinal and radial strain with normal left ventricular ejection fraction late after effective repair of aortic coarctation: a CMR feature tracking study. *The international journal of cardiovascular imaging* 29(1): 141–150. doi: 10.1007/s10554-012-0061-1
68. Lam CSP, Rienstra M, Tay WT et al (2017) Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Association With Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume. *JACC. Heart failure* 5(2): 92–98. doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.005

69. Lamacie MM, Thavendiranathan P, Hanneman K et al (2017) Quantification of global myocardial function by cine MRI deformable registration-based analysis: Comparison with MR feature tracking and speckle-tracking echocardiography. *European radiology* 27(4): 1404–1415. doi: 10.1007/s00330-016-4514-0
70. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 28(1): 1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
71. Levin Ellis R., Gardner David G., Samson Willis K. (1998) Natriuretic Peptides. *The New England journal of Medicine* 339(5): 321–328. doi: 10.1056/NEJM199807303390507
72. Linssen GCM, Jaarsma T, Hillege HL et al (2018) A comparison of the prognostic value of BNP versus NT-proBNP after hospitalisation for heart failure. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 26(10): 486–492. doi: 10.1007/s12471-018-1145-x
73. Liu H, Wang J, Pan Y et al (2020) Early and Quantitative Assessment of Myocardial Deformation in Essential Hypertension Patients by Using Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking. *Scientific reports* 10(1): 1–9. doi: 10.1038/s41598-020-60537-x
74. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP et al (2002) Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 106(24): 3068–3072. doi: 10.1161/01.cir.0000039105.49749.6f
75. Luchner A, Behrens G, Stritzke J et al (2013) Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *European journal of heart failure* 15(8): 859–867. doi: 10.1093/eurjhf/hft048
76. Luchner A, Haehling S von, Holubarsch C et al (2017) Einsatzgebiete und praktischer Nutzen der kardialen Marker BNP und NT-proBNP (Indications and Clinical Implications of the Use of the Cardiac Markers BNP and NT-proBNP). *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 142(5): 346–355. doi: 10.1055/s-0042-117368

77. Luchner A, Hengstenberg C, Löwel H et al (2005) Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers. Direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979) 46(1): 118–123. doi: 10.1161/01.HYP.0000170140.36633.8f
78. Luetkens JA, Petry P, Kuetting D et al (2018) Left and right ventricular strain in the course of acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance study (Left and right ventricular strain in the course of acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance study). *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 190(8): 722–732. doi: 10.1055/a-0585-0271
79. Maeder MT, Buser M, Brenner R et al (2018) Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Auswurffraktion (HFpEF) (Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)). *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique* 75(3): 161–169. doi: 10.1024/0040-5930/a000983
80. Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca H-P et al (2010) Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 56(11): 855–863. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.040
81. Magdy G, El-tahhan S, Ahmed FA et al (2021) Study of Global Longitudinal Strain and N Terminal Pro BNP as Predictors of Outcome in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Interventions. *European Heart Journal Supplements* 23: 1–2. doi: 10.1093/eurheartj/suab069.014
82. Maisel A, Mueller C, Adams K et al (2008) State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European journal of heart failure* 10(9): 824–839. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014
83. Mangion K, Carrick D, Carberry J et al (2019) Circumferential Strain Predicts Major Adverse Cardiovascular Events Following an Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Radiology* 290(2): 329–337. doi: 10.1148/radiol.2018181253
84. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of Heart

- Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 42(36): 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
85. Mitic VT, Stojanovic DR, Deljanin Ilic MZ et al (2020) Cardiac Remodeling Biomarkers as Potential Circulating Markers of Left Ventricular Hypertrophy in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Tohoku journal of experimental medicine* 250(4): 233–242. doi: 10.1620/tjem.250.233
 86. Morris DA, Ma X-X, Belyavskiy E et al (2017) Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Open heart* 4(2): 1-12. doi: 10.1136/openhrt-2017-000630
 87. Morton G, Schuster A, Jogiya R et al (2012) Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 14(43): 1–8. doi: 10.1186/1532-429X-14-43
 88. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K et al (2012) Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 60(20): 2074–2081. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.047
 89. Mueller C, McDonald K, Boer RA de et al (2019) Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European journal of heart failure* 21(6): 715–731. doi: 10.1002/ejhf.1494
 90. Myhre PL, Claggett BL, Shah AM et al (2022) Changes in cardiac biomarkers in association with alterations in cardiac structure and function, and health status in heart failure with reduced ejection fraction: the EVALUATE-HF trial. *European journal of heart failure* 24(7): 1200–1208. doi: 10.1002/ejhf.2541
 91. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B et al (2019) B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan. The PARADIGM-HF Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 73(11): 1264–1272. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.018
 92. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP et al (2011) Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circulation. Cardiovascular imaging* 4(3): 220–227. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.963496

