

**Dreidimensionale Funktionsanalyse des rechtsventrikulären
Ausflusstrakts bei pulmonaler Hypertonie:
Prognostischer Wert und klinische Implikationen**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin
des Fachbereichs Medizin (FB 11)
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Bruno Raphael Thal (geb. Brito da Rocha)
aus Natal, Rio Grande do Norte, Brasilien

Gießen 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinische Klinik und Poliklinik II

Gutachter: Prof. Dr. Khodr Tello

Gutachter: Prof. Dr. Matthias Wolff

Tag der Disputation: 13.04.2026

Diese Arbeit widme ich meiner Frau Karina und meinem Sohn Theo.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	4
1.1	Pulmonale Hypertonie	4
1.2	Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie.....	6
1.3	Rechter Ventrikel: Anatomie, Funktion und klinische Bedeutung.....	8
1.4	Anatomische und entwicklungsspezifische Besonderheiten des RVOT	10
1.5	Physiologische Funktion des RVOT unter Ruhebedingungen	11
1.6	Physiologische Funktion des RVOT unter Belastungsbedingungen	11
1.7	Mechanismen der RVOT-Dysfunktion bei PH.....	12
1.8	Zielsetzung.....	13
2	METHODEN	15
2.1	Patientenauswahl und Studiendesign.....	15
2.2	Materialien und Software	16
2.3	Rechtsherzkatheter.....	17
2.4	Echokardiographie und ReVISION Analysis	18
2.5	Bewertung klinischer Risikostratifizierung, klinischer Verschlechterung (Clinical Worsening) und Überleben.....	21
2.6	Statistische Analyse	22
3	ERGEBNISSE	24
3.1	Die Studienpopulation	24
3.2	Tabellarische Darstellung der Studienpopulation und ihrer Hauptbefunde	27

3.3	Zusammenhang der 3D-RVOT-EF mit Nachlast, RV-Dimensionen, RV-Volumina und globaler RV-Funktion.....	34
3.4	Klinische Relevanz niedriger 3D-RVOT-EF bei Patient*innen mit PH	39
3.5	Receiver-Operating-Characteristic-Analyse zur Identifikation reduzierter 3D-RVOT-EF	45
3.6	Klinische Relevanz einer niedrigen 3D-RVOT-EF bei Patient*innen mit einer RV-Funktion oberhalb der Risikoschwellenwerte	46
3.7	Prognostische Bedeutung der 3D-RVOT-EF auf den klinischen Verlauf bei erhaltener RV-Gesamtfunktion.....	49
3.8	Prognostische Bedeutung der 3D-RVOT-EF im Hinblick auf das Überleben bei erhaltener globaler RV-Funktion.....	51
4	DISKUSSION.....	55
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	55
4.2	Warum der RVOT anders ist: Anatomische und myokardiale Erklärungsansätze..	56
4.3	Pathophysiologische Rolle des RVOT bei pulmonaler Hypertonie	56
4.4	Veränderungen der RVOT-Morphologie und Funktion bei PH	57
4.5	Bedeutung der RV-Kompartimentstruktur für die Früherkennung einer RV-Dysfunktion	57
4.6	Segmentale Bildgebung zur Detektion subklinischer RV-Dysfunktion.....	58
4.7	Bedeutung unterschiedlicher Kontraktionsmuster.....	58
4.8	Klinische Relevanz der segmentalen RVOT-Analyse.....	59
4.9	Limitationen.....	59
4.10	Ausblick.....	59
4.11	Schlussfolgerung.....	60

5	ZUSAMMENFASSUNG	61
5.1	Deutsch	61
5.2	Englisch	63
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	64
7	TABELLENVERZEICHNIS	65
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	66
9	FORMELVERZEICHNIS	68
10	LITERATURVERZEICHNIS	69
11	ANHANG.....	81
11.1	Publikationsverzeichnis	82
11.2	Ehrenwörtliche Erklärung.....	85
11.3	Danksagung	86
11.4	Originalarbeit im Rahmen der Dissertation.....	87

1 EINLEITUNG

1.1 Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) beschreibt einen pathologisch erhöhten Druck in den Lungenarterien, der zu einer fortschreitenden Belastung des rechten Ventrikels (RV) führen kann (1-3). Dabei stehen im Zentrum der Pathophysiologie strukturelle und funktionelle Veränderungen der Lungengefäße, die den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) ansteigen lassen und langfristig ein Rechtsherzversagen begünstigen (1, 4).

Lange Zeit wurde ein mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) von > 25 mmHg zur Definition der PH herangezogen (5). Neuere Studien zeigen jedoch, dass bereits niedrigere Druckwerte prognostische Relevanz besitzen. Daher definieren die European Society of Cardiology (ESC) und die European Respiratory Society (ERS) in ihrer Leitlinie von 2022 eine PH bereits ab einem mPAP von > 20 mmHg (1, 6). Im Vergleich dazu beträgt der durchschnittliche mPAP bei gesunden Personen, unabhängig von Ethnie und Geschlecht, in Ruhe rund $14,0 \pm 3,3$ mmHg, gemessen mittels Rechtsherzkatheter (RHK)(7). Die RHK-Untersuchung mittels eines Swan-Ganz-Katheters gilt als Goldstandard für Diagnose, Klassifikation und Therapiekontrolle bei PH (1, 8). Ein zentraler Parameter der PH-Diagnostik ist der in der RHK-Untersuchung ermittelte pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAWP). Ein PAWP > 15 mmHg spricht für eine postkapilläre PH, da der Druck retrograd von der linken Herzhälfte auf die Pulmonalvenen und das vorgelegte Gefäßsystem übertragen wird. Liegt der PAWP hingegen unter 15 mmHg und beträgt der PVR gleichzeitig mehr als zwei Wood-Units, ist primär von einer präkapillären (pulmonalen) Ursache der PH auszugehen (1, 9).

PH ist ein Oberbegriff für verschiedene Formen eines erhöhten pulmonalarteriellen Drucks. Die Nizza-Klassifikation unterscheidet fünf ätiopathogenetische Gruppen mit klar unterschiedlichen Mechanismen. Gruppe 1, die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), entsteht durch primär präkapilläre Gefäßveränderungen infolge einer Endotheldysfunktion und eines Ungleichgewichts zwischen vasokonstriktiven Mediatoren (z. B. Endothelin 1) und vasodilatatorischen Mediatoren (z. B. Stickstoffmonoxid und Prostazyklin). Gruppe 2 umfasst PH bei Linksherzerkrankungen und resultiert aus einem retrograden Druckanstieg aus den linken Herzhöfen, etwa bei diastolischer Dysfunktion oder Klappenventilen, was eine postkapilläre Hämodynamik bedingt. Gruppe 3 umfasst PH bei Lungenerkrankungen oder chronischer Hypoxie, zum Beispiel bei einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder einer interstitiellen Lungenerkrankung.

Gruppe 4, die chronisch thromboembolische PH, resultiert aus persistierender mechanischer oder thrombotischer Obstruktion der Pulmonalarterien und führt zu einer dauerhaften Belastung des rechten Ventrikels. Gruppe 5 schließt heterogene Ursachen mit unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen ein, darunter hämatologische und systemische Erkrankungen (1, 4).

Weltweit ist ungefähr ein Prozent der Allgemeinbevölkerung von PH betroffen, wobei die Prävalenz bei über 65-Jährigen auf bis zu zehn Prozent steigt (1, 10). Die Häufigkeit variiert je nach PH-Gruppe und wird durch Faktoren wie Alter, geographische Herkunft und Grunderkrankungen beeinflusst (10). In Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen entsteht PH häufiger durch Infektionen (z. B. das humane Immundefizienz-Virus) oder Parasitosen (z. B. Schistosomiasis), während in industrialisierten Nationen kardiale und pulmonale Erkrankungen überwiegen (10). Hinsichtlich der Altersverteilung zeigt sich, dass PH in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen häufiger bereits bei jüngeren Patientinnen und Patienten auftritt, während sie in industrialisierten Nationen überwiegend erst im höheren Lebensalter diagnostiziert wird (10). Nach Daten aus dem Jahr 2014 lag die Prävalenz von PH in Deutschland bei 25,9 pro eine Million Erwachsene, während die Inzidenz 3,9 pro eine Million Erwachsene betrug. Bei Patient*innen mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) ergab sich im selben Zeitraum eine Inzidenz von 4,0 pro eine Million (10, 11).

1.2 Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Die PH wird hämodynamisch mittels RHK bei einem mPAP >20 mmHg in Ruhe sowie ergänzend durch PAWP und PVR zur Differenzierung zwischen prä- und postkapillärer PH diagnostiziert (siehe Tabelle 1).

Definition	Hämodynamische Kriterien
PH	mPAP >20 mmHg
Präkapilläre PH	mPAP >20 mmHg, PAWP ≤15 mmHg, PVR >2 WU
Postkapilläre PH	mPAP >20 mmHg, PAWP >15 mmHg
– Isolierte postkapilläre PH (IpcPH)	PVR ≤2 WU
– Kombinierte post- und präkapilläre PH (CpcPH)	PVR >2 WU
Belastungs-PH	Steigerung des mPAP/CO > 3 mmHg/L/min

Tabelle 1: Hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach (1)

Die Klassifikation basiert auf Ätiologie, pathophysiologischen Mechanismen und therapeutischen Ansätzen gemäß den Leitlinien der ESC und ERS und umfasst fünf klinische Gruppen mit zugehörigen Subgruppen, die nachfolgend aufgeführt sind (1). Die hämodynamischen Veränderungen im Rahmen einer PH betreffen in besonderem Maße den RV. Seine Anatomie, Funktion und Reaktionsmuster auf die erhöhte Nachlast werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

Übersicht der klinischen Gruppen und Subgruppen:

Gruppe 1: Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

- 1.1 Idiopathische PAH (IPAH)
 - 1.1.1 Non-Responder im Vasoreaktivitätstest
 - 1.1.2 Akut-Responder im Vasoreaktivitätstest
- 1.2 Hereditäre PAH (HPAH)
- 1.3 Medikamenten- oder Toxin-assoziierte PAH (DPAH)
- 1.4 PAH assoziiert mit:
 - 1.4.1 Bindegewebserkrankungen
 - 1.4.2 HIV-Infektion
 - 1.4.3 Portaler Hypertonie
 - 1.4.4 Angeborenen Herzfehlern (CHD)
 - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH mit venös-kapillärer Beteiligung (PVOD/PCH)
- 1.6 Persistierende PH des Neugeborenen (PPHN)

Gruppe 2: PH assoziiert mit Linksherzerkrankungen (postkapilläre PH)

- 2.1 Herzinsuffizienz:
 - 2.1.1 mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)
 - 2.1.2 mit reduzierter oder leicht reduzierter Ejektionsfraktion (HFREF oder HFmrEF)
- 2.2 Herzklappenerkrankungen
- 2.3 Angeborene/erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen mit postkapillärer PH

Gruppe 3: PH assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1 Obstruktive Lungenerkrankungen oder Emphysem
- 3.2 Restriktive Lungenerkrankungen
- 3.3 Gemischt restriktiv-obstruktive Lungenerkrankungen
- 3.4 Hypoventilationssyndrome (statt schlafbezogene Atmungsstörungen)
- 3.5 Hypoxie ohne Lungenerkrankung (z.B. Höhengaufenthalt)
- 3.6 Entwicklungsbedingte Lungenerkrankungen

Gruppe 4: PH assoziiert mit pulmonalarteriellen Obstruktionen

- 4.1 Chronisch-thromboembolische PH (CTEPH)
- 4.2 Andere pulmonalarterielle Obstruktionen

Gruppe 5: PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen
- 5.2 Systemische Erkrankungen
- 5.3 Metabolische Erkrankungen
- 5.4 Chronisches Nierenversagen mit oder ohne Hämodialyse
- 5.5 Pulmonale tumoröse thrombotische Mikroangiopathie
- 5.6 Fibrosierende Mediastinitis

1.3 Rechter Ventrikel: Anatomie, Funktion und klinische Bedeutung

Der rechte Ventrikel ist eine sichelförmige Struktur mit etwa 10–15 % größerem Volumen als der linke Ventrikel (LV) und liegt diesem räumlich eng an (12). Aufgrund seiner komplexen Anatomie lässt sich der RV in mehrere Kompartimente gliedern: den Einflussbereich mit Trikuspidalklappe, Sehnenfäden mit in der Regel drei spindelförmigen Papillarmuskeln, den Apex sowie den konusförmigen Ausflusstrakt (13). Ein wichtiges anatomisches Merkmal im Übergang vom rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) zur Pulmonalklappe stellt die Crista supraventricularis dar, eine muskuläre Erhebung, die den Ausflusstrakt zusätzlich abgrenzt und teilweise zur Regulierung des Blutausstoms beiträgt (13). Nach der Definition der International Heart Failure Foundation lässt sich der RV aus kreislaufphysiologischer Perspektive in eine „Achse“ einordnen, die das sauerstoffarme Blut von den großen Venen zu den Lungenkapillaren transportiert. Diese Achse unterteilt sich in zwei Hauptbereiche:

1. Systemischer Teil: große Venen, rechter Vorhof, Sinus coronarius, Trikuspidalklappe, freie RV-Wand (FW-RV) und RVOT.
2. Pulmonaler Teil: Hauptpulmonalarterien mit ihren sekundären und tertiären Ästen sowie die Pulmonalklappe (14).

Für den systemischen Teil gilt, dass der RV in der Systole in einem Niederdrucksystem arbeitet, das nur etwa ein Sechstel des linksventrikulären Widerstands aufweist (15, 16). Die Hauptförderung des Blutes im RV erfolgt durch wellenförmige („peristaltische“) Bewegungen, hervorgerufen durch Verdrehung und Verkürzung des Myokards (17). Dabei spielt insbesondere die Kontraktion und Entspannung der longitudinalen Myokardfasern eine Schlüsselrolle, da sie das Blut in Richtung Pulmonalarterie leiten. Zusätzlich tragen die Bewegungen der etwa 3–5 mm dicken freien Wand des RV sowie die LV-Kontraktion über gemeinsame Fasern im Septum zur systolischen Pumpleistung bei (12, 16, 18-21). Obwohl RV und LV die gleiche Blutmenge pro Herzzyklus fördern, erbringt der RV lediglich etwa 25 % der mechanischen Arbeit des LV. Entsprechend benötigt er nur rund 20 % des myokardialen Energiebedarfs des linken Ventrikels. Dabei erreicht er eine Ejektionsfraktion von etwa 40–76 % (22).

Ein chronisch erhöhter pulmonalarterieller Druck im pulmonalen Gefäßabschnitt führt zu einem strukturellen Umbau des RV als Ausdruck einer adaptiven Antwort. Zunächst entwickelt der RV eine druckinduzierte Hypertrophie, die mit einer gesteigerten Kontraktilität einhergehen kann (2, 23). Diese Veränderungen zielen darauf ab, die ventriculo-arterielle Kopplung (Verhältnis aus endsystolischer Elastanz (Ees) und der arteriellen

Elastanz (Ea) im RV-Pulmonalarteriensystem zu erhalten) (24-26). Anhaltend hohe RV-Nachlast führt nach dem Laplace-Gesetz zu weiterer Hypertrophie und Fibrose, was ein wichtiger Faktor für die Versteifung des Ventrikels und letztendlich mitverantwortlich für den Übergang der adaptiven Kompensationsmechanismen zum pathologischen maladaptiven kardialen Remodeling ist (23).

Bei kardiovaskulären Erkrankungen rückt die diastolische (Dys-)Funktion des RV zunehmend in den Fokus, insbesondere im Zusammenhang mit einer erhöhten diastolischen Steifigkeit. In diesem Kontext beschreibt „Lusitropie“ die Relaxationsfähigkeit des Ventrikels als diastolisches Gegenstück zur Inotropie (27). Eine erhöhte diastolische Steifigkeit behindert die Fähigkeit des RV-Myokards sich rasch zu entspannen und optimal zu füllen. Wichtige Einflussfaktoren sind dabei der Füllungsdruck der rechten Koronararterie als Surrogatmarker des Systemdrucks, das endsystolische Volumen und fibrotische Umbauprozesse (28). Erstmals beschrieb Riggs et al. (1993) eine diastolische RV-Dysfunktion bei sechs Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie (29). In einer Studie an 105 Patient*innen mit systolischem Herzversagen zeigte sich bei etwa 21 % eine echokardiografisch nachgewiesene diastolische RV-Dysfunktion (30). Darüber hinaus belegten Gan et al. (1998) einen direkten Zusammenhang zwischen PH, Nachlaststeigerung, ventrikulärer Hypertrophie und diastolischer Dysfunktion (31). Echokardiografische Analysen legen nahe, dass eine erhöhte diastolische Steifigkeit des RV häufig mit einer reduzierten myokardialen Längsdeformation (RV-Strain) einhergeht (32-34). Unter den typischen Hämodynamikbedingungen einer PH beeinträchtigt die gesteigerte RV-Steifigkeit zudem die Funktion des rechten Vorhofs und erhöht den Füllungsdruck. Dies begünstigt restriktive Füllungsmuster und mindert die Vorlastreserve, wodurch auch die phasische Vorhoffunktion beeinträchtigt wird (35). In der Folge kann es zu systemischer Stauung und vermindertem venösen Rückstrom kommen (35-38). Mehrere Studien im Kontext von PH zeigen, dass die diastolische Steifigkeit unabhängig von der Therapie direkt mit dem klinischen Verlauf korreliert und als unabhängiger Prognosefaktor gilt (39-41).

1.4 Anatomische und entwicklungsspezifische Besonderheiten des RVOT

Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt entsteht aus einer eigenständigen embryologischen Entwicklung, die ihn klar von den übrigen Anteilen des RV unterscheidet (42). Eine genaue Betrachtung seiner embryonalen Entwicklung ist notwendig, um seine spätere Funktion und Bedeutung für die Herzphysiologie zu verstehen (13, 42). In der kardiovaskulären Entwicklungsbiologie wird zwischen dem ersten Herzfeld (first heart field, FHF) und dem zweiten Herzfeld (second heart field, SHF) unterschieden (43). Während aus dem FHF hauptsächlich der linke Ventrikel hervorgeht, gehen aus dem SHF wesentliche Anteile des RV, insbesondere des RVOT, hervor, die dem pharyngealen Mesoderm entstammen (44-48). Zu Beginn der Embryonalentwicklung besteht das Herz aus einer einfachen röhrenförmigen Struktur, die unter anderem den Bulbus cordis, den primitiven Ventrikel und den Truncus arteriosus umfasst (48, 49). Dabei entwickelt der RV eine dicke, quergestreifte Myokardschicht, deren Hauptfunktion in aktiver Kontraktion und Pumpleistung liegt. Im Gegensatz dazu enthält der RVOT in frühen Entwicklungsstadien überwiegend glattmuskelähnliche, wenig differenzierte Myozyten, die primär den Blutfluss regulieren. In dieser Phase wirkt der RVOT funktionell wie ein Sphinkter, der den retrograden Blutfluss effektiv verhindert (50, 51). Mit zunehmender Embryogenese entsteht im RVOT ein komplexes Geflecht aus zirkulären (circumferentiellen) und longitudinalen Muskelfasern. Die zirkulären Fasern steuern primär die radiale Kontraktion und Relaxation des RVOT, während die longitudinalen Fasern dessen Längsverkürzung entlang der Herzachse ermöglichen (52, 53). Trotz des gemeinsamen Ursprungs aus dem zweiten Herzfeld lassen sich im rechten Ventrikel und im RVOT unterschiedliche Zellpopulationen nachweisen (43, 54). So entsteht der größte Teil des RV aus dem proximalen Abschnitt des Bulbus cordis, wohingegen der RVOT aus dem distalen Bulbus cordis hervorgeht (43, 48). Die entsprechenden Vorläuferzellen liegen anfänglich dorsal und anterior zur Herzröhre, ehe sie in den wachsenden Herzschauch migrieren (43). Spezifische molekulare Signalwege und genetische Marker steuern die funktionelle Differenzierung von RV und RVOT entsprechend ihrer späteren Aufgaben im Herz-Kreislaufsystem (44, 45). Im RVOT sind vor allem die Transkriptionsfaktoren ISL LIM Homeobox 1 (Isl1) und T-Box 1 (Tbx1) sowie die Wachstumsfaktoren Fibroblast Growth Factor 8 (FGF8) und FGF10 an der strukturellen Reifung beteiligt (55). Im RV hingegen sind insbesondere NK2 Homeobox 5 (Nkx2-5) und Heart and neural crest derivatives expressed 2 (Hand2) entscheidend, da sie die Entwicklung der kontraktilen Myokardzellen für die spätere Pumpleistung regulieren (45).

Darüber hinaus tragen Neuralleistenzellen, die sich vom Neuralrohr ablösen, wesentlich zur Ausbildung des RVOT bei (56). Bei Embryonen, denen diese neuronalen Zellen entzogen wurden (Neuralleistenzell-Ablation), ist die Kontraktilität im distalen Bulbus cordis, einem embryonalen Vorläufergebiet des RVOT, stark reduziert, was zu strukturellen Schwächen und Fehlbildungen im Blutfluss führt (56, 57).

1.5 Physiologische Funktion des RVOT unter Ruhebedingungen

Mithilfe von Hochgeschwindigkeitskinematografie und Dehnungsmessungen am Hundemodell konnte gezeigt werden, dass sich der RVOT in der frühen Systole aktiv ausdehnt und in der späten Systole kontrahiert, wodurch eine peristaltische Bewegung entsteht, die den Blutfluss unterstützt (58). Diese zeitlich koordinierte Kontraktion während der Systole verleiht dem RVOT eine sphinkterähnliche Funktion, indem sie den Blutfluss unterstützt und einen retrograden Rückfluss in den rechten Ventrikel verhindert (13, 52). Während der Systole reduziert sich der Querschnitt des RVOT um etwa 20 %. Trotz der systolischen RVOT-Kontraktion bleibt der dadurch entstehende Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie im gesunden Herzen mit etwa 3 bis 4 mmHg relativ gering im Vergleich zu den Druckverhältnissen auf der linken Herzseite (13, 58). Obwohl die Drücke in der Pulmonalarterie während der RV-Systole niedrig sind, ist der entstehende Druckgradient funktionell relevant und trägt wesentlich zur Aufrechterhaltung eines kontinuierlichen pulmonalen Blutflusses bei (59, 60). Während der Diastole, insbesondere in der Phase der Vorhofkontraktion, erschlafft der RVOT und ermöglicht so den Einstrom von Blut in den rechten Ventrikel (58). In dieser Phase fällt die Volumenabnahme im RVOT geringer aus als im Einflusstrakt oder am Apex des rechten Ventrikels, was auf die höhere strukturelle Steifigkeit und die reduzierte Dehnbarkeit des RVOT zurückzuführen ist (61, 62).

1.6 Physiologische Funktion des RVOT unter Belastungsbedingungen

Unter Belastung reguliert der RVOT den pulmonalen Blutfluss, indem er seinen Widerstand dynamisch an die veränderten hämodynamischen Anforderungen anpasst (63, 64). Insbesondere bei jüngeren und gut trainierten Personen treten unter körperlicher Belastung deutliche Druckgradienten zwischen RV und Pulmonalarterie (PA) auf, die als normale physiologische Anpassung gewertet werden (63). In einer Studie an gesunden, teils ausdauertrainierten Proband*innen über 45 Jahre zeigte sich, dass der systolische RV-Druck unter Belastung stärker anstieg als der systolische PA-Druck, was auf einen

erhöhten transvalvulären Fluss und einen moderat gesteigerten Widerstand im RVOT hinweist (64).

Die dabei entstehende Druckdifferenz ist auf eine verstärkte Kontraktion des RVOT und eine gesteigerte Auswurfdynamik des RV unter sympathischer Stimulation zurückzuführen (65-67).

Der RV-Druck kann unter Belastung so stark steigen, dass der RVOT bis zu 30 % des systolischen Gradienten zwischen RV und PA trägt (64). Dieser Mechanismus stützt die Pumpfunktion des RV, ohne die Lungenstrombahn übermäßig zu belasten. Eine adaptive Erhöhung des RVOT-Widerstands schützt das RV-PA-System vor exzessiven Druckspitzen, steuert den Blutfluss zugunsten des sensiblen Niederdruckstromgebiets der PA und trägt wesentlich zur Aufrechterhaltung einer stabilen pulmonalen Mikrozirkulation bei (68, 69). Bei Rennpferden ist ein vergleichbarer Mechanismus mit starken Drucksteigerungen und Lungenödemem verknüpft. Beim Menschen ist seine Bedeutung jedoch weiterhin unklar (70-72). Zusammenfassend ermöglicht der RVOT unter Belastung eine effiziente Blutflussregulation, indem er einerseits den Auswurf aus dem rechten Ventrikel optimiert und andererseits die pulmonale Strombahn vor übermäßiger Druckbelastung schützt (63, 64).

1.7 Mechanismen der RVOT-Dysfunktion bei PH

Physiologisch arbeitet der rechte Ventrikel gegen einen niederwiderständigen pulmonalen Kreislauf. Die Myokardfasern des RV sind überwiegend longitudinal orientiert, mit einem kleineren Anteil zirkulärer Fasern im RVOT (73, 74). Eine chronische Druckbelastung im Rahmen einer PH induziert eine konzentrische Hypertrophie des gesamten RV, einschließlich des RVOT (75). Dabei verdicken sich insbesondere die Muskelfasern im infundibulären Septoparenchym (Septoparietalbündel) des RVOT, was eine subpulmonale Einengung zur Folge haben kann (75). Persistiert die Druckbelastung, wandelt sich die zunächst adaptive konzentrische Hypertrophie in ein maladaptives, exzentrisches Remodeling. In der Folge dilatieren sowohl der RV als auch der RVOT, was mit einer zunehmenden Dyssynchronie der Kontraktionsmuster einhergeht (75). Bei länger bestehender PH tritt zusätzlich zur Muskelhypertrophie ein struktureller Umbau der extrazellulären Matrix mit vermehrter Kollageneinlagerung im RV auf. Die entstehende Fibrosierung erfüllt dabei eine doppelte Rolle, die sich im Verlauf verändert. Anfänglich dient dies als adaptive Antwort zur Begrenzung der Dilatation und zur Formstabilisierung von RV und RVOT, langfristig jedoch wirkt es als maladaptiver Faktor mit Zunahme der diastolischen Steifigkeit und gestörter Kontraktionskoordination (76).

Strukturelle Veränderungen können bereits frühzeitig zu einer funktionellen Schwächung des RVOT führen (77). Dies zeigt sich insbesondere in einer verminderten Fraktionsverkürzung des RVOT, bei der im Verhältnis zum enddiastolischen Durchmesser nur noch eine eingeschränkte Kontraktion nachweisbar ist (52). Bei fortgeschrittener PH verliert der RVOT seinen koordinierten, torsionsartigen „Auswring“-Mechanismus (78). Der RVOT fungiert zunehmend passiv als Durchleitungsabschnitt, beteiligt sich kaum noch aktiv am Auswurf und erreicht sein Minimalvolumen nahezu zeitgleich mit dem übrigen RV (77, 78). Hämodynamisch manifestiert sich die fortgeschrittene PH in charakteristischen Veränderungen des Flussprofils im RVOT (79). Bei erhöhter pulmonaler Nachlast zeigt sich im RVOT-Dopplerflussprofil der Echokardiographie ein systolischer kerbenförmiger Einbruch, das sogenannte „Notching“. Dieses Flussphänomen korreliert unmittelbar mit einem deutlich erhöhten PVR. Diese Einkerbung tritt typischerweise bei präkapillärer PH auf, fehlt jedoch bei postkapillärer PH (79). Ein weiteres hämodynamisches Kennzeichen der PH im Bereich des RVOT ist die verkürzte systolische Beschleunigungszeit des RVOT-Flusses. Die Zeitspanne vom Beginn des Auswurfs bis zur maximalen Flussgeschwindigkeit ist bei erhöhter pulmonaler Nachlast deutlich verkürzt und liegt häufig unter 100 ms (80).

1.8 Zielsetzung

Die rechtsventrikuläre Pumpfunktion bestimmt Prognose und Therapieentscheidungen bei pulmonaler Hypertonie maßgeblich (23, 81, 82). Während konventionelle 2D-Parameter wie die systolische Exkursion der Trikuspidalebene (TAPSE), die fraktionelle Flächenänderung des RV (FAC), die longitudinale Strain sowie das Verhältnis von TAPSE zum systolischen pulmonalarteriellen Druck (sPAP) nach den Leitlinien von 2022 unverzichtbar bleiben (1), erlauben moderne 3D-Echokardiografien eine vollständige dreidimensionale Erfassung von endsystolischem und enddiastolischem Volumen sowie der globalen Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels (1, 83-85). Diese Verfahren bilden jedoch nur bedingt regionale Funktionsstörungen ab. Der RVOT macht bis zu fünfzehn Prozent des Gesamtvolumens des rechten Ventrikels aus und liefert einen relevanten Beitrag zur globalen Pumpleistung (13, 52). Frühere Studien belegen seine prognostische Bedeutung, basieren aber überwiegend auf 2D-M-Mode-Ansätzen (86-90). Eine technisch weiterentwickelte 3D-Segmentierung des RVOT kann lokale Deformationsmuster sichtbar machen und funktionelle Defizite identifizieren, bevor sie sich in globalen Parametern widerspiegeln (13, 62, 84). Das vorliegende Projekt nutzt eine hochauflösende 3D-Echokardiografie mit halb-automatisierter Segmentierung, um endsystolische und

enddiastolische RVOT-Volumina sowie die daraus abgeleitete RVOT-Ejektionsfraktion zu bestimmen. Durch Kopplung dieser Messungen mit hämodynamischen Daten soll der Einfluss einer erhöhten pulmonalen Nachlast auf die RVOT-Funktion überprüft werden.

Vor diesem Hintergrund werden drei miteinander verknüpfte Hypothesen geprüft:

1. Frühe Dysfunktionserkennung
 - Die aus der 3D-Segmentierung abgeleitete RVOT-Ejektionsfraktion identifiziert subklinische Funktionsdefizite früher und sensitiver als globale rechtsventrikuläre Kennzahlen.
2. Unabhängiger prognostischer Mehrwert
 - Eine niedrige 3D-RVOT-EF prognostiziert eine klinische Verschlechterung unabhängig von TAPSE, fraktioneller Flächenänderung, globaler 3D-RV-EF und longitudinalem Strain der freien Wand.
3. Präzisere Risikostratifizierung
 - Die Einbeziehung der 3D-RVOT-EF verbessert die Vorhersage klinischer Ereignisse wie Hospitalisation, Therapieintensivierung und Gesamtmortalität gegenüber Modellen, die nur etablierte Echokardiografiegrößen nutzen.

2 METHODEN

2.1 Patientenauswahl und Studiendesign

Wir führten eine prospektive Analyse von Patient*innen durch, die fortlaufend zwischen November 2020 und März 2022 in die EXERTION-Studie (Belastungshämodynamik, RV-Kopplung und Echokardiographie bei PH; ClinicalTrials.gov: NCT04663217) eingeschlossen wurden. Vor Studieneinschluss wurde von allen Patient*innen und Kontrollpersonen eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

Die Diagnose einer PAH, einer CTEPH oder einer PH infolge einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) erfolgte mittels RHK. Anschließend wurde die Diagnose durch ein interdisziplinäres Gremium aus Pneumolog*innen und Radiolog*innen anhand der neuesten Leitlinien überprüft und gegebenenfalls angepasst (1, 91, 92).

Als Kontrollkohorte dienten Patient*innen, die aufgrund von Belastungsdyspnoe und Verdacht auf PH überwiesen worden waren, bei denen jedoch im Rahmen invasiver Diagnostik eine pulmonale Gefäßerkrankung ausgeschlossen werden konnte, definiert als ein PVR unter zwei WU. Zudem bestanden keine relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankungen.

Die Untersuchungen wurden im Einklang mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universität Gießen genehmigt (Genehmigungsnummer 117/16) (93). Alle Teilnehmenden durchliefen ein standardisiertes diagnostisches Protokoll. Eine 3D-Echokardiografie gemäß aktueller Empfehlungen wurde, sofern möglich, am Vortag der Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt (84). Eine Teilgruppe dieser Patient*innen wurde bereits in früheren Auswertungen der EXERTION-Studie berücksichtigt (17, 94).

Zusätzlich analysierten wir eine separate Gruppe von 43 gesunden Kontrollpatient*innen aus dem Archiv der Semmelweis-Universität in Budapest, die zuvor Teil einer publizierten Normwertstudie gewesen waren (95). Die Rekrutierung dieser gesunden Kontrollpersonen erfolgte über Community-Screenings, Krankenhauspersonal, Angehörige sowie Patient*innen, die zur kardiologischen Abklärung ohne gesicherte kardiovaskuläre Diagnose überwiesen worden waren. Das Studienprotokoll wurde durch die zuständige Ethikkommission genehmigt (Genehmigungsnummer 169/2018). Die Teilnehmenden unterzogen sich einer Routinediagnostik, anthropometrischen Messungen, Blutdruckkontrollen sowie einer Elektrokardiografie und einer Echokardiografie. Die Ausschlusskriterien entsprachen denen, die bereits von Yogeswaran et al. 2023 beschrieben wurden (96).

2.2 Materialien und Software

Im Folgenden werden für die Studie genutzten Materialien inklusive Herstellerangaben aufgeführt.

Katheter

- Pressure-Volume Catheter
Hersteller: CD Leycom, BP Hengelo (Niederlande)
- Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter
Hersteller: Edwards Lifescience, Unterschleißheim (Deutschland)

Hardware

- ***Katheter-Module***
 - **Mac-Lab Hämodynamisches Messsystem**
Einsatz: Hämodynamische Datenerfassung während des Rechtsherzkatheters
Hersteller: GE Healthcare, Chicago, IL (USA)
 - **Inca Modul Monitor M1526**
Einsatz: Echtzeit-Erfassung und Analyse von Druck-Volumen-Relationen während der Rechtsherzkatheteruntersuchungen zur detaillierten Charakterisierung der rechtsventrikulären Hämodynamik.
Hersteller: CD Leycom, BP Hengelo (Niederlande)
- ***Echokardiographie-Geräte***
 - **Philips EPIQ 7G**
Einsatz: 3D Echokardiographie (RV-fokussiert), Nutzung des „HM ACQ“-Tools zur Datensatzakquise
Hersteller: Philips Healthcare, Best (Niederlande)
 - **Philips EPIQ 7 (X5-1-Transducer)**
Verwendung bei gesunder Kontrollgruppe (alternativ zu GE-Systemen)
Hersteller: Philips Healthcare, Best (Niederlande)
 - **GE Vivid E95 (4V-D oder 4Vc-D Transducer)**
Verwendung bei gesunder Kontrollgruppe
Hersteller: GE Healthcare, Horten (Norwegen)

Software

- **ConductNT 3.18**
Hersteller: CD Leycom, Hengelo (Niederlande)
- **Microsoft Office Excel 2024**
Hersteller: Microsoft Corporation, Redmond (USA)
- **Argus Software Package Version VE40A**
Hersteller: Siemens Syngo MMWP, Siemens Healthcare, Forchheim (Deutschland)

- **SPSS Software Version 29.0**
Hersteller: IBM, Armonk (USA)
- **Philips IntelliSpace Cardiovascular Workstation**
Hersteller: Koninklijke Philips N.V., Best (Niederlande)
- **„4D RV-FUNCTION 2“**
Hersteller: TomTec Imaging GmbH, Unterschleißheim (Deutschland)
- **Python 3.13.3**
Hersteller: Python Software Foundation, Wilmington, Delaware (USA)

2.3 Rechtsherzkatheter

Alle Patient*innen durchliefen eine standardisierte Rechtsherzkatheteruntersuchung gemäß den etablierten Protokollen des lokalen Referenzzentrums (1, 97). Die Untersuchung wurde in Rückenlage und unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Als Nullpunkt des Druckaufnehmers wurde die Ebene des linken Vorhofs festgelegt, anatomisch orientiert an der Projektion der mittleren Axillarlinie. Ein Swan-Ganz-Katheter (7,5 F) wurde unter kontinuierlicher Drucküberwachung über die V. jugularis interna, alternativ über eine andere zentrale Vene, in die Pulmonalarterie vorgeschoben. Die Druckmessung im rechten Atrium (RA), im RV und in der PA sowie die Bestimmung des PAWP erfolgten jeweils unter endexpiratorischen Bedingungen. Der mPAP, der sPAP und der diastolische pulmonalarterielle Druck (dPAP) wurden kontinuierlich aufgezeichnet (1). Das Herzzeitvolumen (Cardiac Output CO, HZV) wurde mittels direkter oder indirekter Fick-Methode bestimmt (1). Der PVR wurde mit nachfolgender Formel berechnet:

$$PVR = \frac{mPAP - PAWP}{HZV} \quad (1)$$

Die pulmonal-arterielle Kapazität (PAC) wurde wie folgt berechnet:

$$PAC = \frac{SV}{\text{Pulsdruck}} = \frac{\left(\frac{HZV}{\text{Herzfrequenz}}\right)}{(sPAP - dPAP)} \quad (2)$$

(98). Zur Berechnung des kardialen Index (Cardiac Index, CI) wurde das HZV durch die berechnete Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) dividiert. Die BSA wurde nach der Formel von DuBois berechnet:

$$BSA = 0.007184 \times \text{Größe}^{0.725} \times \text{Gewicht}^{0.425} \quad (3)$$

2.4 Echokardiographie und ReVISION Analysis

Alle Patient*innen unterzogen sich einer 3D-Echokardiographie mithilfe des Ultraschallsystems Philips EPIQ 7G. Zur Darstellung des RV wurde ein speziell RV-fokussierter Schallkopfblick gewählt. Die Datensätze wurden über mehrere Herzzyklen hinweg mithilfe des Heart-Model-Acquisition-Modus (HM ACQ) akquiriert, der eine standardisierte 3D-Erfassung zur automatisierten Volumenanalyse ermöglicht (99). Entsprechend den Leitlinien wurde dabei auf eine möglichst hohe Bildrate (volumes per second, VPS) geachtet (100). Anschließend wurden die 3D-Rekonstruktion des RV und die Erstellung sogenannter „3D-RV-Casts“ über die Philips IntelliSpace Cardiovascular Workstation (Koninklijke Philips N.V., Best, Niederlande) in Kombination mit der Software „4D RV-FUNCTION 2“ (TomTec Imaging GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) durchgeführt. Hierfür wurden die endokardialen Grenzen des RV mithilfe eines 3D-Speckle-Tracking-Algorithmus automatisch nachverfolgt und in einem dreidimensionalen Gittermodell (Mesh) dargestellt. Bei Bedarf konnten die Untersuchenden die Konturen manuell nachjustieren, um die Volumenmessungen zu optimieren (siehe Abbildungen 1 bis 4).

Vor der weiteren Analyse wurde eine interne Qualitätskontrolle durchgeführt, um ausschließlich jene 3D-Datensätze einzubeziehen, deren Bildqualität für eine quantitative RV-Bewertung als ausreichend eingestuft wurde. Folgende Kriterien wurden als Mindestanforderung für die Einschlussfähigkeit definiert:

1. eine Volumenbildrate (VPS) von mehr als 15,
2. eine klare Darstellung der anterioren freien RV-Wand, des RVOT und der Pulmonalklappe,
3. eine insgesamt hohe Bildschärfe, die eine sichere Nachverfolgung der endokardialen Kontur über den gesamten RV hinweg ermöglichte.

Datensätze mit unzureichender Darstellung des schmalen RVOT-Bereichs oder der Pulmonalklappensegmente wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Für die Analyse wurden nur Datensätze herangezogen, die alle vordefinierten Einschlusskriterien vollständig erfüllten.

Zur weiterführenden Segmentierung und detaillierten Funktionsanalyse des RV wurden die in TomTec erzeugten 3D-Mesh-Modelle in die ReVISION-Software (Argus Cognitive, Inc., Libanon, NH) exportiert (101, 102). Die Software erlaubt eine spezifische Unterteilung des RV in 15 Segmente, wodurch Einflussbereich, Apex und Ausflussbereich getrennt beurteilt werden können. Ausgehend vom enddiastolischen Mesh wird zunächst eine horizontale Schnittebene entlang der longitudinalen Achse definiert, um den

einflussreichen vom ausflussbezogenen Anteil abzugrenzen. Anschließend wurde eine vertikale Schnittebene definiert, die sich an den Mittelpunkten der Trikuspidal- und Pulmonalklappenebene orientiert und der Abgrenzung zwischen Einfluss- und Ausflussegment dient. Besonderes Augenmerk galt der präzisen Abgrenzung des RVOT (Segment 1). Hierzu bietet die TomTec-Software die Möglichkeit einer manuellen Feinjustierung von Trikuspidal- und Pulmonalannulus, sodass sowohl enddiastolisch als auch endsystolisch eine exakte RVOT-Abgrenzung möglich war. Die Genauigkeit der segmentalen Messungen, einschließlich des RVOT, wurde im Rahmen einer Food and Drug Administration (FDA) Validierung bestätigt und zeigte eine hohe Übereinstimmung mit manuellen Segmentierungen durch erfahrene Kardiolog*innen (103).

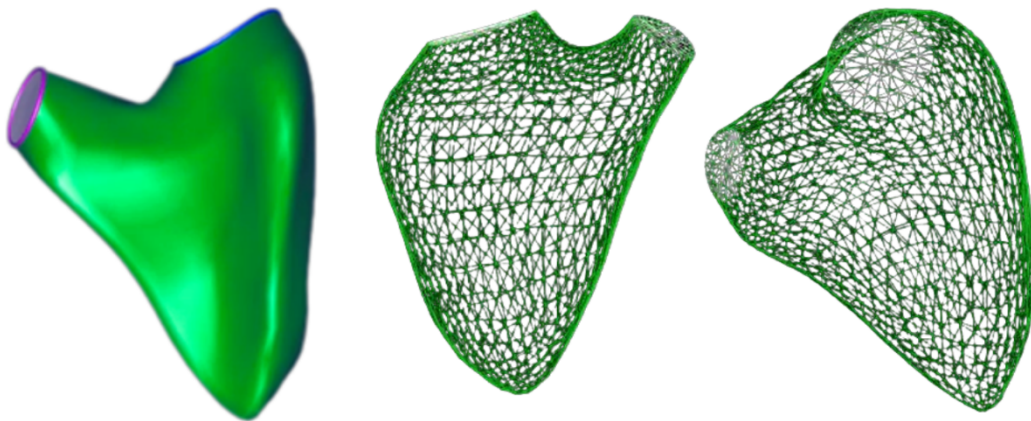


Abbildung 1: 3D-RV-Modell einer gesunden Kontrollperson mit normaler 3D-RV-EF.

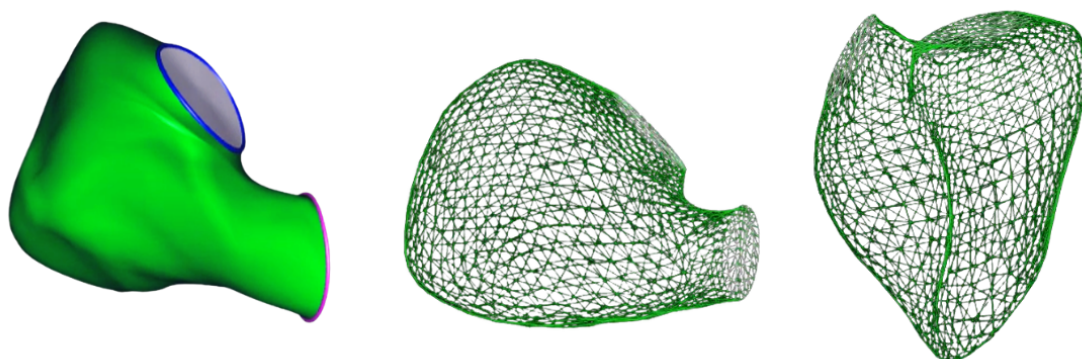


Abbildung 2: 3D-RV-Modell einer gesunden Kontrollperson.