93. Nahum J, Bensaïd A, Dussault C et al (2010) Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circulation. Cardiovascular imaging* 3(3): 249–256. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.910893
94. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K (2011) Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *Journal of cardiology* 57(2): 131–140. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.01.002
95. Obokata M, Nagata Y, Wu VC-C et al (2016) Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *European heart journal. Cardiovascular Imaging* 17(5): 525–532. doi: 10.1093/ehjci/jev227
96. Ochs A, Riffel J, Ochs MM et al (2021) Myocardial mechanics in dilated cardiomyopathy: prognostic value of left ventricular torsion and strain. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 23(1): 1–13. doi: 10.1186/s12968-021-00829-x
97. Omar HR, Guglin M (2019) Post-discharge rise in BNP and rehospitalisation for heart failure (Post-discharge rise in BNP and rehospitalization for heart failure). *Herz* 44(5): 450–454. doi: 10.1007/s00059-018-4687-1
98. Ong JP, Wald R, Goldstein MB et al (2019) Left ventricular strain analysis using cardiac magnetic resonance imaging in patients undergoing in-centre nocturnal haemodialysis. *Nephrology* 24(5): 557–563. doi: 10.1111/nep.13404
99. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ et al (2016) Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 18(1): 1–12. doi: 10.1186/s12968-016-0269-7
100. Pedrizzetti G, Mangual J, Tonti G (2014) On the geometrical relationship between global longitudinal strain and ejection fraction in the evaluation of cardiac contraction. *Journal of biomechanics* 47(3): 746–749. doi: 10.1016/j.jbiomech.2013.12.016
101. Pieske B, Tschöpe C, Boer RA de et al (2019) How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society

- of Cardiology (ESC). *European heart journal* 40(40): 3297–3317. doi:
10.1093/eurheartj/ehz641
102. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al (2014) Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of Medicine* 370(15): 1383–1392. doi: 10.1056/NEJMoa1313731
103. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 37(27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
104. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM (2006) Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocrine reviews* 27(1): 47–72. doi: 10.1210/er.2005-0014
105. Rapsomaniki E, Timmis A, George J et al (2014) Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *The Lancet* 383(9932): 1899–1911. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1
106. Reddy YN, Carter RE, Obokata M et al (2018) A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 138(9): 861–870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
107. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al (2002) Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology* 40(5): 976–982. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02059-4
108. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K et al (2015) The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ (Clinical research ed.)* 350: 1-16. doi: 10.1136/bmj.h910
109. Roche Diagnostics GmbH C (2019) Elecsys proBNP II Produktinformation System cobas e 411, 601, 602. Method Sheet v14 de 3/16/2020, Cat no. 04842464190. https://pim-eservices.roche.com/eLD/web/pi/en/documents?noDefaults=true&ffDocumentTypes=endt_method_sheet&ffCatalogNumbers=04842464190&keywordFilterSystems=

618&searchType=Keyword&sourceSearchType=Keyword&productNumber=INS_502. Zugegriffen: 30. September 2022

110. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I et al (2013) Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease the ConSept study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15(1): 78. doi: 10.1186/1532-429X-15-78
111. Romano S, Judd RM, Kim RJ et al (2020) Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Mortality in Patients With Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Study. *JACC. Cardiovascular imaging* 13(4): 940–947. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.10.004
112. Sabbah HN, Marzilli M, and Stein PD (1981) The relative role of subendocardium and subepicardium in left ventricular mechanics. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 240(6): 920–926. doi: 10.1152/ajpheart.1981.240.6.H920
113. Saito M, Khan F, Stoklosa T et al (2016) Prognostic Implications of LV Strain Risk Score in Asymptomatic Patients With Hypertensive Heart Disease. *JACC. Cardiovascular imaging* 9(8): 911–921. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.027
114. Salah K, Stienen S, Pinto YM et al (2019) Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart* 105(15): 1182–1189. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314173
115. Sardana M, Konda P, Hashmath Z et al (2019) Usefulness of Left Ventricular Strain by Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking to Predict Cardiovascular Events in Patients With and Without Heart Failure. *The American journal of cardiology* 123(8): 1301–1308. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.01.025
116. Schober P, Boer C, Schwarte LA (2018) Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesthesia and analgesia* 126(5): 1763–1768. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864
117. Schulte B, Boldt A, Beyer D (2005) MRT des Herzens und der Gefäße. Indikationen - Strategien - Abläufe - Ergebnisse Ein kardiologisches Konzept, 1.th edn. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
118. Schuster A, Morton G, Hussain ST et al (2013) The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *J Cardiovasc Magn Reson* 15(1): 1–2. doi: 10.1186/1532-429X-15-S1-E13