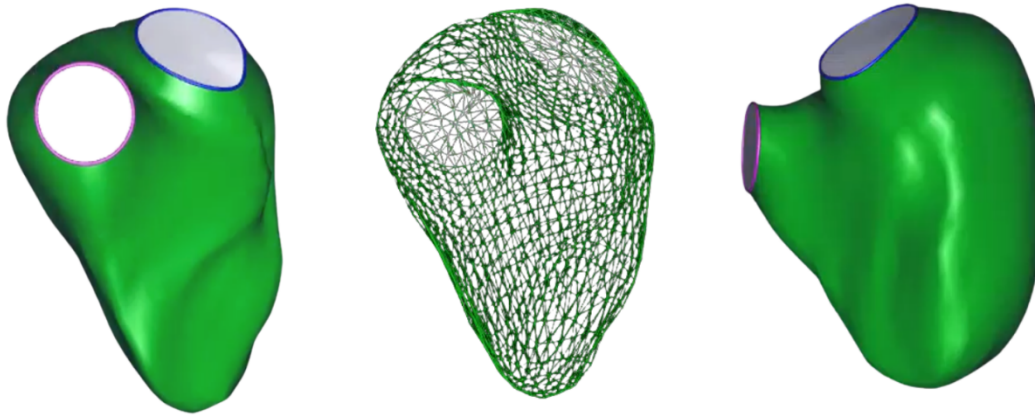


Abbildung 3: 3D-RV-Modell eines unserer Patient*innen mit deutlich dilatiertem Ventrikel.

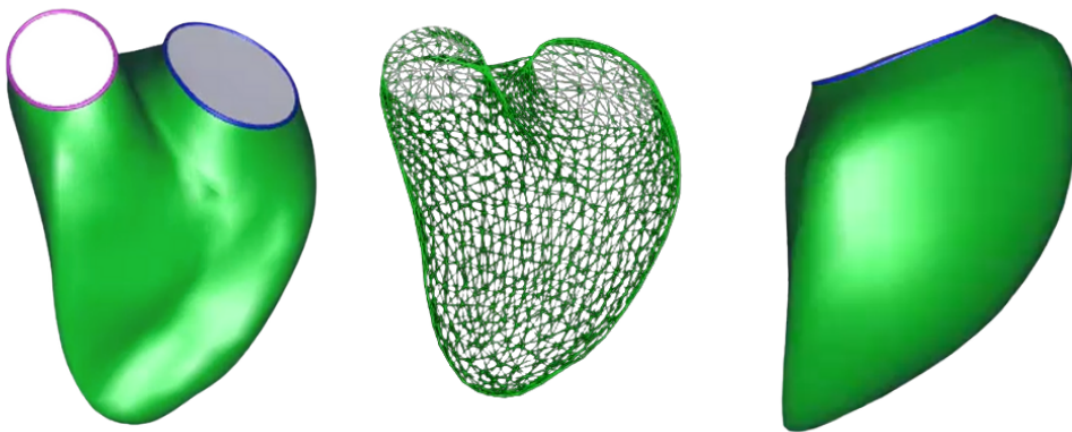


Abbildung 4: 3D-RV-Modell eines unserer Patient*innen mit deutlich dilatiertem Ventrikel.

Die Intraklassen-Korrelation (englisch: Intraclass Correlation Coefficient, ICC) wurde in dieser Kohorte an 15 zufällig ausgewählten Patient*innen bestimmt. Die Messungen wurden von zwei unabhängigen Ärzt*innen durchgeführt, die verblindet gegenüber den klinischen Daten waren. Die ICC betrug 0,977 für das 3D-RV-EDV, 0,986 für das 3D-RV-ESV, 0,966 für das 3D-RV-SV und 0,976 für die 3D-RV-EF. Der Interrater-Korrelationskoeffizient betrug 0,908 für das 3D-RV-EDV, 0,920 für das 3D-RV-ESV, 0,836 für das 3D-RV-SV und 0,826 für die 3D-RV-EF.

Die ReVISION-Methode verursachte keine zusätzliche Variabilität und gewährleistete die Übereinstimmung der RVOT-Parameter mit den 3D-RV-Volumina (EDV, ESV) und der 3D-RV-EF.

Alle Proband*innen der gesunden Kontrollgruppe wurden echokardiographisch untersucht, entweder mit dem Philips EPIQ 7 (X5-1-Schallkopf; Philips Medical Systems, Best, Niederlande) oder mit dem GE Vivid E95 (4V-D- oder 4Vc-D-Schallkopf; GE Healthcare, Horten, Norwegen).

2.5 Bewertung klinischer Risikostratifizierung, klinischer Verschlechterung (Clinical Worsening) und Überleben

Die Risikostratifizierung erfolgte anhand des REVEAL-Lite-2-Risikoscores, der mindestens drei der folgenden Variablen einbezieht: Funktionsklasse der New York Heart Association (NYHA) bzw. Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO), Herzfrequenz (HF), systolischer Blutdruck, 6-Minuten-Gehstrecke, B-Typ-natriuretisches Peptid (BNP) oder N-terminales Pro-B-Typ-natriuretisches Peptid (NT-proBNP) als laborchemische Biomarker für die Herzbelastung sowie die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR). Zusätzlich mussten mindestens zwei der zentralen Prädiktorvariablen, nämlich BNP- oder NT-proBNP-Spiegel, 6-Minuten-Gehstrecke sowie die NYHA- bzw. WHO-Funktionsklasse, in die Analyse eingehen. In die Stratifizierung wurden ausschließlich Patient*innen mit PH eingeschlossen. Zur Bewertung des individuellen Risikoprofils wurde für alle Patient*innen der Gesamtrisikoscore berechnet und anschließend eine Einteilung in eine niedrige, intermediäre oder hohe Risikogruppe vorgenommen (104).

Um das Auftreten einer klinischen Verschlechterung (Clinical Worsening) und das Überleben in dieser Kohorte zu erfassen, erfolgte eine prospektive Beobachtung bis zum 25. Januar 2025. Eine klinische Verschlechterung wurde definiert als das Eintreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: eine Reduktion der 6-Minuten-Gehstrecke um mindestens 15 % im Vergleich zum vorherigen Messwert, eine Verschlechterung der Funktionsklasse nach NYHA/WHO oder eine klinische Dekompensation, die zu Hospitalisierung, Anpassung der medikamentösen PAH-Therapie, Erhöhung oder Neueinführung von Diuretika, Lungentransplantation oder Tod führte (105).

Für die Analyse der klinischen Verschlechterung wurde jeweils nur das zuerst aufgetretene Ereignis berücksichtigt. Wenn sowohl eine klinische Verschlechterung als auch ein Todesfall dokumentiert waren, wurde ausschließlich das frühere Ereignis für diese Auswertung verwendet. Trat der Tod ohne vorherige Verschlechterung ein, wurde er entsprechend als klinische Verschlechterung gewertet.

In der Überlebensanalyse wurde ausschließlich die Gesamtmortalität (all-cause mortality) berücksichtigt, unabhängig davon, ob zuvor eine klinische Verschlechterung aufgetreten war.

2.6 Statistische Analyse

Die Variablen wurden anhand ihrer Verteilung modelliert. Die Güte der Anpassung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test quantifiziert und zusätzlich durch visuelle Inspektion von Histogrammen und Q-Q-Plots bewertet. Normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert plus/minus Standardabweichung angegeben, nicht normalverteilte als Median mit Interquartilsbereich. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Zusammenhänge zwischen Variablen wurden mit dem Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (ρ) bestimmt.

Der gewählte Test für Gruppenunterschiede orientierte sich an der Datenverteilung. Waren die Variablen normal verteilt, nutzten wir den t-Test, der Mittelwerte mit hoher Teststärke vergleicht und Unterschiede verlässlich erkennt. Zeigten die Daten keine Normalverteilung, setzten wir den Mann-Whitney-U-Test ein. Dieser nichtparametrische Test erfordert keine feste Verteilung, prüft die Wertränge und bleibt stabil gegenüber Ausreißern und Schiefe. Für beide Tests galt ein zweiseitiger p-Wert von 0,05 als Signifikanzgrenze (106). Zur Beurteilung der globalen Funktion des RV wurden etablierte Schwellenwerte herangezogen, hierunter fielen eine 3D-RV-EF von mindestens 35 %, eine TAPSE von über 17 mm, ein TAPSE-zu-sPAP-Verhältnis über 0,19 mm/mmHg sowie ein longitudinaler Strain der freien RV-Wand unter minus 19 % (24, 84, 107-111).

Um Einflussfaktoren der 3D-RVOT-EF zu prüfen, führten wir für jeden Prädiktor zunächst eine univariate lineare Regression durch. Prädiktoren mit p-Wert unter 0,005 flossen in das erste multivariate Modell ein. Variablen mit einem Variance-Inflation-Factor (VIF) größer als fünf wurden ausgeschlossen, um Multikollinearität zu vermeiden, also eine enge Korrelation zwischen Prädiktoren, die deren Einzelwirkung verdeckt. Danach strichen wir schrittweise den jeweils schwächsten Prädiktor, falls sein p-Wert über 0,10 lag und das adjustierte R-Quadrat unverändert blieb. Dieses rückwärtsgerichtete Vorgehen lässt am Ende nur Variablen im Modell, die die 3D- RVOT-EF unabhängig erklären. Die berichteten Kennwerte umfassen den Regressionskoeffizienten (Beta), den p-Wert, das 95%-Konfidenzintervall, den VIF, das R-Quadrat und das adjustierte R-Quadrat. Beta zeigt, um wie viel sich die 3D-RVOT-EF pro Einheit des Prädiktors ändert. Positives Beta entspricht einem Anstieg, negatives einem Rückgang. Ein Konfidenzintervall, das den Wert null nicht einschließt, gilt als Hinweis auf statistische Signifikanz. R-Quadrat

beschreibt, wie viel der Gesamtvarianz das Modell erklärt. Das adjustierte R-Quadrat justiert diesen Wert für die Zahl der Prädiktoren (112).

Die diagnostische Güte einzelner echokardiographischer Parameter zur Detektion einer reduzierten 3D-RVOT-EF wurde mittels Receiver-Operating-Characteristic-Analysen (ROC-Analysen) durchgeführt. Der optimale Schwellenwert ergab sich aus dem Youden Index, der die maximale Summe von Sensitivität und Spezifität definiert. Sensitivität bezeichnet den Anteil der Patient*innen mit verminderter 3D-RVOT-EF, die richtig positiv klassifiziert werden, während Spezifität den Anteil der Patient*innen ohne diesen Befund angibt, die korrekt negativ eingestuft sind (113).

Für die Prognose von Verschlechterung und Mortalität nutzten wir Kaplan-Meier-Analysen, Log-Rank-Tests und Cox-Regressionen. Kaplan-Meier-Analysen schätzen die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Zeitverlauf. Log-Rank-Tests vergleichen die Überlebenskurven verschiedener Gruppen. Cox-Regressionen bewerten parallel mehrere Variablen und liefern eine Hazard Ratio (HR), die das relative Risiko pro Einheit des Prädiktors beschreibt. Eine Hazard Ratio über eins bedeutet höheres Risiko, unter eins geringeres Risiko (114).

Für beide Endpunkte prüften wir klinisch demographische, echokardiographische und hämodynamische Faktoren separat. Alle Parameter jeder Kategorie wurden zunächst univariat und anschließend multivariat im Cox-Regressionsmodell analysiert. Die 3D-RVOT-EF wurde in sämtlichen multivariaten Modellen als kontinuierliche Variable berücksichtigt.

Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde in allen Auswertungen als statistisch signifikant gewertet. In den Abbildungen kennzeichnen horizontale Klammern jeweils die verglichenen Gruppenpaare. Das Signifikanzniveau wird dabei mit Symbolen dargestellt: ns für $p \geq 0,05$, ein Stern für $p < 0,05$, zwei Sterne für $p < 0,01$, drei Sterne für p kleiner als 0,001 und vier Sterne für $p < 0,0001$.

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS, Version 29.0 (IBM, Armonk, New York, USA), sowie Python, Version 3.13.3 (Python Software Foundation, Wilmington, Delaware, USA), durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Die Studienpopulation

Die Studienkohorte umfasste insgesamt 43 Patient*innen, darunter fünf aus der Patient*innen-Kontrollgruppe. Zusätzlich wurde eine Vergleichsgruppe mit 43 gesunden Teilnehmer*innen aus einem weiteren Zentrum eingeschlossen. Abbildung 5 zeigt in Form eines Flussdiagramms die finale Zusammensetzung der Studienpopulation (n = 86) nach Ausschluss von Patient*innen mit fehlenden oder unplausiblen Datensätzen sowie mit spezifischen Diagnosen, die eine Studienteilnahme ausschlossen.

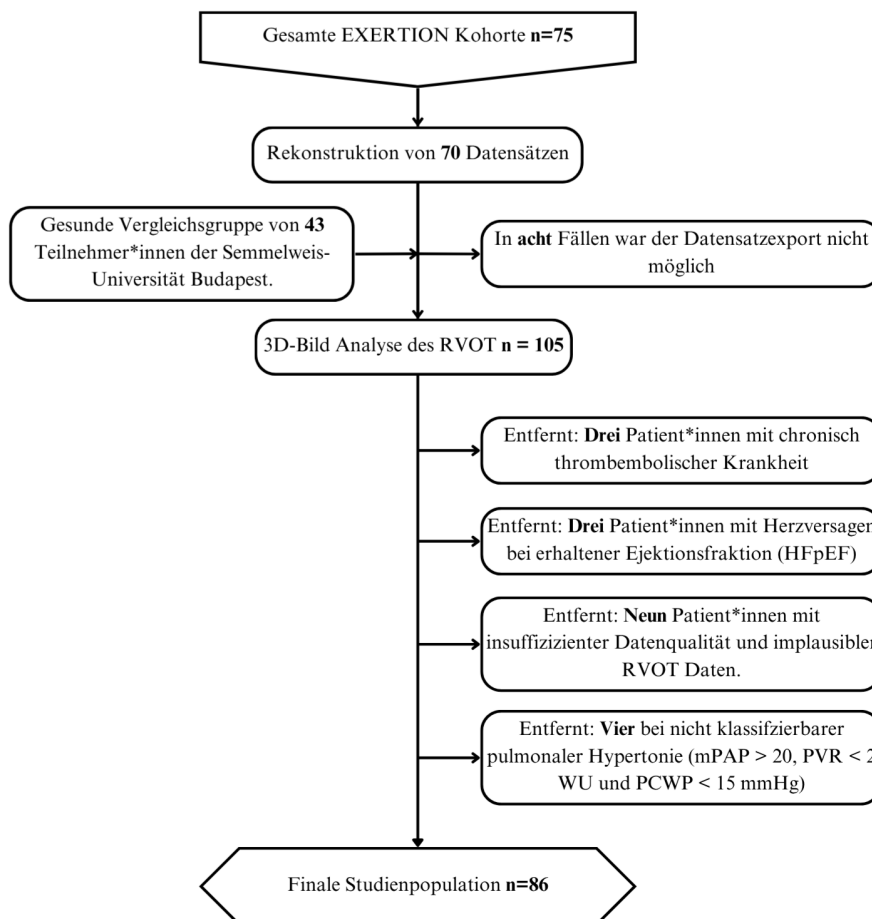


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Auswahl sowie zum Ein- und Ausschluss von Patient*innen in die Studienkohorte.

Das mediane Alter lag bei 70,0 Jahren mit einem Interquartilsabstand von 60,0 bis 77,0 Jahren. Die Mehrheit der Teilnehmer*innen war weiblich (63 %) und wurde in NYHA/WHO-Funktionsklasse III (65 %) eingestuft. Die meisten Studienteilnehmer*innen hatten eine Diagnose von PAH oder CTEPH (jeweils 37 %). Die vollständigen Ausgangsmerkmale der Studienkohorte sind in den Tabellen 2 bis 7 dargestellt. Abbildung 6 zeigt exemplarische 3D-Rekonstruktionen des RV, die mithilfe der ReVISION-Software erstellt wurden. Der RVOT wird dabei aus drei unterschiedlichen Blickwinkeln hervorgehoben. Bei 22 Teilnehmer*innen mit PH, entsprechend 58 %, war die 3D-RVOT-EF reduziert. In der Patient*innen-Kontrollgruppe wurde dieser Befund bei keiner Person beobachtet. Die Ausgangsmerkmale der gesunden Kontrollkohorte sind in Tabelle 7 dargestellt. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte eine 3D-RVOT-EF von 44,2 % mit einem Interquartilsabstand von 37,6 bis 49,3 %. Dieser Wert ähnelt dem der Patient*innen-Kontrollgruppe, unterscheidet sich jedoch signifikant von den Befunden bei Teilnehmenden mit einem PVR über zwei Wood Units. Abbildung 10 bietet eine visuelle Übersicht über die 3D-RVOT-EF in allen Gruppen.

Die mediane Nachbeobachtungszeit im Hinblick auf klinische Verschlechterung betrug 42 Monate, mit einem Interquartilsabstand von 38 bis 47 Monaten. Insgesamt wurden 20 Ereignisse klinischer Verschlechterung dokumentiert. Die häufigsten Ereignisse umfassten Hospitalisierungen (6 Fälle, 30 %), Eskalationen der PH-Therapie (5 Fälle, 25 %) sowie eine Verschlechterung der 6-Minuten-Gehstrecke (4 Fälle, 20 %). Weitere Ereignisse waren Todesfälle ohne vorherige klinische Verschlechterung (3 Fälle, 15 %), eine Verschlechterung der Funktionsklasse nach NYHA (3 Fälle, 15 %) sowie die Neueinführung von Diuretika (1 Fall, 5 %). Während des Beobachtungszeitraums verstarben insgesamt acht Teilnehmende.

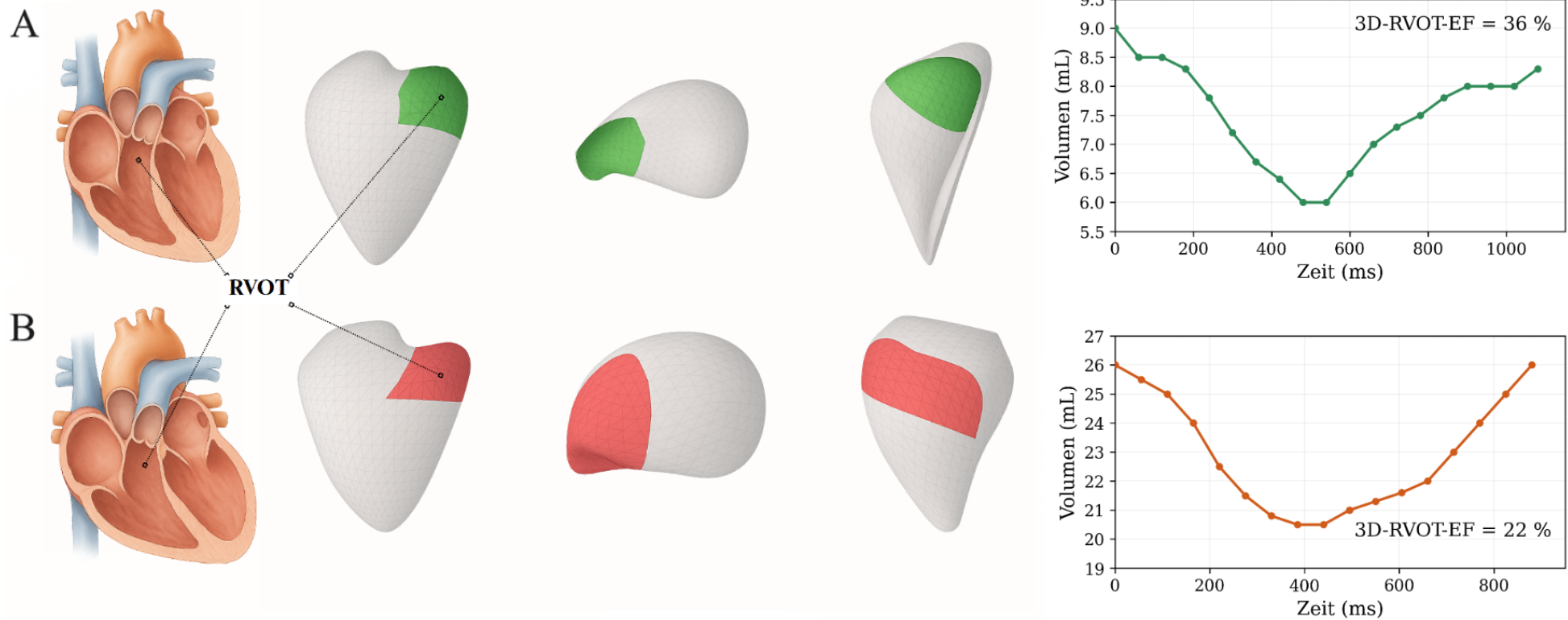


Abbildung 6: Segmentierte 3D-Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT) mittels ReVISION-Software.

Gezeigt werden exemplarische Fälle einer Kontrollperson ohne reduzierte 3D-RVOT-Ejektionsfraktion (Fall A) und eines Teilnehmenden mit reduzierter 3D-RVOT-Ejektionsfraktion (Fall B).

3.2 Tabellarische Darstellung der Studienpopulation und ihrer Hauptbefunde

Im Folgenden werden die Tabellen 2 bis 7 vorgestellt. Sie fassen die zentralen Charakteristika der Studienpopulation sowie die erhobenen Befunde zusammen. Die Patient*innen wurden in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 (Patient*innen-Kontrollgruppe) mit niedrigem PVR und hoher 3D-RVOT-EF, Gruppe 2 mit hohem PVR und hoher 3D-RVOT-EF sowie Gruppe 3 mit hohem PVR und niedriger 3D-RVOT-EF. Die 3D-RVOT-EF wurde anhand des Medians von 30,4 % dichotomisiert: Werte < 30,4 % galten als „niedrig“, Werte \geq 30,4 % als „hoch“. Der PVR wurde orientierend an den aktuellen Leitlinien anhand eines vordefinierten Grenzwerts von 2 WU in „niedrig“ (< 2 WU) beziehungsweise „hoch“ (\geq 2 WU) eingeteilt (1). Tabelle 2 enthält die Basismerkmale der Studienpopulation, gefolgt von Tabelle 3 mit den Diagnosegruppen und Funktionsklassen. Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchungen. Tabelle 5 fasst die echokardiographischen Befunde zusammen. Tabelle 6 stellt die Ergebnisse der ReVISION-Analyse dar, während Tabelle 7 die Ausgangscharakteristika der Gießener Kohorte mit einer gesunden Kontrollgruppe aus Budapest vergleicht.

Alle Werte sind angegeben als absolute und relative Häufigkeiten (n/n, n %), als Median mit Interquartilsabstand oder als Mittelwert mit Standardabweichung. Ein Vergleich der Gruppen wurde für Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 sowie für Gruppe 2 gegenüber Gruppe 3 durchgeführt. Die verwendeten Signifikanztests sind folgendermaßen gekennzeichnet:

a Pearson-Chi-Square-Test gesamt

b Mann-Whitney-U-Test

c t-Test

	Gesamt	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		<i>p</i> -Wert	
		Niedriger PVR, hohe 3D-RVOT-EF	Hoher PVR, hohe 3D-RVOT-EF	Hoher PVR, hohe 3D-RVOT-EF	Hoher PVR, niedrige 3D-RVOT-EF	Gruppe 1 vs. 2	Gruppe 2 vs. 3		
Patient*innen, n (%)	43 (100)	5 (12)	16 (37)	22 (51)		n/a	n/a		
Geschlecht, männlich/weiblich, n/n	16/27	3/2	4/12	9/13		0,323 ^a			
Alter, Jahre	70,0 [60,0–77,0]	44,0 [36,0–54,0]	70,5 [58,5–77,5]	71,5 [61,5–79,0]		0,008 ^b	0,711 ^b		
BMI, kg/m ²	26,6 [23,5–32,4]	31,0 [26,2–34,7]	27,4 [24,6–34,6]	24,7 [23,2–31,7]		0,65 ^b	0,315 ^b		
BNP, pg/mL	110,0 [16,0–318,0]	14,0 [5,0–68,0]	36,0 [13,0–102,5]	277,5 [97,0–451,0]		0,321 ^b	<0,001 ^b		
eGFR, mL/min/1.73 m ²	75,9±28,6	118,0±16,1	80,1±26,0	63,4±22,4		0,007 ^c	0,041 ^c		
Herzfrequenz, Schläge pro Minute	69,6±13,1	67,6±10,7	67,6±12,3	71,5±14,4		0,997 ^c	0,385 ^c		

Tabelle 2: Ausgangscharakteristika der Studienpopulation

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>p-Wert</i>	
		Niedriger PVR, hohe 3D-RVOT-EF	Hoher PVR, hohe 3D-RVOT- EF	Hoher PVR, niedrige 3D-RVOT-EF	Gruppe 1 vs. 2	Gruppe 2 vs. 3
Diagnose, n (%)						
Nicht-PH (Patient*innenkontrollgruppe)	5 (12)	5 (100)	0	0	n/a	n/a
PAH (PH-Gruppe 1)	16 (37)	0	6 (38)	10 (45)	n/a	n/a
PH-HFpEF (PH-Gruppe 2)	6 (14)	0	4 (25)	2 (9)	n/a	n/a
CTEPH (PH-Gruppe 4)	16 (37)	0	6 (38)	10 (45)	n/a	n/a
NYHA/WHO Funktionsklasse, n (%)						
II	13 (30)	4 (80)	6 (38)	3 (14)	n/a	n/a
III	28 (65)	1 (20)	10 (63)	17 (77)	n/a	n/a
IV	2 (5)	0	0	2 (9)	n/a	n/a

Tabelle 3: Diagnosegruppen und Funktionsklassen

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>p-Wert</i>	
		Niedriger PVR, hohe 3D-RVOT-EF	Hoher PVR, hohe 3D-RVOT-EF	Hoher PVR, niedrige 3D-RVOT-EF	Gruppe 1 vs. 2	Gruppe 2 vs. 3
Rechtsherzkatheter						
mPAP, mm Hg	35,7±12,3	15,6±3,0	34,8±8,7	40,9±10,9	<0,001 ^c	0,076 ^c
PVR, WU	5,3 [2,7–7,6]	1,2 [1,0–1,5]	5,1 [2,9–6,4]	6,6 [3,5–9,6]	<0,001 ^b	0,089 ^b
Kardialer Index, L/min/m ²	2,6±0,6	3,5±0,6	2,6±0,3	2,5±0,6	<0,001 ^c	0,582 ^c
PAWP, mm Hg	10,3±4,6	6,4±1,9	11,1±5,2	10,7±4,3	0,067 ^c	0,807 ^c
PAC, mL/mm Hg	2,0 [1,3–3,5]	8,8 [7,3–10,2]	2,4 [1,8–3,5]	1,6 [1,1–2,1]	<0,001 ^b	0,014 ^b
PP, mm Hg	37,0±18,0	12,8±1,5	33,4±13,8	45,0±17,2	0,004 ^c	0,032 ^c

Tabelle 4: Rechtsherzkatheterdaten

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	p-Wert	
		Niedriger PVR, hohe 3D-RVOT-EF	Hoher PVR, hohe 3D-RVOT-EF	Hoher PVR, niedrige 3D-RVOT-EF	Gruppe 1 vs. 2	Gruppe 2 vs. 3
Echokardiographie						
3D-RV-EDV, mL	122,6 [101,3–149,9]	101,3 [96,0–113,0]	108,4 [86,3–134,4]	143,1 [114,8–190,6]	0,78 ^b	0,002 ^b
3D-RV-ESV, mL	70,8 [53,8–95,5]	50,9 [45,4–55,4]	58,7 [38,0–73,4]	92,6 [64,4–134,0]	0,354 ^b	<0,001 ^b
3D-RV-SV, mL	51,6 [45,4–60,1]	48,4 [45,8–63,4]	52,4 [43,4–61,0]	51,6 [45,0–63,2]	0,869 ^c	0,929 ^c
RV-EDD, mm	46,1±8,1	35,8±3,4	41,8±6,2	51,5±5,5	0,056 ^c	<0,001 ^c
RV-EDA, cm ²	27,4±7,9	21,2±3,6	24,1±6,8	31,3±7,4	0,376 ^c	0,004 ^c
RV-ESA, cm ²	19,17±7	12,7±2,9	15,4±4,8	23,4±6,4	0,492 ^c	<0,001 ^c
3D-RV-EF, %	42,7±9,8	51,1±5,9	48,7±6,9	36,3±8,0	0,492 ^c	<0,001 ^c
3D-RV-FWS, %	-22,1±6,1	-29,5±5,8	-23,8±3,7	-19,2±5,8	0,016 ^c	0,008 ^c
3D-RV-4-Kammer strain, %	-17,5±4,5	-21,9±2,6	-19,0±2,7	-15,3±4,8	0,055 ^c	0,009 ^c
RV-FAC, %	29,5±12,5	41,8±4,6	34,1±12,1	23,2±10,5	0,188 ^c	0,005 ^c
TAPSE, mm	20,2±3,8	23,1±3,6	20,8±3,3	19,1±4,0	0,186 ^c	0,182 ^c
TAPSE/PASP, mm/mm Hg	0,35 [0,2–0,6]	1,0 [0,9–1,0]	0,4 [0,3–0,5]	0,2 [0,2–0,3]	<0,001 ^b	0,008 ^b

Tabelle 5: Echokardiographische Daten

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>p-Wert</i>	
		Niedriger PVR, hohe 3D-RVOT-EF	Hoher PVR, hohe 3D-RVOT-EF	Hoher PVR, nied- rige 3D-RVOT-EF	Gruppe 1 vs .2	Gruppe 2 vs. 3
ReVISION Software Analyse						
3D-RVOT-EF, %	30,4 [18,5–36,9]	38,9 [38,8–41,4]	36,2 [31,8–40,9]	19 [10,7–23,2]	0,46 ^b	<0,001 ^b
3D-RVOT EDV, mL	17,9 [13,7–23,0]	17,9 [17,1–20,4]	14,2 [12,2–18,2]	19,3 [14,6–27,2]	0,109 ^b	0,011 ^b
3D-RVOT ESV, mL	11,9 [8,8–17,1]	11,0 [10,7–12,0]	8,8 [7,8–11,9]	17,1 [11,5–23,2]	0,275 ^b	<0,001 ^b
3D-RVOT SV, mL	4,9±2,1	7,3±1,1	5,6±1,5	3,8±2,1	0,03 ^c	0,008 ^c

Tabelle 6: ReVISION Analyse

	Gesamt (Gießen)	Gesamt (Budapest)	p-Wert
Patient*innen, n	43	43	
Geschlecht, männlich/weiblich, n/n	16/27	16/27	1 ^a
Alter, Jahre	70,0 [60,0–77,0]	63,2 ± 6,1	0,150 ^c
BMI, kg/m ²	26,6 [23,5–32,4]	26,3 [23,7–28,5]	0,174 ^b
Herzfrequenz, Schläge pro Minute, (n)	69,6±13,1	69,6 ± 11,4, (39)	0,996 ^c
Echokardiographie			
3D-RV-EDV, mL	122,6 [101,3–149,9]	99,3 [83,4–78]	<0,001 ^b
3D-RV-ESV, mL	70,8 [53,8–95,5]	38,6 [31,6–48,2]	<0,001 ^b
3D-RV-SV, mL	51,6 [45,4–60,1]	59,9 [50,5–73,1]	0,003 ^b
RV-EDD, mm	46,1±8,1	32,5±5,1	<0,001 ^c
RV-EDA, cm ²	27,4±7,9	26,4±5,2	0,463 ^c
RV-ESA, cm ²	19,17±7	15,0±2,8	<0,001 ^c
3D-RV-EF, %	42,7±9,8	60,5±3,8	<0,001 ^c
3D-RV-FWS, %, (n)	–22,1±6,1	–32,4±4,3, (42)	<0,001 ^c
RV-FAC, %	29,5±12,5	43±3,7	<0,001 ^c
TAPSE, mm	20,2±3,8	24,2±4,4, (42)	<0,001 ^c
ReVISION Software Analyse			
	Gesamt (Gießen)	Gesamt (Budapest)	p-Wert
3D-RVOT-EF, % (n)	30,4 [18,5–36,9]	44,2 [37,6–49,3], (42)	<0,001 ^b
3D-RVOT-EDV, mL	17,9 [13,7–23,0]	16,3 [13,1–21,7]	0,323 ^b
3D-RVOT-ESV, mL, (n)	11,9 [8,8–17,1]	9,3 [7,1–12,2], (42)	<0,004 ^b
3D-RVOT-SV, mL	4,9±2,1	7,2±3	<0,001 ^c

Tabelle 7: Ausgangscharakteristika Gießen Kohorte vs. Budapester Kontrollgruppe

3.3 Zusammenhang der 3D-RVOT-EF mit Nachlast, RV-Dimensionen, RV-Volumina und globaler RV-Funktion

In der untersuchten Kohorte zeigte die 3D-Ejektionsfraktion des RVOT signifikante Zusammenhänge mit zentralen hämodynamischen Nachlastparametern: Sie korrelierte negativ mit dem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP; $\rho = -0,59$; $p < 0,001$) und dem pulmonalvasculären Widerstand (PVR; $\rho = -0,50$; $p < 0,001$) sowie positiv mit der pulmonalarteriellen Compliance (PAC; $\rho = 0,55$; $p < 0,001$). Abbildung 7 (A bis C) zeigt die Spearman-Korrelation zwischen der 3D-RVOT-EF und den hämodynamischen Nachlastparametern: (A) mPAP, (B) PVR und (C) PAC. Darüber hinaus bestand eine ausgeprägte inverse Korrelation mit rechtsventrikulären Dimensionen und Volumenparametern, insbesondere mit dem enddiastolischen Durchmesser des RV (RV-EDD; $\rho = -0,74$; $p < 0,001$), dem endsystolischen Volumen (RV-ESV; $\rho = -0,73$; $p < 0,001$) und der endsystolischen Fläche (RV-ESA; $\rho = -0,69$; $p < 0,001$). Abbildung 7 (D bis F) zeigt die Spearman-Korrelation zwischen der 3D-RVOT-EF und rechtsventrikulären Dimensionen und Volumenparametern: (D) RV-EDD, (E) RV-ESA und (F) RV-ESV.

Die univariaten linearen Regressionsanalysen bestätigten die zuvor beschriebenen Zusammenhänge. Ein höherer mPAP war mit einer niedrigeren 3D-RVOT-EF assoziiert ($\beta = -0,55$; 95 %-KI $-0,79$ bis $-0,30$; $R^2 = 0,333$; $p < 0,001$). Der PVR blieb ein unabhängiger Prädiktor ($\beta = -0,02$ % pro $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; 95 %-KI $-0,03$ bis $-0,01$; $R^2 = 0,181$; $p = 0,004$), während eine höhere PAC positiv mit der 3D-RVOT-EF korrelierte ($\beta = 2,19$ % pro mL mmHg^{-1} ; 95 %-KI $0,87$ bis $3,51$; $R^2 = 0,215$; $p = 0,002$).

Auch Parameter der rechtsventrikulären Dilatation und Funktion zeigten einen ausgeprägten Zusammenhang mit der 3D-RVOT-EF. Die RV-ESA ($\beta = -1,15$; 95 % KI $-1,52$ bis $-0,77$; $R^2 = 0,479$; $p < 0,001$), RV-EDD ($\beta = -0,97$; 95 %-KI $-1,30$ bis $-0,64$; $R^2 = 0,463$; $p < 0,001$) und die 3D-RV-EF ($\beta = 0,92$; 95 %-KI $0,68$ bis $1,15$; $R^2 = 0,600$; $p < 0,001$) blieben jeweils hochsignifikant.

Abbildung 8 stellt die Ergebnisse in Form eines Forest-Plots dar und zeigt die zugehörigen Regressionskoeffizienten im Überblick. Die Balken geben die standardisierten Regressionskoeffizienten (Beta) mit ihren 95%-Konfidenzintervallen wieder und machen Richtung sowie Stärke der Effekte unmittelbar sichtbar. Ein Beta-Koeffizient größer als null bedeutet, dass die 3D-RVOT-EF pro Einheit Anstieg der jeweiligen unabhängigen Variable um den Wert von Beta zunimmt. Ein negativer Beta-Wert zeigt entsprechend einen Rückgang an. Tabelle 8 fasst alle Regressionsparameter zusammen, einschließlich Beta, 95%-Konfidenzintervall, R-Quadrat und p-Wert.

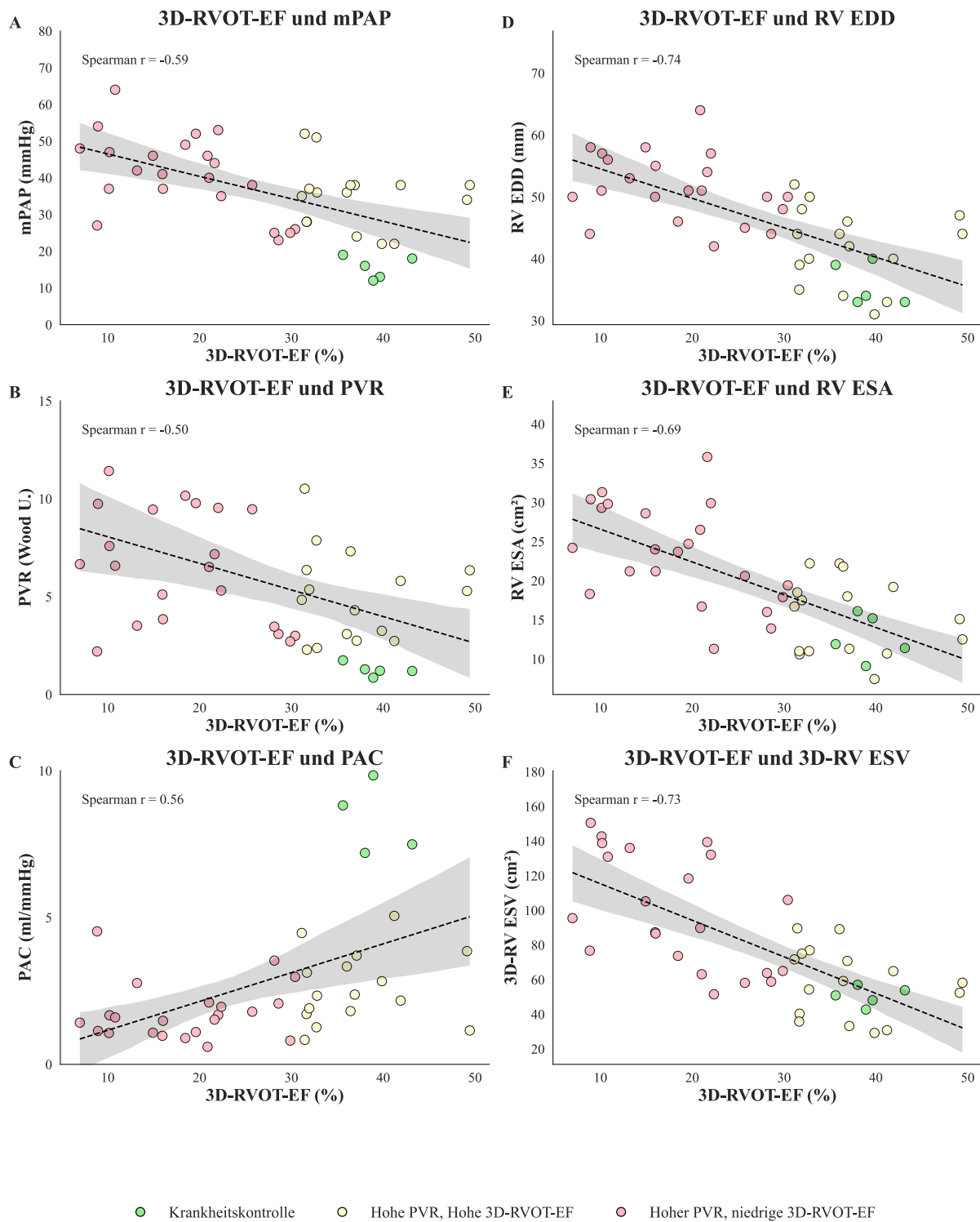


Abbildung 7: Spearman-Korrelationen der 3D-RVOT-EF mit Nachlastparametern, RV-Dimensionen und RV-Volumina.

Dargestellt sind die Spearman-Korrelationen zwischen der 3D-RVOT-EF und (A) dem mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP), (B) dem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR), (C) der pulmonal-arteriellen Compliance (PAC), (D) dem rechtsventrikulären enddiastolischen Durchmesser (RV-EDD), (E) der rechtsventrikulären endsystolischen Fläche (RV-ESA) sowie (F) dem 3D-rechtsventrikulären endsystolischen Volumen (3D-RV-ESV). Die Regressionslinien mit 95%-Konfidenzintervallen sind eingezeichnet.

Univariate Prädiktoren

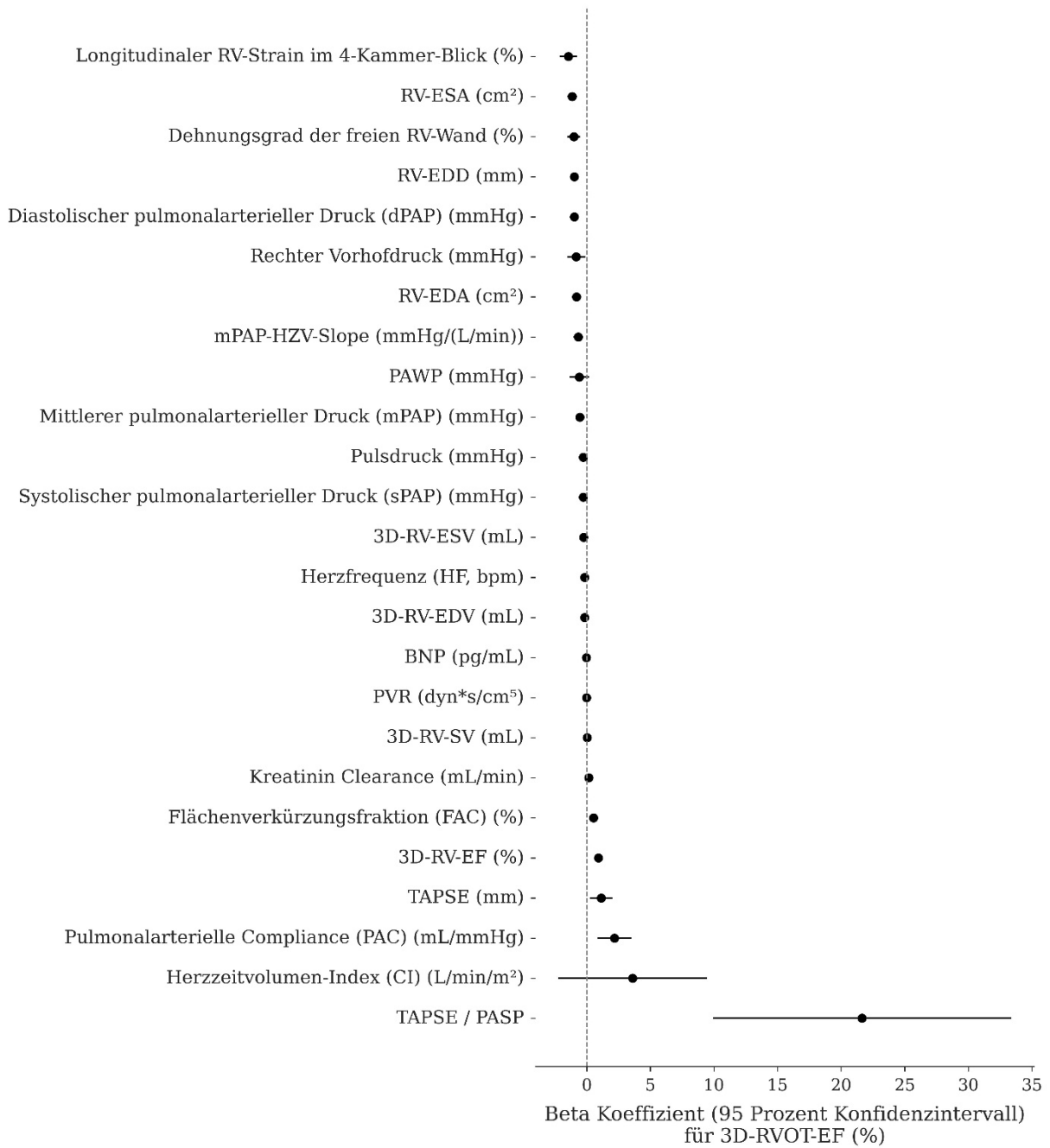


Abbildung 8: Forest-Plot der univariaten linearen Regressionen mit standardisierten β -Koeffizienten und 95%-Konfidenzintervallen.