119. Schuster A, Stahnke V-C, Unterberg-Buchwald C et al (2015) Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clinical radiology* 70(9): 989–998. doi: 10.1016/j.crad.2015.05.006
120. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS et al (2015) Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC. Cardiovascular imaging* 8(12): 1351–1359. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.07.013
121. Sengupta PP, Narula J (2008) Reclassifying heart failure: predominantly subendocardial, subepicardial, and transmural. *Heart failure clinics* 4(3): 379–382. doi: 10.1016/j.hfc.2008.03.013
122. Senni M, Gavazzi A, Oliva F et al (2014) In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry. *International journal of cardiology* 173(2): 163–169. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.02.018
123. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S (2007) Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American heart journal* 154(2): 260–266. doi: 10.1016/j.ahj.2007.01.041
124. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK et al (2015) Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation* 132(5): 402–414. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884
125. Shawky AM, Hamdy RM, Elmadbouly AA (2018) Clinical utility of left ventricular strain, wall stress and serum brain natriuretic peptide levels in chronic hemodialysis patients. *The Egyptian heart journal : (EHJ) : official bulletin of the Egyptian Society of Cardiology* 70(4): 329–335. doi: 10.1016/j.ehj.2018.05.006
126. Smith BM, Dorfman AL, Yu S et al (2014) Relation of strain by feature tracking and clinical outcome in children, adolescents, and young adults with hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 114(8): 1275–1280. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.051
127. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P et al (2010) Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 56(21): 1712–1719. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.049

128. Solomon SD, Anavekar N, Skali H et al (2005) Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients. *Circulation* 112(24): 3738–3744. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561423
129. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS et al (2019) Angiotensin-Nepirylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of Medicine* 381(17): 1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
130. Stanton T, Marwick TH (2010) Assessment of subendocardial structure and function. *JACC. Cardiovascular imaging* 3(8): 867–875. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.05.011
131. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017) Gesundheit. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) - 2016(Fachserie 12 Reihe 6.2.1): 1–82
132. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017) Todesursachen in Deutschland - 2015(Fachserie 12 Reihe 4): 1–52
133. Suthahar N, Meijers WC, Ho JE et al (2018) Sex-specific associations of obesity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the general population. *European journal of heart failure* 20(8): 1205–1214. doi: 10.1002/ejhf.1209
134. Tanacli R, Hashemi D, Lapinskas T et al (2019) Range Variability in CMR Feature Tracking Multilayer Strain across Different Stages of Heart Failure. *Scientific reports* 9(1): 1–12. doi: 10.1038/s41598-019-52683-8
135. Taylor RJ, Moody WE, Umar F et al (2015) Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *European heart journal cardiovascular Imaging* 16(8): 871–881. doi: 10.1093/ehjci/jev006
136. Thiele H, Paetsch I, Schnackenburg B et al (2002) Improved accuracy of quantitative assessment of left ventricular volume and ejection fraction by geometric models with steady-state free precession. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 4(3): 327–339. doi: 10.1081/jcmr-120013298
137. Tsao CW, Lyass A, Enserro D et al (2018) Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart failure* 6(8): 678–685. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.006
138. Tschöpe C, van Linthout S (2014) New insights in (inter)cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction. *Current heart failure reports* 11(4): 436–444. doi: 10.1007/s11897-014-0219-3

139. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A et al (2014) Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *European journal of heart failure* 16(7): 772–777. doi: 10.1002/ejhf.1110
140. van Veldhuisen DJ, Linssen GCM, Jaarsma T et al (2013) B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 61(14): 1498–1506. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.044
141. Velagaleti RS, Gona P, Larson MG et al (2010) Multimarker approach for the prediction of heart failure incidence in the community. *Circulation* 122(17): 1700–1706. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.929661
142. Vigneault DM, Yang E, Jensen PJ et al (2019) Left ventricular strain is abnormal in preclinical and overt hypertrophic cardiomyopathy: Cardiac MR feature tracking. *Radiology* 290(3): 640–648. doi: 10.1148/radiol.2018180339
143. Vinereanu D, Lim PO, Frenneaux MP et al (2005) Reduced myocardial velocities of left ventricular long-axis contraction identify both systolic and diastolic heart failure—a comparison with brain natriuretic peptide. *European journal of heart failure* 7(4): 512–519. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.07.014
144. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K (2018) MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. *JACC. Cardiovascular imaging* 11(2 Pt 1): 196–205. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.12.025
145. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P et al (2015) Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging* 16(1): 1–11. doi: 10.1093/ehjci/jeu184
146. Wang J, Khoury DS, Yue Y et al (2008) Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *European heart journal* 29(10): 1283–1289. doi: 10.1093/eurheartj/ehn141
147. Yang LT, Yamashita E, Nagata Y et al (2017) Prognostic value of biventricular mechanical parameters assessed using cardiac magnetic resonance feature-tracking analysis to predict future cardiac events. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 45(4): 1034–1045. doi: 10.1002/jmri.25433

148. York MK, Gupta DK, Reynolds CF et al (2018) B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 71(19): 2079–2088. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.071
149. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet (London, England)* 362(9386): 777–781. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
150. Zabalgaitia M, Ismaeil MF, Anderson L et al (2001) Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology* 87(3): 320–323. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01366-7
151. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T et al (2005) The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *European journal of heart failure* 7(4): 537–541. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.01.022
152. Zile MR, Brutsaert DL (2002) New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 105(11): 1387–1393. doi: 10.1161/hc1102.105289
153. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF et al (2016) Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 68(22): 2425–2436. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.931

11 Erklärung zur Dissertation

„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 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 und tierschutzrechtliche 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