$\beta > 0$ bedeutet, dass die 3D-RVOT-EF pro Einheit Zunahme der unabhängigen Variablen um β Prozentpunkte steigt, $\beta < 0$ entsprechend sinkt. Schneidet das Konfidenzintervall nicht den Wert 0 und ist $p < 0,05$, liegt eine signifikante Assoziation vor.

Prädiktor	Beta (95%-Konfidenzintervall)	R ²	p-Wert
Longitudinaler RV-Strain im 4-Kammer-Blick (%)	-1,44 (-2,12 bis -0,77)	0,314	<0,001
RV-ESA (cm ²)	-1,15 (-1,52 bis -0,77)	0,479	<0,001
Dehnungsgrad der freien RV-Wand (%)	-1,01 (-1,51 bis -0,50)	0,284	<0,001
RV-EDD (mm)	-0,97 (-1,30 bis -0,64)	0,463	<0,001
Diastolischer pulmonalarterieller Druck (dPAP) (mmHg)	-0,97 (-1,33 bis -0,61)	0,420	<0,001
Rechter Vorhofdruck (mmHg)	-0,83 (-1,55 bis -0,11)	0,117	0,025
RV-EDA (cm ²)	-0,81 (-1,20 bis -0,42)	0,303	<0,001
mPAP-HZV-Slope (mmHg/(L/min))	-0,66 (-1,05 bis -0,28)	0,227	0,001
PAWP (mmHg)	-0,58 (-1,35 bis 0,19)	0,054	0,134
Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) (mmHg)	-0,55 (-0,79 bis -0,30)	0,333	<0,001
Pulsdruck (mmHg)	-0,28 (-0,46 bis -0,09)	0,186	0,004
Systolische pulmonalarterieller Druck (sPAP) (mmHg)	-0,27 (-0,40 bis -0,14)	0,301	<0,001
3D-RV-ESV (mL)	-0,25 (-0,32 bis -0,17)	0,522	<0,001
Herzfrequenz (HF, bpm)	-0,17 (-0,44 bis 0,10)	0,037	0,215
3D-RV-EDV (mL)	-0,17 (-0,24 bis -0,10)	0,349	<0,001
BNP (pg/mL)	-0,03 (-0,04 bis -0,02)	0,374	<0,001
PVR (dyn*s/cm ⁵)	-0,02 (-0,03 bis -0,01)	0,181	0,004
3D-RV-SV (mL)	0,04 (-0,23 bis 0,31)	0,002	0,780
Kreatinin Clearance (mL/min)	0,16 (0,04 bis 0,27)	0,149	0,010
Flächenverkürzungsfraction (FAC) (%)	0,53 (0,29 bis 0,77)	0,330	<0,001
3D-RV-EF (%)	0,92 (0,68 bis 1,15)	0,600	<0,001
TAPSE (mm)	1,14 (0,26 bis 2,02)	0,143	0,012
Pulmonalarterielle Compliance (PAC) (mL/mmHg)	2,19 (0,87 bis 3,51)	0,215	0,002
Herzzeitvolumen-Index (CI) (L/min/m ²)	3,61 (-2,24 bis 9,46)	0,037	0,220
TAPSE / PASP	21,65 (9,92 bis 33,37)	0,253	<0,001

Tabelle 8: Univariate Analyse

Die Tabelle enthält für jede geprüfte Variable den Regressionskoeffizienten β mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall, das Bestimmtheitsmaß R^2 und den p-Wert zur Nullhypothese $\beta = 0$ bezogen auf die 3D-RVOT-EF.

Im multivariaten Endmodell wurden sechs unabhängige Prädiktoren der 3D-RVOT-EF identifiziert, deren standardisierte Regressionskoeffizienten in Abbildung 9 dargestellt sind. Ein größerer RV-EDD war signifikant mit einer niedrigeren 3D-RVOT-EF assoziiert (Beta -0,58; 95%-Konfidenzintervall -1,03 bis -0,14; $p = 0,012$). Eine höhere 3D-RV-EF zeigte den stärksten positiven Zusammenhang (Beta 0,69; 0,30 bis 1,07; $p < 0,001$). Die übrigen Prädiktoren, darunter BNP (Beta -0,01; -0,02 bis 0,01; $p = 0,280$), FAC (Beta 0,20; -0,03 bis 0,43; $p = 0,091$), RV-EDA (Beta 0,33; -0,13 bis 0,78; $p = 0,151$) sowie PVR (Beta 0,01; -0,00 bis 0,02; $p = 0,063$), erreichten im finalen Modell keine statistische Signifikanz. Tabelle 9 enthält

sämtliche Regressionskoeffizienten, Konfidenzintervalle und p-Werte im Überblick. Das Modell erklärte 71,3 % der Gesamtvarianz, das adjustierte R^2 betrug 0,664.

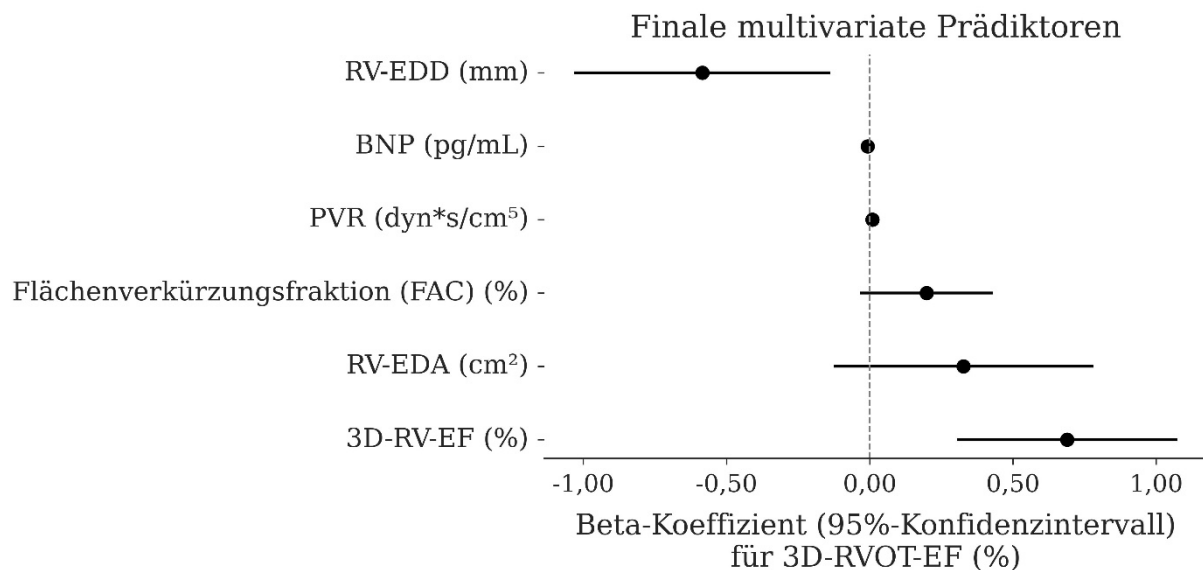


Abbildung 9: Ergebnis der multivariaten Analyse.

Dargestellt ist das finale lineare Regressionsmodell zur Vorhersage der 3D-RVOT-EF mit standardisierten Regressionskoeffizienten (β) und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen der berücksichtigten Prädiktoren als Forest-Plot.

Prädiktor	Beta (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
RV-EDD (mm)	-0.58 (-1.03 bis -0.14)	0.012
BNP (pg/mL)	-0.01 (-0.02 bis 0.01)	0.280
PVR (dyn·s/cm ⁵)	0.01 (0.00 bis 0.02)	0.063
FAC (%)	0.20 (-0.03 bis 0.43)	0.091
RV-EDA (cm ²)	0.33 (-0.13 bis 0.78)	0.151
3D-RV-EF (%)	0.69 (0.30 bis 1.07)	0.002
$R^2 = 0.713$		
Adjustiertes $R^2 = 0.664$		

Tabelle 9: Ergebnisse des finalen multivariaten Modells.

Angegeben sind für jede geprüfte Variable der Regressionskoeffizient β mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall, der p-Wert zur Nullhypothese $\beta = 0$ sowie R^2 und das adjustierte R^2 des Modells bezogen auf die 3D-RVOT-EF

3.4 Klinische Relevanz niedriger 3D-RVOT-EF bei Patient*innen mit PH

Zur genaueren Charakterisierung der Patient*innenkohorte wurden Subgruppen gebildet, die anhand von PVR und 3D-RVOT-EF unterschieden wurden. Dabei wurden drei unterschiedliche Phänotypen identifiziert:

- **Gruppe 1:** Niedriger PVR (1,21 [1,12–1,28] WU) mit hoher 3D-RVOT-EF (39,1 [38,8–41,4] %),
- **Gruppe 2:** Hoher PVR (5,00 [3,00–6,35] WU) mit hoher 3D-RVOT-EF (37,4 [31,8–40,9] %),
- **Gruppe 3:** Hoher PVR (6,62 [3,60–9,52] WU) mit niedriger 3D-RVOT-EF (19,0 [10,7–23,2] %).

Die Unterschiede in der 3D-RVOT-EF zwischen den drei Gruppen und der zusätzlich einbezogenen gesunden Kontrollgruppe sind in Abbildung 10 dargestellt.

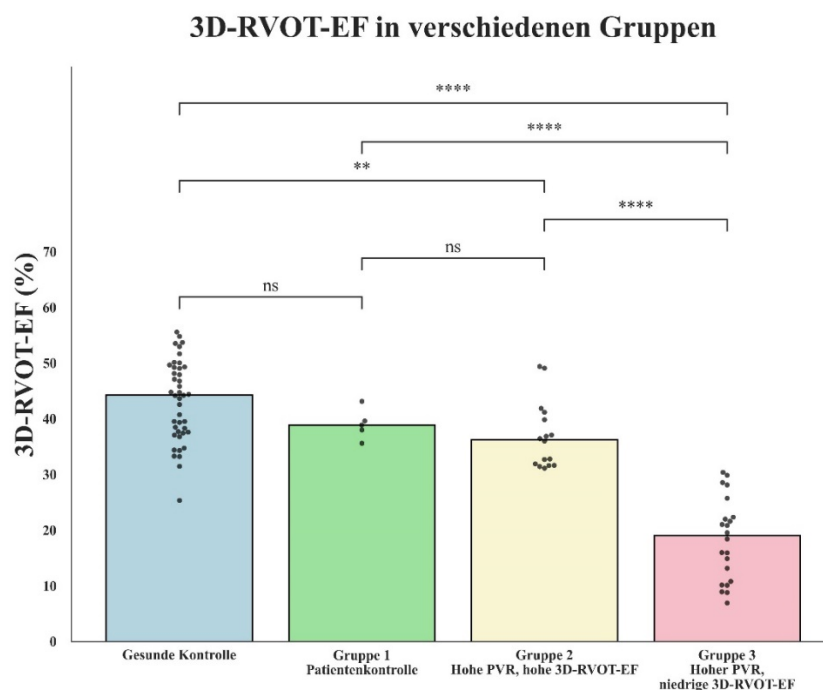


Abbildung 10: Gegenüberstellung der vier Gruppen anhand der 3D-RVOT-EF.

Zur Gegenüberstellung der vier Gruppen sind Median und Interquartilsbereich ihrer 3D-RVOT-EF in % abgebildet. Ein normaler 3D-RVOT-EF liegt bei einem Median von 44,2 % [37,6 bis 49,3]. Die horizontalen eckigen Klammern kennzeichnen paarweise Gruppenvergleiche.

Zwischen den Patient*innengruppen 2 und 3 bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede im PVR als Maß für die rechtsventrikuläre Nachlast ($p = 0,089$). Trotz vergleichbarer Nachlasterrhöhung zeigten Patient*innen mit hohem PVR und niedriger 3D-RVOT-EF signifikant höhere BNP-Werte ($p < 0,001$), eine ausgeprägtere rechtsventrikuläre Dilatation (z. B. RV-

ESV, $p < 0,001$) sowie eine deutlich reduzierte globale RV-EF ($p < 0,001$) im Vergleich zu Patient*innen mit hohem PVR und hoher 3D-RVOT-EF (Tabelle 7 und Abbildung 11).

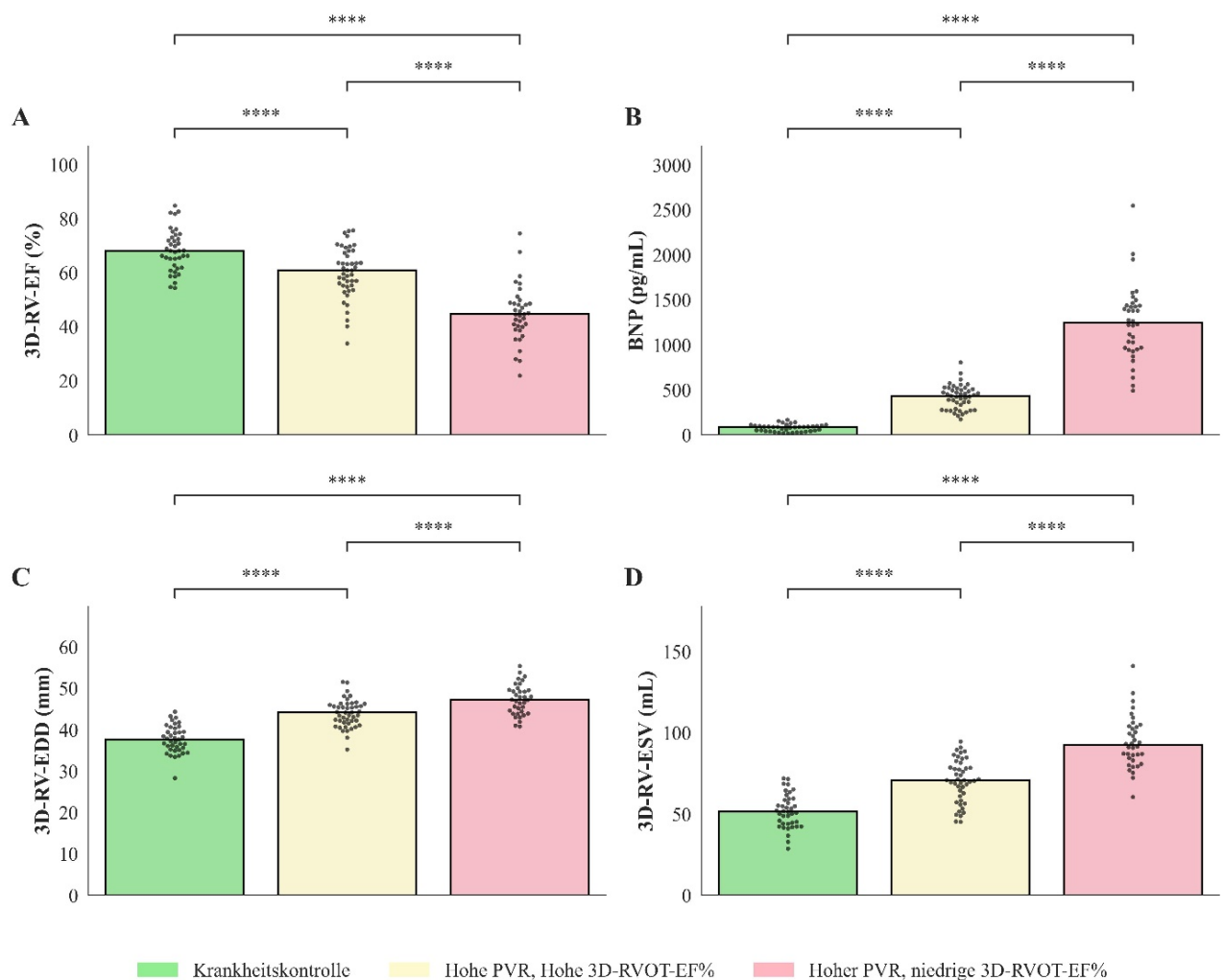


Abbildung 11: Klinische und hämodynamische Parameter nach 3D-RVOT-EF und Nachlast.

Klinische und hämodynamische Parameter nach 3D-RVOT-EF (hoch $\geq 30,4\%$ / niedrig $< 30,4\%$) und Nachlast ($PVR \leq 2$ WU / > 2 WU). Gezeigt werden (A) 3D-RV-EF, (B) BNP, (C) RV-EDD und (D) 3D-RV-ESV; Gruppenvergleiche per t-Test (3D-RV-EF, RV-EDD) bzw. Mann-Whitney-U-Test (BNP, 3D-RV-ESV).

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer reduzierten 3D-RVOT-EF bei erhöhter Nachlast ($PVR > 2$ WU) wurde der REVEAL-Lite-2-Risikoscore herangezogen. Wie in Abbildung 12 dargestellt, wiesen Patient*innen mit niedriger 3D-RVOT-EF einen signifikant höheren REVEAL-Lite-2-Risikoscore auf als Patient*innen mit hoher 3D-RVOT-EF ($p < 0,001$). Tabelle 10 zeigt die in die Risikostratifizierung einfließenden Variablen sowie die Verteilung der Patient*innen auf drei Risikogruppen: Gruppe 1 mit niedriger PVR und hoher 3D-RVOT-EF, Gruppe 2 mit hohem PVR und hoher 3D-RVOT-EF, und Gruppe 3 mit hohem PVR und niedriger 3D-RVOT-EF. Angegeben sind absolute und prozentuale Fallzahlen, der REVEAL-Lite-

2-Risikoscore sowie weitere klinische Parameter einschließlich statistischer Gruppenvergleiche (104).

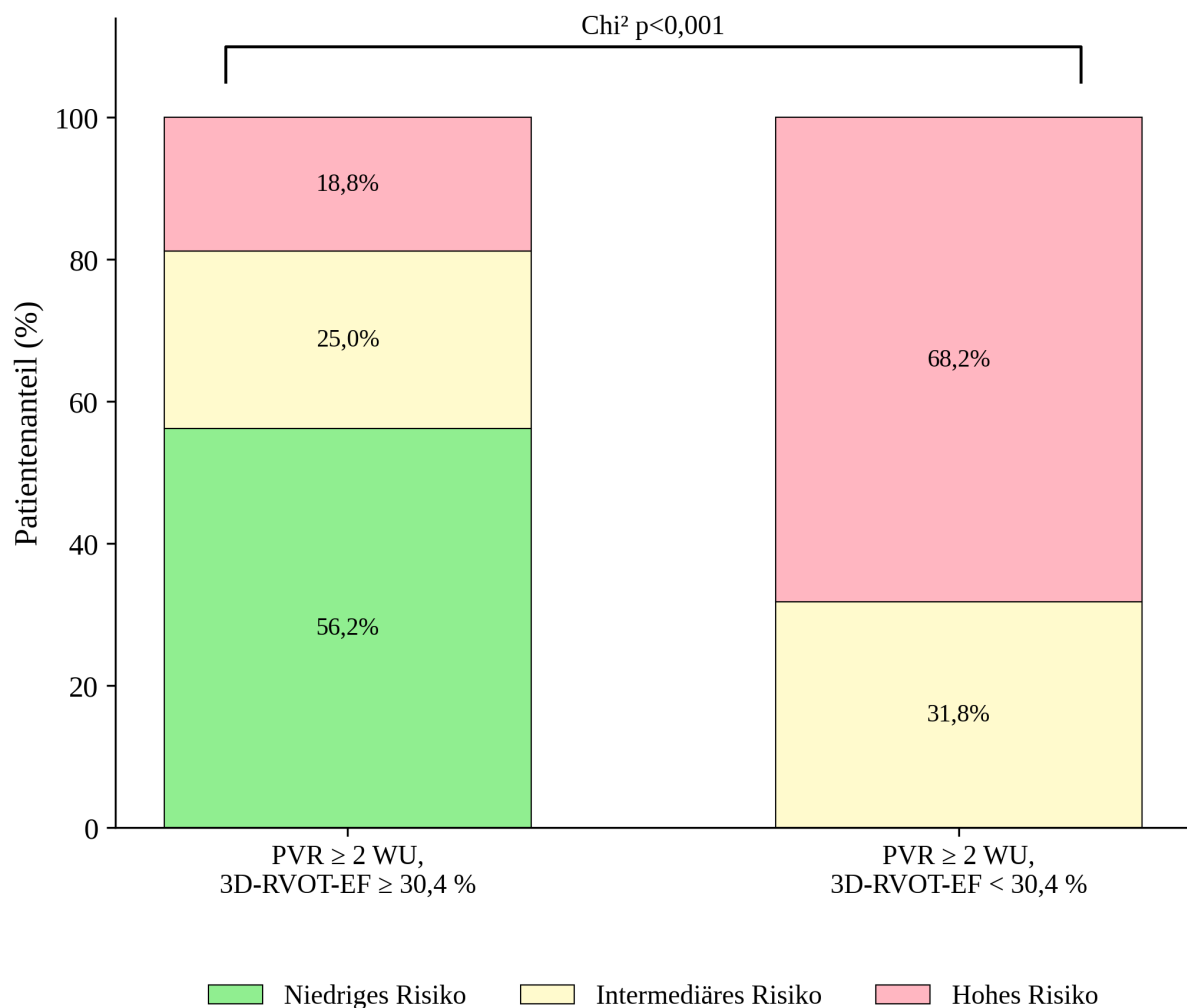


Abbildung 12: Risikostratifizierung nach 3D-RVOT-EF bei pulmonaler Hypertonie.

Risikostratifizierung bei Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie ($PVR > 2$ WU) anhand des REVEAL-Lite-2-Risikoscores unterteilt nach hoher bzw. niedriger 3D-RVOT-EF. Unterschiede in der Risikoverteilung wurden mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test analysiert.

Kaplan-Meier-Analysen sowie alters- und geschlechtsadjustierte Cox-Regressionsanalysen zeigten bei Patient*innen mit niedriger 3D-RVOT-EF und erhöhter Nachlast eine signifikant höhere Inzidenz klinischer Verschlechterung im Vergleich zu Patient*innen mit hoher 3D-RVOT-EF bei vergleichbarer Nachlast (Log-Rank-Test, $p = 0,0003$; Abbildung 13). Insbesondere zeigte die Gruppe mit hohem PVR und niedriger 3D-RVOT-EF ein signifikant erhöhtes Risiko für klinische Verschlechterung (Hazard Ratio 4,63; 95%-Konfidenzintervall 1,75 bis 12,23; $p = 0,0020$).

	Total	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	<i>p-Wert, statistische Signifikanz</i>	
		Niedrige PVR, hohe 3D-RVOT- EF	hohe PVR, hohe 3D-RVOT-EF	Hohe PVR, niedrige 3D- RVOT-EF	Gruppe 1 vs. 2	Gruppe 2 vs. 3
Patient*innen, n (%)	43 (100)	5 (12)	16 (37)	22 (51)		
BNP, pg/mL	110,0 [16.0–318.0]	14,0 [5.0–68.0]	36,0 [13.0–102.5]	277,5 [97.0–451.0]	0,321 ^a	<0,001 ^a
Sechs-Minuten-Gehtest (n)	400 [317–460] (15)	400 (1)	450 [365–500] (7)	346 [250–428] (7)	-	0,388 ^a
NYHA Funktionsklasse, n (%)						
II	13 (30)	4 (80)	6 (38)	3 (14)		
III	28 (65)	1 (20)	10 (63)	17 (77)		
IV	2 (5)	0	0	2 (9)		
Systolischer Blutdruck, mmHg	124,7 ± 20.9	126,4 ± 14.4	128,5 ± 22.1	121,5 ± 21.5	0,845 ^b	0,333 ^b
Herzfrequenz, Schläge/Min	69,6 ± 13.1	67,6 ± 10.7	67,6 ± 12.3	71,5 ± 14.4	0,997 ^b	0,385 ^b
eGFR, mL/min/1,73 m ²	75,9 ± 28.6	118,0 ± 16.1	80,1 ± 26.0	63,4 ± 22.4	0,007 ^b	0,041 ^b
REVEAL-Lite-2-Risikoscore	7,0 [5,0-8,0]	4,0 [3,5-5,5]	5,0 [4,0-7,0]	8,0 [7,0-9,0]	0,313^a	< 0,001^a

Tabelle 10: REVEAL-Lite-2-Risikoscore-Parameter nach Risikogruppen

Die Werte sind angegeben als n/n, n (%), Median [Interquartilsabstand] oder Mittelwert ± Standardabweichung.

^a Pearson-Chi-Square-Test gesamt

^b Mann-Whitney-U-Test

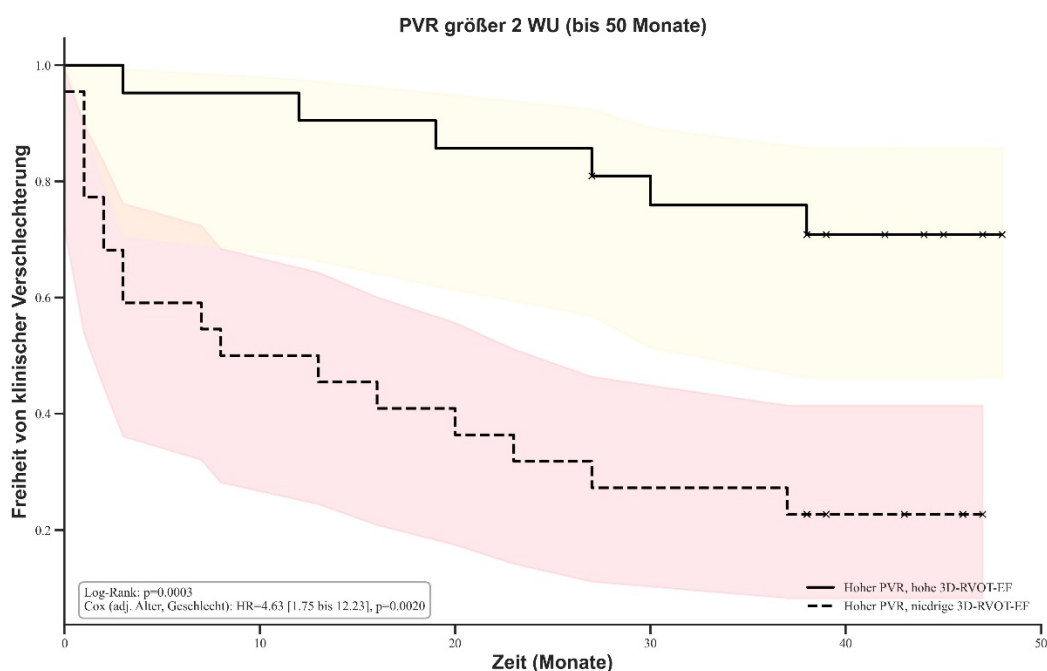


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse der klinischen Verschlechterung nach 3D-RVOT-EF bei erhöhter Nachlast.

Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung in Patientengruppen mit hoher oder niedriger 3D-RVOT-EF (Median 30,4 %) bei erhöhter Nachlast (PVR > 2 WU). Die farbige hinterlegte Bereiche stellen die 95%-Konfidenzintervalle dar und repräsentieren die statistische Unsicherheit. Gruppe „Hoher PVR, niedrige 3D-RVOT-EF“ zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für klinische Verschlechterung (Hazard Ratio 4,63; 95%-Konfidenzintervall: 1,75–12,23; p = 0,0020).

Darüber hinaus war in dieser Gruppe auch eine tendenziell reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit erkennbar (Log-Rank-Test, p = 0,0227; adjustierte Cox-Analyse für Alter und Geschlecht: HR = 7,01; 95%-Konfidenzintervall 0,82 bis 59,63; p = 0,0746; Abbildung 14).

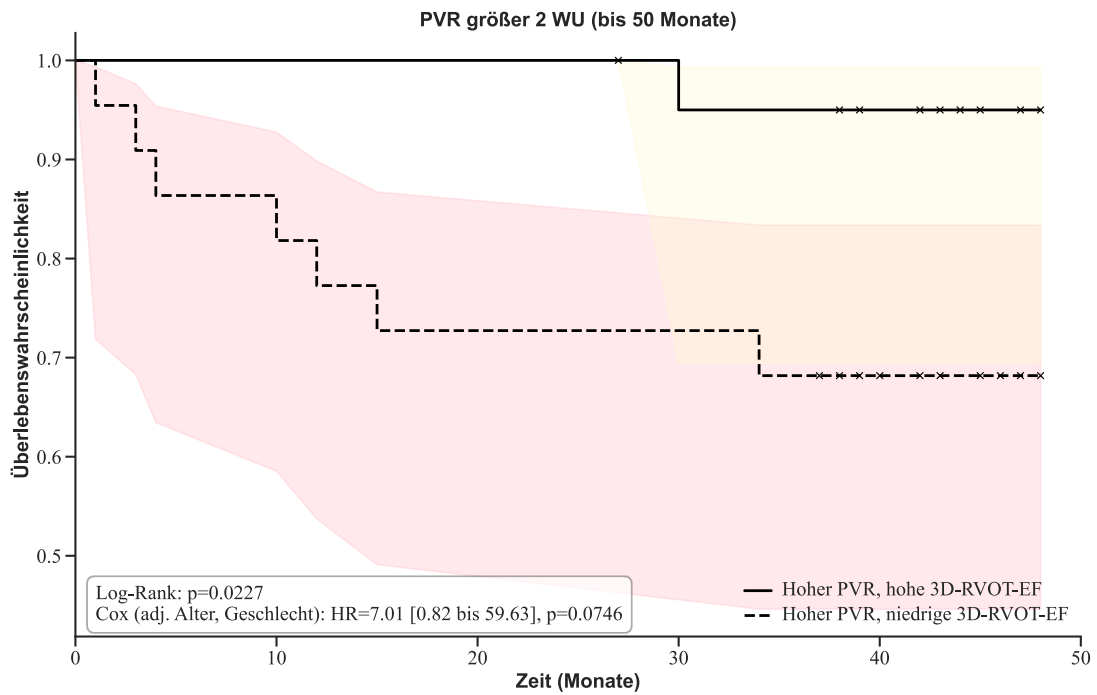


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse zur Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3D-RVOT-EF bei erhöhter Nachlast.

Kaplan-Meier-Analyse zur Überlebenswahrscheinlichkeit bei hoher Nachlast (PVR größer 2 WU) und niedriger oder hoher 3D-RVOT-EF (Median 30,4 %). Gruppe mit niedriger 3D-RVOT-EF zeigte eine schlechtere Prognose (Log Rank $p = 0,0227$; Cox HR = 7,01; 95%-Konfidenzintervall 0,82 bis 59,63; $p = 0,0746$).

3.5 Receiver-Operating-Characteristic-Analyse zur Identifikation reduzierter 3D-RVOT-EF

Nach der gruppenweisen Darstellung der echokardiographischen Parameter in Tabelle 6 wurde zunächst die individuelle Diskriminationsfähigkeit dieser Variablen zur Detektion einer reduzierten 3D-RVOT-EF sowie deren optimale Schwellenwerte mithilfe eines Forest-Plots analysiert (Abbildung 15). Darauf aufbauend wurden die leistungsfähigsten Parameter in einer Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Analyse validiert. Der RV-EDD erwies sich als stärkster Prädiktor (AUC = 0,908; $p < 0,0001$) mit einem optimalen Grenzwert von 48,0 mm (Sensitivität 90 %, Spezifität 73 %; Abbildung 16). Weitere Parameter zeigten eine geringere diagnostische Genauigkeit: RV-Freiwand-Strain (AUC = 0,767), TAPSE (AUC = 0,647) und 3D-RV-Schlagvolumen (AUC = 0,508).

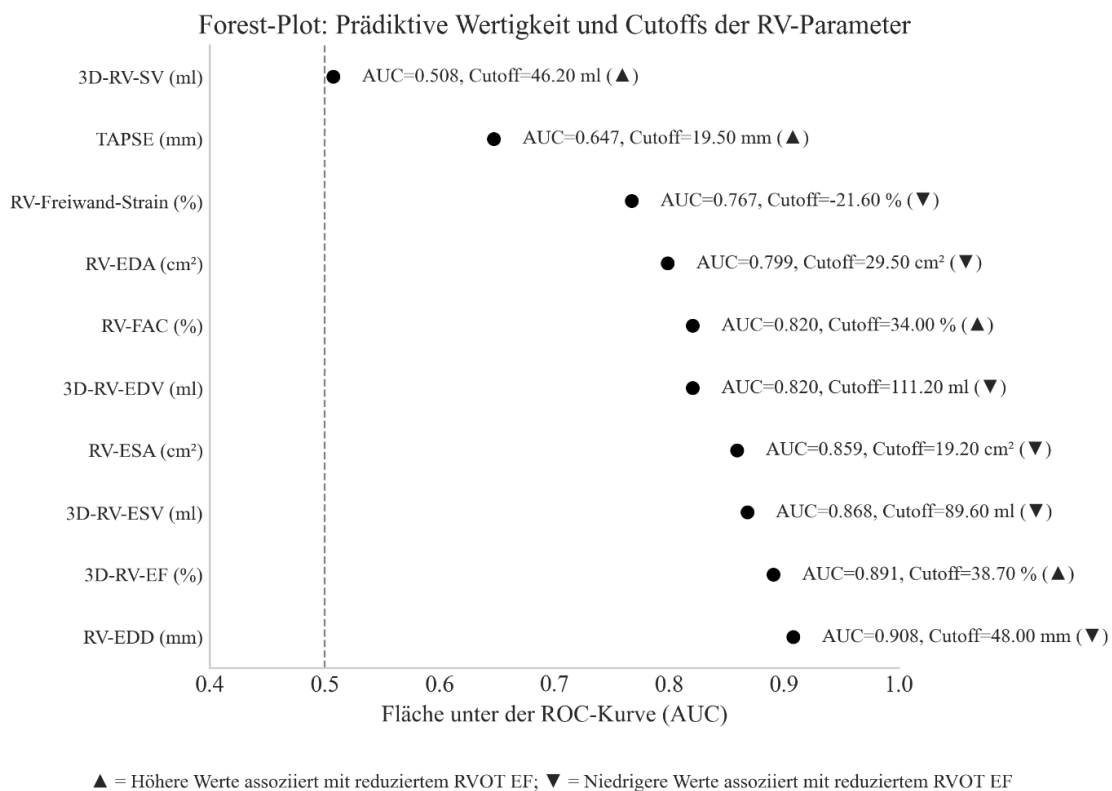


Abbildung 15: Diskriminierungsfähigkeit echokardiographischer Parameter zur Vorhersage einer RVOT-Dysfunktion.

Forest-Plot der Diskriminierungsfähigkeit verschiedener rechtsventrikulärer echokardiographischer Parameter zur Vorhersage einer RVOT-Dysfunktion. Die RVOT-Dysfunktion ist definiert als eine rechtsventrikuläre Ausflusstrakt-Ejektionsfraktion (3D-RVOT-EF) $< 30,4$ %. Für jeden Parameter werden die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC), der zugehörige optimale Cutoff-Wert (inkl. Einheit) und die diagnostische Richtung angezeigt. ▲ bedeutet, dass höhere Werte des Parameters mit einer RVOT-Dysfunktion assoziiert sind, während ▼ anzeigt, dass niedrigere Werte prädiktiv sind. Die vertikale gestrichelte Linie markiert eine AUC von 0,5 (Zufallsgrenze).

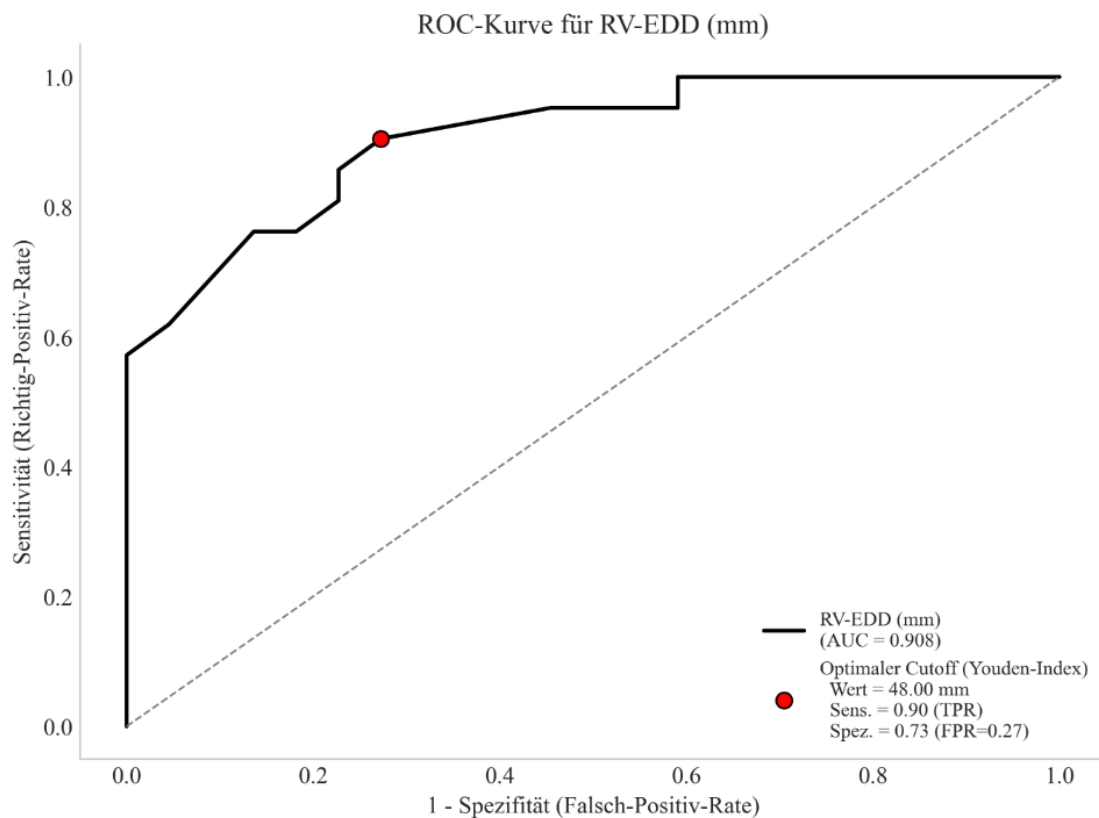


Abbildung 16: ROC-Analyse des RV-EDD zur Vorhersage einer RVOT-Dysfunktion.

ROC-Analyse des rechtsventrikulären enddiastolischen Durchmessers (RV-EDD) zur Vorhersage einer RVOT-Dysfunktion. Die RVOT-Dysfunktion ist definiert als eine rechtsventrikuläre Ausflusstrakt-Ejektionsfraktion (3D-RVOT-EF) $< 30,4\%$. Dargestellt sind die Fläche unter der Kurve (AUC), der optimale Cutoff-Wert (●) gemäß Youden-Index mit zugehöriger Sensitivität (Sens.) und Spezifität (Spez.). Die gestrichelte Linie repräsentiert die Zufallsgrenze (AUC = 0,5).

3.6 Klinische Relevanz einer niedrigen 3D-RVOT-EF bei Patient*innen mit einer RV-Funktion oberhalb der Risikoschwellenwerte

Auch bei Patient*innen mit unauffälligen globalen RV-Funktionsparametern (RV-EF $\geq 35\%$, TAPSE > 17 mm, TAPSE/PASP $> 0,19$ mm/mmHg, RV-Free-Wall-Strain $< -19\%$) war eine erniedrigte 3D-RVOT-EF signifikant mit höheren REVEAL-Lite-2-Risikoscores assoziiert (Abbildung 17). Teilnehmende mit niedriger 3D-RVOT-EF zeigten zudem eine ausgeprägtere RV-Dilatation, höhere BNP-Werte sowie eine reduzierte PAC, jedoch keinen signifikanten Unterschied im PVR im Vergleich zu Teilnehmenden mit hoher 3D-RVOT-EF (Tabelle 11). Diese Risikokonstellationen bestätigten sich konsistent in weiteren Subgruppenanalysen auf Basis der zuvor beschriebenen Risikoscores.

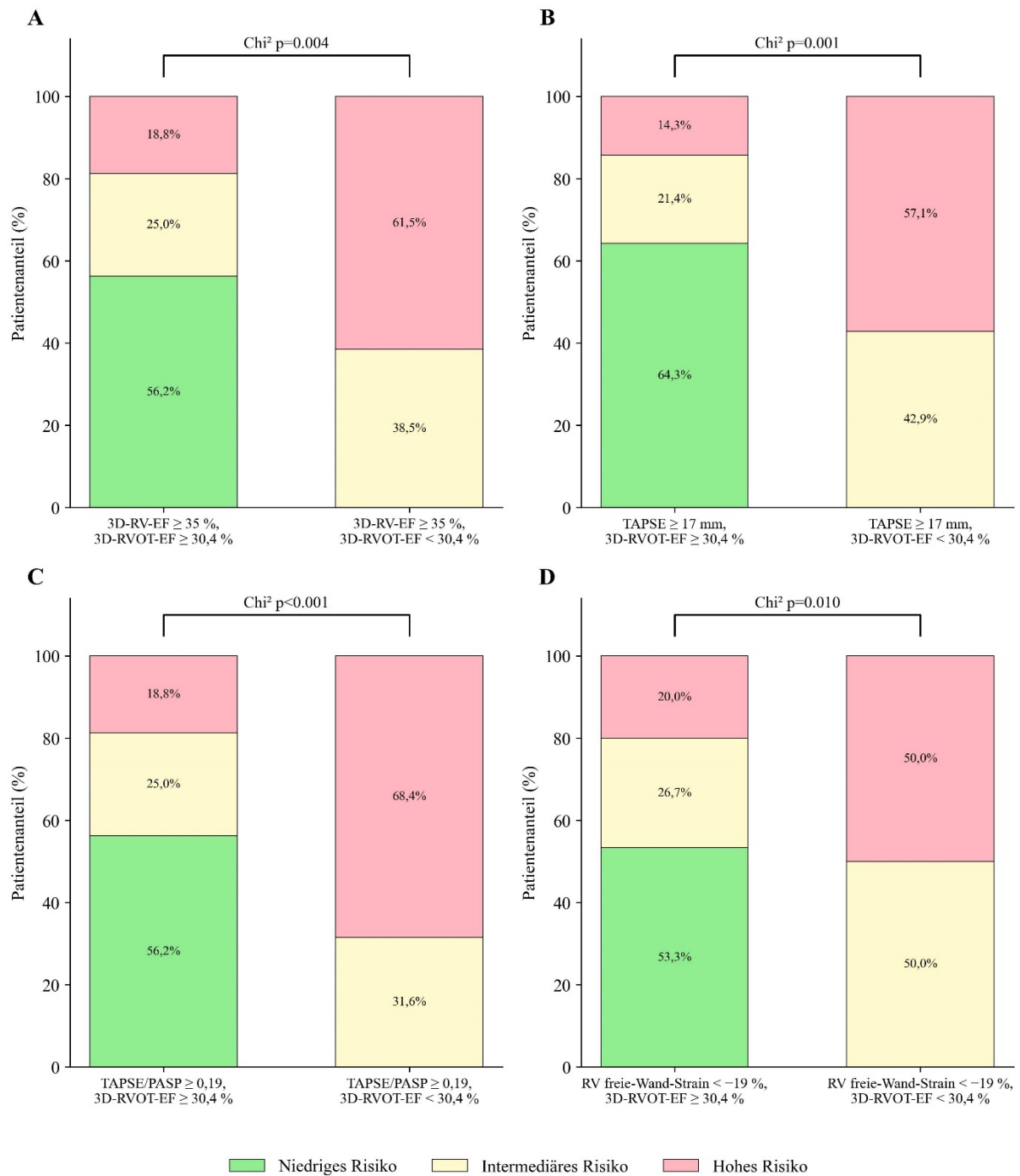


Abbildung 17: Risikostratifizierung bei erhaltener RV-Funktion nach 3D-RVOT-EF.

Risikostratifizierung (REVEAL Lite 2) in Patientensubgruppen mit global erhaltener RV-Funktion oberhalb der Risikoschwellen und hoher bzw. niedriger 3D-RVOT-EF (Dichotomisierung am Median [30,4 %]): (A) RV-EF ≥ 35 %, (B) TAPSE > 17 mm, (C) TAPSE/PASP > 0,19 mm/mmHg, (D) RV Free Wall Strain < -19 %. Unterschiede in der Risikoverteilung wurden mittels Chi-Quadrat-Test geprüft.

	Globale RV-EF ≥35%, hohe 3D- RVOT-EF	Globale RV-EF ≥35%, niedrige 3D- RVOT-EF	<i>p</i>
Patient*innen, n	21	13	
BNP, pg/mL	16.0 [11.5–102.5]	223.0 [77.0–329.0]	<0.001 ^a
mPAP, mm Hg	30.2±11.4	36.8±9.6	0.095 ^b
PVR, WU	4.1±2.6	5.6±2.7	0.123 ^b
Cardiac index, L/min/m ²	2.7 [2.4–3.1]	2.6 [2.2–2.8]	0.257 ^a
PAWP, mm Hg	10.0±5.0	10.4±3.7	0.79 ^b
PAC, mL/mm Hg	3.1 [1.9–6.1]	1.8 [1.2–2.4]	0.011 ^a
PP, mm Hg	25.0 [14.0–38.0]	44.0 [34.5–56.5]	0.01 ^a
3D-RV-EDV, mL	103.3 [89.4–131.0]	136.9 [113.2–186.0]	0.013 ^a
3D-RV-ESV, mL	54.3 [41.5–71.3]	73.7 [63.1–106.0]	0.006 ^a
RV-EDD, mm	40.4±6.2	49.6±4.5	<0.001 ^b
RV-EDA, cm ²	23.4±6.2	28.7±7.3	0.031 ^b
RV-ESA, cm ²	15.1 [11.0–18.2]	20.6 [16.4–23.8]	0.007 ^a
3D-RV-SV, mL	53.6±14.1	58.4±14.3	0.342 ^b
3D-RV-EF, %	49.3±6.6	41.2±5.8	0.001 ^b
3D-RV-FWS, %	–25.2±4.8	–21.7±5.2	0.06 ^b
3D-RV-4-Kammer Strain, %	–19.7±2.9	–17.3±4.1	0.059 ^b
RV-FAC, %	36.0±11.2	27.6±8.3	0.026 ^b
TAPSE, mm	21.3±3.5	20.9±3.4	0.756 ^b
TAPSE/PASP, mm/mm Hg	0.5 [0.3–0.7]	0.3 [0.2–0.4]	0.016 ^a
3D-RVOT-EF, %	37.5 [32.3–40.5]	22 [17.2–28.4]	<0.001 ^a
3D-RVOT-EDV, mL	16.9 [13.0–19.1]	18.1 [14.4–26.4]	0.096 ^a
3D-RVOT-ESV, mL	10.5 [7.9–11.9]	14.1 [10.8–21.2]	0.005 ^a
3D-RVOT-SV, mL	6.0±1.6	4.6±2.3	0.048 ^b

Tabelle 11: Charakteristika von Patient*innen mit hoher bzw. niedriger 3D-RVOT-EF bei erhaltener globaler RV-EF (≥35 %).

Werte sind dargestellt als n/n, n (%), Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstand], sofern nicht anders angegeben.

a Mann-Whitney-U-Test

b t-Test

3.7 Prognostische Bedeutung der 3D-RVOT-EF auf den klinischen Verlauf bei erhaltener RV-Gesamtfunktion

Die prognostische Relevanz der Ejektionsfraktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes wurde im Hinblick auf klinische Verschlechterung (Clinical Worsening) und Überleben untersucht. Hierzu wurden Kaplan-Meier-Analysen sowie univariate und multivariate Cox-Regressionen durchgeführt.

In der univariaten Analyse war die 3D-RVOT-EF signifikant invers mit dem Risiko für klinische Verschlechterung assoziiert (HR = 0,93; 95%-Konfidenzintervall 0,89 bis 0,96; $p = 0,0001$). Auch die NYHA/WHO-Funktionsklasse war signifikant mit einem erhöhten Risiko verbunden (HR = 3,66; 95%-Konfidenzintervall 1,63 bis 8,21; $p = 0,0017$). Die klinischen Parameter Geschlecht, Alter und BMI zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang (Tabelle 12).

Subgruppenanalysen hinsichtlich der klinischen Verschlechterung zeigten, dass eine reduzierte 3D-RVOT-EF auch bei Patient*innen mit erhaltener globaler RV-Funktion (RV-EF $\geq 35\%$, TAPSE > 17 mm, TAPSE/PASP $> 0,19$ mm/mmHg oder RV-Free-Wall-Strain $< -19\%$) mit einem signifikant erhöhten Risiko für klinische Verschlechterung assoziiert war (alle Log-Rank-Tests $p < 0,01$) (Abbildung 18).

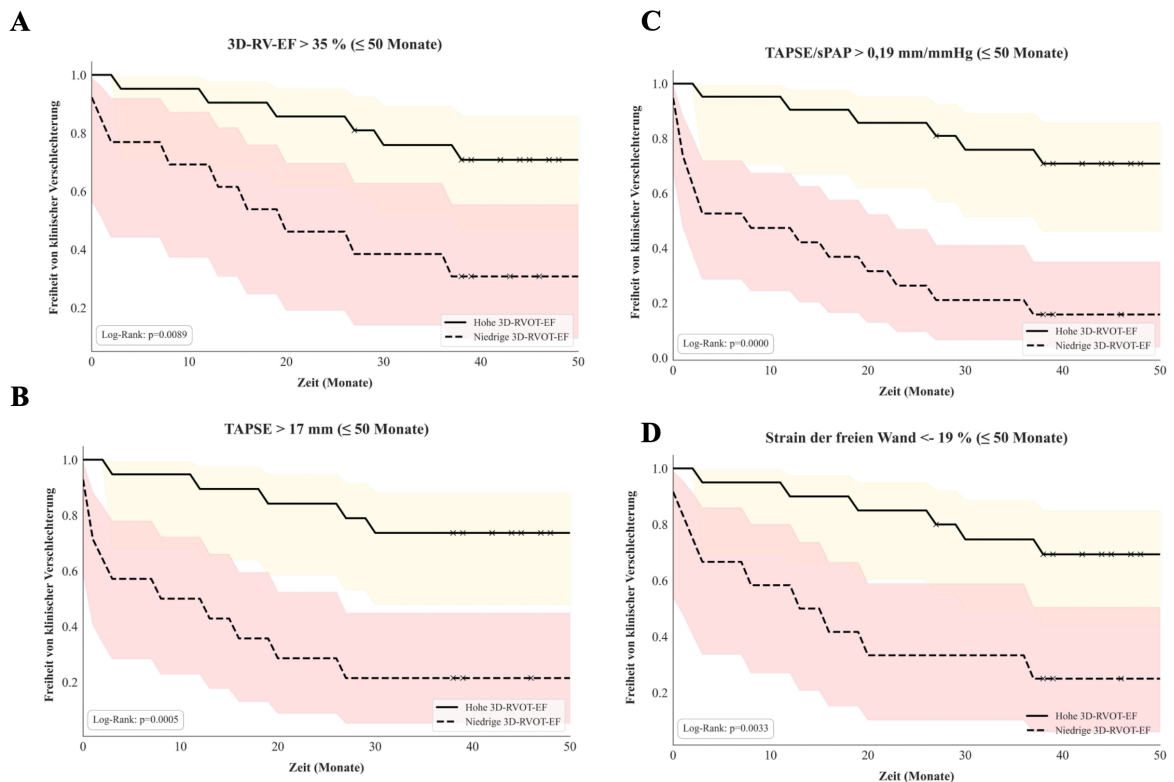


Abbildung 18: Subgruppenanalyse der klinischen Verschlechterung bei erhaltener RV-Funktion.

Subgruppenanalyse (Klinische Verschlechterung) bei erhaltener globaler RV-Funktion. Kaplan-Meier-Kurven zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko für klinische Verschlechterung bei Patient*innen mit reduzierter 3D-RVOT-EF, trotz globaler RV-Funktionsparameter oberhalb von Risikoschwellen.

In der multivariaten Cox-Regression bestätigte sich die unabhängige prognostische Relevanz der 3D-RVOT-EF (HR = 0,92; 95%-Konfidenzintervall 0,88 bis 0,96; p = 0,0003) sowie der NYHA/WHO-Funktionsklasse (HR = 3,02; 95%-Konfidenzintervall 1,16 bis 7,90; p = 0,024). Weitere echokardiographische Parameter wie RV-Strain, FAC, TAPSE und TAPSE/PASP zeigten in der univariaten Analyse teilweise signifikante Zusammenhänge, verloren jedoch im multivariaten Modell ihre Relevanz zugunsten der 3D-RVOT-EF. Auch hämodynamische Variablen wie mPAP, PVR, Herzindex und rechter Vorhofdruck zeigten univariat teils signifikante Ergebnisse, erwiesen sich jedoch im multivariaten Modell nicht als unabhängige Prädiktoren (Tabelle 13).

3.8 Prognostische Bedeutung der 3D-RVOT-EF im Hinblick auf das Überleben bei erhaltener globaler RV-Funktion

In der univariaten Analyse war ausschließlich die NYHA/WHO-Funktionsklasse ein signifikanter Prädiktor für das Überleben (HR = 8,94; 95%-Konfidenzintervall 2,30 bis 34,74; $p = 0,0016$). Die 3D-RVOT-EF zeigte zwar eine Tendenz zur Risikoreduktion (HR = 0,94; 95%-Konfidenzintervall 0,89 bis 1,01; $p = 0,070$), erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Auch in der multivariaten Analyse blieb ausschließlich die WHO-Klassifikation statistisch signifikant (HR = 7,96; 95%-Konfidenzintervall 1,67 bis 37,85; $p = 0,009$; Tabelle 12).

Kaplan-Meier-Analysen zum Überleben zeigten in den Subgruppenanalysen insgesamt eine Tendenz zu ungünstigeren Verläufen bei Patient*innen mit niedriger 3D-RVOT-EF, auch wenn die Unterschiede nur teilweise statistische Signifikanz erreichten (Abbildung 19). In der Subgruppe mit RV-EF $\geq 35\%$ war die Überlebenswahrscheinlichkeit bei niedriger 3D-RVOT-EF signifikant reduziert (Log-Rank $p = 0,0367$; Panel A). Auch in der Gruppe mit TAPSE > 17 mm ($p = 0,0223$; Panel B) und bei TAPSE/PASP $> 0,19$ mm/mmHg ($p = 0,0107$; Panel C) zeigte sich eine signifikante Differenz. Für Patientinnen mit einem RV-Free-Wall-Strain $< -19\%$ blieb der Unterschied ohne statistische Signifikanz ($p = 0,1018$; Panel D).

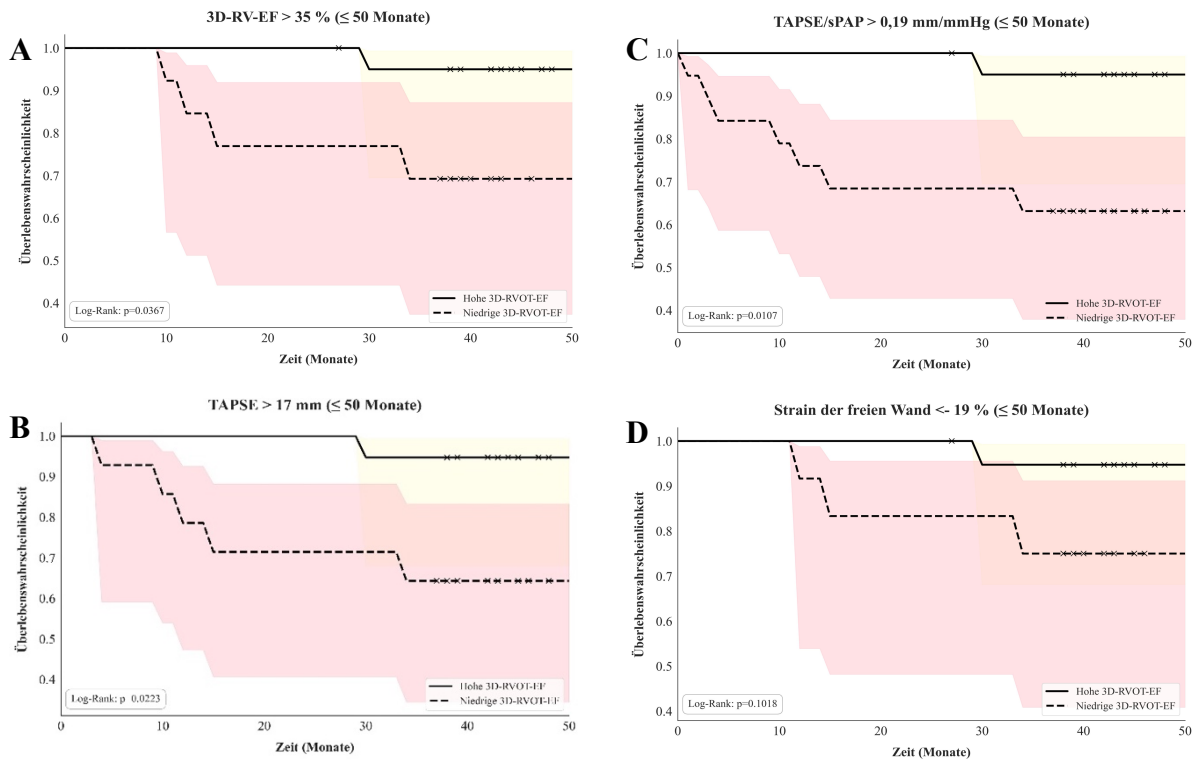


Abbildung 19: Subgruppenanalyse des Überlebens bei erhaltener RV-Funktion.

Kaplan-Meier-Kurven zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko für klinische Verschlechterung bei Patient*innen mit reduzierter 3D-RVOT-EF, trotz globaler RV-Funktionsparameter oberhalb von Risikoschwellen.

In der multivariaten Analyse war ausschließlich die NYHA/WHO-Funktionsklasse ein unabhängiger Prädiktor für das Mortalitätsrisiko (HR = 7,96; 95%-Konfidenzintervall 1,67 bis 37,85; $p = 0,009$). Weitere demografische und klinische Variablen, darunter die 3D-RVOT-EF (HR = 0,94; 95%-Konfidenzintervall 0,87 bis 1,03; $p = 0,167$), Geschlecht, Alter und BMI, zeigten keine unabhängige prognostische Relevanz. Auch echokardiographische Parameter wie RV-Free-Wall-Strain, RV-4-Kammer-Strain, FAC und TAPSE waren weder univariat noch multivariat signifikant mit dem Überleben assoziiert. Ebenso erreichte keiner der hämodynamischen Parameter, einschließlich mPAP, PVR, RAP, Herzindex und PAC, eine signifikante Assoziation zum Überleben (Tabelle 13).

	<i>Univariate Analyse – Klinische Verschlechterung</i>		<i>Univariate Analyse – Überleben</i>	
	HR (95% CI)	<i>p</i>	HR (95% CI)	<i>p</i>
Demografische/klinische Parameter				
Geschlecht	1,470 (0,604 bis 3,576)	0,395	0,562 (0,141 bis 2,250)	0,416
Alter, Jahren	1,024 (0,992 bis 1,057)	0,136	1,024 (0,968 bis 1,084)	0,402
NYHA/WHO-Funktionsklasse	3,657 (1,629 bis 8,208)	0,002	8,939 (2,300 bis 34,743)	0,002
BMI, kg/m ²	1,020 (0,952 bis 1,094)	0,590	0,936 (0,822 bis 1,064)	0,311
Echokardiographische Parameter				
3D-RVOT-EF, %	0,927 (0,891 bis 0,963)	< 0,001	0,944 (0,887 bis 1,005)	0,070
RV-FWS, %	1,083 (1,016 bis 1,154)	0,014	1,109 (0,989 bis 1,243)	0,077
RV-4-Kammer strain, %	1,100 (1,012 bis 1,196)	0,026	1,132 (0,979 bis 1,310)	0,095
RV-FAC, %	0,965 (0,937 bis 0,994)	0,018	0,973 (0,925 bis 1,024)	0,297
TAPSE, mm	0,938 (0,845 bis 1,042)	0,234	0,875 (0,728 bis 1,051)	0,153
TAPSE/PASP, mm/mm Hg	0,093 (0,010 bis 0,882)	0,039	0,010 (0,000 bis 2,589)	0,104
Hämodynamische Parameter				
RAP, mm Hg	1,055 (0,980 bis 1,136)	0,155	1,057 (0,930 bis 1,202)	0,397
PVR, WU	1,001 (1,000 bis 1,002)	0,014	0,358 (0,104 bis 1,233)	0,104
Herzindex, L/min/m ²	0,498 (0,235 bis 1,054)	0,068	1,056 (0,997 bis 1,120)	0,064
mPAP, mmHg	1,050 (1,014 bis 1,088)	0,007	1,001 (1,000 bis 1,003)	0,074

Tabelle 12: Assoziationen mit klinischer Verschlechterung.

Assoziation der 3D-RVOT-EF sowie demographischer/klinischer, echokardiographischer und hämodynamischer Parameter mit klinischer Verschlechterung und Überleben in univariater Cox-Regressionsanalyse.

	<i>Multivariate Analyse – Klinische Verschlechterung</i>		<i>Multivariate Analyse – Überleben</i>	
	HR (95% Konfidenzintervall)	<i>p</i>	HR (95% Konfidenzintervall)	<i>p</i>
Demografische/klinische Parameter				
3D-RVOT-EF, %	0,924 (0,885 bis 0,964)	<0,001	0,942 (0,865 bis 1,025)	0,167
Geschlecht	1,412 (0,486 bis 4,107)	0,526	1,052 (0,178 bis 6,212)	0,955
Alter, Jahren	0,994 (0,954 bis 1,035)	0,772	0,963 (0,893 bis 1,039)	0,331
NYHA/WHO-Funktionsklasse	3,022 (1,156 bis 7,899)	0,024	7,961 (1,674 bis 37,851)	0,009
BMI, kg/m ²	1,035 (0,964 bis 1,111)	0,347	0,949 (0,838 bis 1,075)	0,409
Echokardiographische Parameter				
3D-RVOT-EF, %	0,927 (0,891 bis 0,963)	0,005	0,960 (0,881 bis 1,046)	0,353
RV-FWS, %	1,199 (0,930 bis 1,546)	0,161	1,181 (0,745 bis 1,872)	0,480
RV-4-Kammer strain, %	0,838 (0,639 bis 1,099)	0,201	0,905 (0,555 bis 1,476)	0,690
RV-FAC, %	1,010 (0,961 bis 1,062)	0,700	1,044 (0,949 bis 1,148)	0,376
TAPSE, mm	1,143 (0,956 bis 1,365)	0,142	1,085 (0,820 bis 1,437)	0,567
TAPSE/PASP, mm/mm Hg	0,435 (0,031 bis 6,114)	0,537	0,015 (0,000 bis 18,805)	0,248
Hämodynamische Parameter				
3D-RVOT-EF, %	0,933 (0,887 bis 0,982)	0,008	0,959 (0,888 bis 1,037)	0,296
RAP, mm Hg	0,974 (0,875 bis 1,085)	0,633	0,913 (0,750 bis 1,112)	0,365
PVR, WU	1,000 (0,998 bis 1,002)	0,997	0,999 (0,995 bis 1,003)	0,195
Herzindex, L/min/m ²	0,738 (0,240 bis 2,266)	0,595	0,226 (0,024 bis 2,148)	0,268
mPAP, mmHg	1,010 (0,952 bis 1,072)	0,732	1,064 (0,953 bis 1,187)	0,687

Tabelle 13: Assoziationen mit klinischer Verschlechterung.

Assoziation der 3D-RVOT-EF sowie demographischer/klinischer, echokardiographischer und hämodynamischer Parameter mit klinischer Verschlechterung und Überleben in multivariater Cox-Regressionsanalyse.

4 DISKUSSION

Ziel dieser Studie ist es, den zusätzlichen prognostischen Wert der dreidimensionalen Segmentanalyse des rechtsventrikulären Ausflusstrakts bei Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie zu bestimmen. Hypothesengeleitet wurde untersucht, ob eine niedrige 3D-RVOT-EF unabhängig von etablierten rechtsventrikulären Parametern eine klinische Verschlechterung und Mortalität prognostiziert. Die Ergebnisse bestätigen die Annahme. Eine reduzierte 3D-RVOT-EF ist mit einem höheren Risiko für klinische Verschlechterung assoziiert und zeigt einen konsistenten Trend zu erhöhter Mortalität. Diese Befunde bestehen unabhängig von klassischen Parametern der Echokardiographie wie TAPSE, globaler 3D-RV-EF oder longitudinalem RV-Strain der freien Wand.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit konnten folgende Hauptergebnisse herausgearbeitet werden:

Frühe Dysfunktionsdetektion im RVOT

Die Funktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts ist ein empfindlicher Frühmarker rechtsventrikulärer Veränderungen. Sie ergänzt die Aussagekraft klassischer echokardiographischer Parameter wie TAPSE, globale 3D-RV-EF, Strainmessungen oder Schätzgrößen der ventrikuloarteriellen Kopplung wie dem Quotienten aus TAPSE zum sPAP. Diese etablierten Größen bleiben unverzichtbare Basisparameter, erfassen jedoch frühe Funktionsstörungen im RVOT nur begrenzt. Die 3D-RVOT-EF erweitert daher die funktionelle Beurteilung des RV.

3D-RVOT-EF als Kernprädiktor für die klinische Verschlechterung

Die 3D-RVOT-EF erweist sich im Kontext der pulmonalen Hypertonie als unabhängiger und besonders empfindlicher Prädiktor für eine klinische Verschlechterung, selbst bei Patienten mit erhaltener globaler RV-Funktion. Die Kaplan-Meier-Analysen zeigten, dass Patient*innen mit erhaltener globaler 3D-RV-EF, aber gleichzeitig reduzierter 3D-RVOT-EF ein signifikant erhöhtes Risiko für eine klinische Verschlechterung aufwiesen (Log-Rank $p=0.0089$). Dieser Befund bestätigte sich in verschiedenen multivariaten Modellen unter Einbeziehung demografischer, echokardiographischer und hämodynamischer Parameter.

Zusammenhang zwischen niedriger 3D-RVOT-EF und schlechterem Überleben

Die Kaplan-Meier-Analysen zeigten eine prognostisch ungünstige Entwicklung bei Patient*innen mit niedriger 3D-RVOT-EF. Wegen der geringen Ereigniszahl von acht Todesfällen über eine kurze Nachbeobachtungszeit wurde in den Überlebensanalysen keine statistische

Signifikanz erreicht. In den multivariaten Modellen lag der p-Wert des Hazard Ratio ebenfalls über dem Signifikanzniveau, sodass kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden konnte. Es gab jedoch eine Tendenz zu einem Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

4.2 Warum der RVOT anders ist: Anatomische und myokardiale Erklärungsansätze

Wir gehen davon aus, dass regionale Unterschiede der RV-Funktion auf spezifische myokardiale Eigenschaften und besondere anatomische Gegebenheiten zurückzuführen sind. Der anatomisch als Infundibulum bezeichnete RVOT verläuft vom apikalen Anteil bis zur Pulmonalklappe, leitet den Blutfluss in das pulmonalarterielle Stromgebiet und liefert einen wesentlichen Beitrag zum Schlagvolumen (13). Er unterscheidet sich vom übrigen RV durch seine zweischichtige unterschiedlich orientierte Muskelarchitektur. Die oberflächliche Muskelschicht ist dabei zirkulär angeordnet und bewirkt eine Verengung, während die innere, weniger ausgeprägte Schicht longitudinal orientiert ist und so zu einer Verkürzung des RVOT beiträgt (77, 115, 116). Diese besonderen myokardialen Eigenschaften resultieren aus seiner embryologischen Entwicklung im anterioren beziehungsweise sekundären Herzfeld (46). Studien belegen, dass der RVOT ein funktionell unabhängiger Abschnitt des rechten Ventrikels ist, der sich in der frühen Systole synchron mit der Pulmonalarterie ausdehnt und zeitlich versetzt zu den übrigen ventrikulären Regionen kontrahiert (13, 86, 117). Experimentelle und klinische Daten zeigen, dass die Funktion des Bulbus cordis, dem Ursprung des RVOT, im Gesunden weitgehend konstant bleibt, unabhängig von Form oder Entwicklungsstadium (58, 118). Diese Befunde stützen den Nutzen segmentaler Analysen zur frühzeitigen Erkennung funktioneller Veränderungen.

4.3 Pathophysiologische Rolle des RVOT bei pulmonaler Hypertonie

Der Wechsel von kompensierter zu maladaptiver RV-Anpassung an chronisch erhöhte Nachlast ist eine zentrale pathophysiologische Konsequenz der PH (24). Dies führt zu Veränderungen der mechanischen Eigenschaften des Ventrikels und des Gefäßsystems in einem solchen Ausmaß, dass sich das Verhältnis zwischen der endsystolischen RV-Elastanz und der arteriellen Elastanz verschiebt (23). Unsere Daten zeigen, dass dieser Prozess sowohl global als auch segmental nachweisbar ist. Patient*innen mit reduzierter 3D-RVOT-EF wiesen unabhängig von globalen Parametern Hinweise auf beginnende RV-Funktionsminderung auf, was eine beginnende Fehlanpassung der RV-Funktion an die hämodynamischen Anforderungen vermuten lässt. Der RVOT ist ein funktionell eigenständiges Kompartiment des RV, das offenbar früh auf chronische Druckbelastung reagiert (62). Seine anatomische Lage zwischen RV und

Pulmonalgefäßen macht ihn besonders empfänglich für hämodynamische Veränderungen in der Lungenstrombahn (119, 120). Die 3D-RVOT-EF kann somit als segmentaler Frühmarker dienen, der eine sensitive Beurteilung der ventrikuloarteriellen Interaktion erlaubt, insbesondere in Frühstadien mit noch kompensierter globaler RV-Funktion.

4.4 Veränderungen der RVOT-Morphologie und Funktion bei PH

Die in Abschnitt 4.3 dargestellte frühe Reaktion des RVOT auf chronische Druckbelastung zeigt sich in deutlich nachweisbaren morphologischen und funktionellen Veränderungen. Unsere Daten und unabhängige Studien bestätigen die besondere Sensitivität des RVOT gegenüber Drucksteigerungen (121-123). Unter Normalbedingungen zeigt der RVOT eine dynamisch konkave Form und trägt somit zur charakteristischen halbmondförmigen Querschnittsform des RV bei. Während der Systole wölbt sich die RVOT-Wand aktiv nach innen und kehrt in der Diastole entspannt in die Neutralstellung zurück (121). Die Pumpfunktion des gesunden rechten Ventrikels beruht auf drei synergistischen Mechanismen: Longitudinalverkürzung mit Trikuspidalring Absenkung, radiale Einwärtsbewegung der freien RV-Wand (Bellows Effekt) und anteroposteriore Verkürzung durch septale Interaktion (122). Bei PH verliert der RVOT seine dynamisch konkave Form. Er remodelliert stattdessen zu einer dauerhaft konvexen Kontur. Durch diesen Umbau geht die balgartige Einwärtsbewegung nahezu vollständig verloren, der radiale Beitrag zum Schlagvolumen sinkt und die RV-Auswurfleistung nimmt ab (102, 124).

4.5 Bedeutung der RV-Kompartimentstruktur für die Früherkennung einer RV-Dysfunktion

Subklinische Veränderungen des RVOT, die auf eine frühe systolische Dysfunktion hinweisen, lassen sich mittels 3D-Subanalysen nachweisen, obwohl die globale RV-Funktion noch oberhalb von prognostisch relevanten globalen Risikoschwellen liegt. In der Frühphase zeigt sich die RVOT-Dysfunktion vor allem durch vergrößerte RV-Volumina, während Druck und Widerstand bei Patient*innen mit erhaltener und mit erniedrigter 3D-RVOT-EF vergleichbar bleiben. Dieses Phänomen könnte durch eine Dehnung bedingte Störung der myokardialen Faserüberlappung im dilatierten RVOT erklärt werden (125). Gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus bewirkt übermäßige Dehnung der Kardiomyozyten eine maladaptive Sarkomerlänge, hemmt die Aktin-Myosin-Interaktion und reduziert die Kraftentwicklung (126). Unsere Daten deuten darauf hin, dass der Einstromtrakt und der Apex eine frühe RVOT-Funktionseinschränkung kompensieren können. Dies betont die Bedeutung der RV-Kompartimentstruktur für die globale Pumpfunktion und unterstreicht den Wert regionaler Analysen zur frühen Erkennung beginnender RV-Dysfunktion (13).

Echokardiographische Studien belegen, dass bei PAH die RV-Morphologie von einer physiologischen dreieckigen zu einer pathologisch zylindrischen Form übergeht, was die globale Funktion einschränkt (62, 127). Die strukturelle Umgestaltung stört die koordinierte Volumenreduktion von Einstromtrakt, Apex und Ausstromtrakt, die für die peristaltische Pumpfunktion des RV erforderlich ist. Mit fortschreitender PAH und steigendem Druck sowie Widerstand dilatiert der RV zunehmend, die Kontraktionsabfolge wird gestört und die globale RV-EF sinkt (62).

4.6 Segmentale Bildgebung zur Detektion subklinischer RV-Dysfunktion

Die Analyse der 3D-RVOT-EF zeigt, dass moderne 3D-Echokardiographie segmentale Funktionseinschränkungen erkennt, obwohl die globale RV-Funktion noch kompensiert bleibt. Solche frühen regionalen Veränderungen haben prognostische Bedeutung, weil sie eine myokardiale Überlastung vor Eintreten der globalen Verschlechterung anzeigen und eine bevorstehende klinische Verschlechterung signalisieren können. Aktuelle Leitlinien bestätigen diese Evidenz und heben die hohe Genauigkeit der 3D-Echokardiographie hervor, insbesondere als Methode der Wahl für Volumenmessungen und die Bestimmung der globalen 3D-RV-EF, die die Grundlage jeder segmentalen RV-Analyse bildet (84, 85).

4.7 Bedeutung unterschiedlicher Kontraktionsmuster

Der RV passt sich einer Druckbelastung nicht einheitlich an. Jüngste Daten belegen, dass verschiedene Kontraktionsmuster das hämodynamische Risiko bei PH prägen (17). Unsere Analyse zeigt, dass die dreidimensional bestimmte RVOT-EF segmentale Dysfunktionen des RV zuverlässig erkennt. Die separate Beurteilung des RVOT schärft die Risikoabschätzung in Situationen mit noch unauffälligen globalen RV-Parametern. Die 3D-RVOT-EF gleicht die Grenzen globaler Messgrößen aus. Ein M-Mode Verfahren wie bei der Bestimmung der TAPSE erfasst vorwiegend die longitudinale Bewegung des Einflusstraktes und lässt Dysfunktionen im Ausflusstrakt unbeachtet. Auch globale dreidimensional gemessene RV-EF Werte verschleiern regionale Bewegungsunterschiede, da sie geometrische Annahmen über den RV treffen (84). Unsere Befunde unterstreichen daher den Mehrwert der 3D-RVOT-EF als differenziertes Instrument zur Risikoabschätzung bei PH. Insbesondere wenn etablierte Marker wie TAPSE, globale 3D-RV-EF oder RV-FWS noch Werte oberhalb definierter Risikoschwellen aufweisen, kann die 3D-RVOT-EF bereits auf klinisch relevante Funktionseinbußen hinweisen.

4.8 Klinische Relevanz der segmentalen RVOT-Analyse

Die 3D-Segmentierung des RVOT bei PH bestätigt, dass die segmentale Analyse unabhängige Zusatzinformationen für die Risikobewertung liefert. Die 3D-RVOT-EF korrelierte invers mit der Nachlast und war auch bei vergleichbaren hämodynamischen Bedingungen mit der globalen 3D-RV-EF assoziiert ist, was angesichts des funktionellen Beitrags des RVOT zur Gesamtauswurf Funktion des RV plausibel ist. Damit unterstreichen unsere Ergebnisse den funktionellen Einfluss des RVOT auf die RV-Gesamtleistung und bestätigen frühere Studien zur Bedeutung einer intakten Ausflusstrakt Funktion (62, 86, 117). Ein Funktionsverlust des RVOT war mit dilatativer RV-Umgestaltung verbunden. Die inverse Korrelation zwischen 3D-RVOT-EF und Parametern wie RV-EDD und 3D-RV-EDV bestätigt diese Beobachtung. Patient*innen mit niedriger 3D-RVOT EF wiesen trotz vergleichbarer Nachlast schlechtere REVEAL Lite 2-Score Risikoprofile auf, verschlechterten sich früher klinisch und wiesen tendenziell kürzeres Überleben als Patient*innen mit erhaltener RVOT-Funktion auf.

4.9 Limitationen

Unsere Studie hat folgende Limitationen. Erstens war die Gesamtzahl eingeschlossener Patient*innen begrenzt. Insbesondere die geringe Anzahl klinischer Verschlechterungen beziehungsweise Todesfälle ($n = 20$, $n = 8$) limitiert die Aussagekraft hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen funktionellen Parametern und klinischen Verlauf. Zudem waren die zugrunde liegenden Ereignisse heterogen. Zweitens bestand die Kontrollgruppe nicht aus gesunden Proband*innen, sondern aus Patient*innen mit initialem Verdacht auf PH, bei denen eine pulmonale Gefäßerkrankung ausgeschlossen wurde. Dies könnte die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken. Drittens wurde die EXERTION-Studie ausschließlich in zwei deutschen Zentren durchgeführt. Länderspezifische Unterschiede in Diagnostik, Versorgung oder Population konnten daher nicht abgebildet werden. Darüber hinaus war die Nachbeobachtungszeit mit einem Median von 42 Monaten zu kurz, um robuste Überlebensanalysen mittels Kaplan-Meier-Methodik durchzuführen. Weiterhin erfolgte die 3D-Echokardiographische Subanalyse lediglich zu Studienbeginn, wodurch mögliche dynamische Veränderungen der RVOT-Funktion im Verlauf unberücksichtigt blieben. Schließlich können 3D Echokardiographie Messungen, insbesondere im RVOT, durch Schallfenster Qualität und Untersucher Erfahrung beeinflusst sein.

4.10 Ausblick

Eine valide Beurteilung der prognostischen Relevanz der 3D-RVOT-EF verlangt prospektive Studien mit großen Kohorten und verlängerten Beobachtungszeiträumen. Verfahren, wie

beispielsweise die kardiale Magnetresonanztomographie, die durch hohe Messgenauigkeit bei minimaler Untersucherabhängigkeit gekennzeichnet sind, bieten hierfür methodische Vorteile. Die Kopplung einer segmentalen RVOT-Analyse mit solchen Verfahren ermöglicht eine präzise Detektion subtiler funktioneller Veränderungen und unterstützt eine belastbare Risikostratifizierung.

4.11 Schlussfolgerung

Die segmentale RVOT-Analyse mit 3D-Echokardiographie bietet einen differenzierteren Einblick in die Mechanik des RV als die alleinige Bewertung globaler Parameter. Unsere Ergebnisse belegen, dass eine reduzierte RVOT-Funktion bei noch erhaltener globaler RV-Funktion ein erhöhtes Risiko für klinische Verschlechterung darstellen kann. Die 3D-RVOT-EF ist daher ein potenzieller Zusatzparameter für die differenzierte Beurteilung der RV-Funktion bei PH. Dieser Ansatz kann im klinischen Verlauf helfen, Patient*innen im Risiko früher zu identifizieren und Therapien bzw. Überwachungsstrategien gezielter zu steuern.

5 ZUSAMMENFASSUNG

5.1 Deutsch

Hintergrund: Die zweidimensionale echokardiographische Darstellung des rechtsventrikulären Ausflustrakts (RVOT) ist weit verbreitet, jedoch wird dessen Funktion im Rahmen einer 3D-Analyse nicht systematisch quantifiziert. In der vorliegenden Untersuchung zur klinischen Relevanz des RVOT bei pulmonaler Hypertonie (PH) mittels dreidimensionaler (3D) Segmentierung vermuten wir, dass ein Funktionsverlust des RVOT unabhängig von anderen echokardiographischen Parametern mit dem Schweregrad der Erkrankung und der Risikoeinschätzung zusammenhängt.

Methoden: In der prospektiven Beobachtungsstudie EXERTION wurden Patient*innen mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH), PH bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), chronisch thromboembolischer PH (CTEPH) oder invasiv ausgeschlossener PH (Patientenkontrollgruppe) mittels 3D-Echokardiographie untersucht. Die Analyse des rechtsventrikulären Ausflustrakts (RVOT) erfolgte mithilfe der ReVISION-Software (Argus Cognitive Inc., USA). Zusätzlich diente eine gesunde Kontrollgruppe der Semmelweis-Universität (Budapest) als externer Vergleich. Die 3D-RVOT-Ejektionsfraktion (EF), ein Marker für die RVOT-Funktion, wurde zusätzlich zu traditionellen rechtsventrikulären Parametern evaluiert. Dabei wurden auch kürzlich veröffentlichte Risikoschwellenwerte in die Bewertung einbezogen. Zusammenhänge zwischen den RV-Parametern wurden mittels Spearman-Korrelation untersucht, während das Risiko mithilfe des REVEAL-Lite-2-Risikoscores eingeschätzt wurde. Die klinische Relevanz wurde anhand von Cox-Regressionsmodellen sowie Kaplan-Meier-Analysen geprüft. Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstand] angegeben.

Ergebnisse: 43 Teilnehmende (PAH n=16, CTEPH n=16, PH-HFpEF n=6, Patientenkontrollgruppe n=5) im Alter von 70 [60–77] Jahren sowie eine gesunde Kontrollgruppe mit 43 Personen (Durchschnittsalter $63,2 \pm 6,1$ Jahre) wurden untersucht. Der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) lag bei $35,7 \pm 12,3$ mmHg, der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) bei $5,29$ [2,87–7,45] WU, die globale 3D-RV-EF bei $42,7 \pm 9,8$ % und die 3D-RVOT-EF bei $30,4$ [18,5–36,9] %. Die 3D-RVOT-EF korrelierte dabei mit dem mPAP ($\rho = -0,59$) und dem PVR ($\rho = -0,50$).

Die Risikostratifikation mittels REVEAL-Lite-2-Risikoscore zeigte, dass Patient*innen mit PH und einer 3D-RVOT-EF $<30,4$ % signifikant häufiger in höhere Risikogruppen eingestuft wurden als solche mit einer 3D-RVOT-EF $\geq 30,4$ % ($p < 0,001$). In der Gesamtpopulation war eine

niedrige 3D-RVOT-EF zudem signifikant mit klinischer Verschlechterung assoziiert (multivariate Hazard Ratio (HR): 4,63; 95 %-Konfidenzintervall 1,75–12,23; $p = 0,0020$). Auch in der Subgruppe mit erhaltener RV-Funktion (z. B. RV-EF ≥ 35 %) hatten Teilnehmende mit niedriger 3D-RVOT-EF eine ungünstigere Risikostratifizierung ($p = 0,004$) und erlitten häufiger eine klinische Verschlechterung (Log-Rank $p=0,0089$).

Schlussfolgerung: Die segmentale 3D-RVOT-Analyse ermöglicht eine erweiterte Risikostratifizierung und identifiziert PH-Patient*innen mit erhöhtem Risiko, selbst wenn die globalen RV-Parameter eine erhaltene RV-Funktion anzeigen.

5.2 Englisch

Background: Echocardiographic 2D imaging of the right ventricular outflow tract (RVOT) is commonly performed, but its function in the context of 3D analysis is not systematically quantified. In investigating its clinical relevance in pulmonary hypertension (PH) through three-dimensional (3D) segmentation, we hypothesize that loss of RVOT function is related to disease severity and risk assessment independent of other echocardiographic parameters.

Methods: In the prospective observational EXERTION study, patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), PH due to heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), chronic thromboembolic PH (CTEPH), or invasive exclusion of PH (disease-controls) underwent 3D echocardiography and RVOT analysis using ReVISION software (Argus Cognitive Inc., USA). Additionally, a healthy-control group from Semmelweis University, Budapest, served as an external comparator. 3D RVOT ejection fraction (EF), serving as a marker of RVOT function, was evaluated alongside traditional RV metrics and recently published risk thresholds. Associations between RV parameters were assessed using Spearman correlation. Risk was evaluated using the REVEAL Lite 2 score. Clinical relevance was assessed using Cox regression models and Kaplan-Meier analyses. Data are presented as mean \pm standard deviation or median [interquartile range].

Results: 43 participants (PAH n=16, CTEPH n=16, PH-HFpEF n=6, disease controls n=5) with a median age of 70 [60–77] years, as well as a healthy control group of 43 individuals (median age 63,2 \pm 6,1 years), were included. The mean pulmonary arterial pressure (mPAP) was 35.7 \pm 12.3 mmHg, pulmonary vascular resistance (PVR) 5.29 [2.87–7.45] Wood Units, global 3D RV ejection fraction (3D-RV-EF) 42.7 \pm 9.8 %, and 3D RVOT ejection fraction (3D-RVOT-EF) 30.4 [18.5–36.9] %. The 3D-RVOT-EF correlated with mPAP ($\rho = -0.59$) and PVR ($\rho = -0.50$).

Risk stratification using the REVEAL-Lite-2 score showed that patients with PH and a 3D-RVOT-EF <30.4 % were significantly more often assigned to higher-risk groups than those with a 3D-RVOT-EF \geq 30.4 % ($p < 0.001$). In the overall cohort, low 3D-RVOT-EF was also significantly associated with clinical worsening (multivariate hazard ratio: 4.63; 95 % Confidence Interval: 1,75–12,23; $p = 0.0020$). Even in the subgroup with preserved RV function (e.g., RV-EF \geq 35 %), participants with a lower 3D-RVOT-EF showed worse risk stratification ($p = 0.004$) and a higher incidence of clinical worsening (log-rank $p = 0.0089$).

Conclusions: Segmental RVOT analysis using 3D echocardiography can identify patients at high risk even if the overall RV function is above the risk-indicating thresholds.

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
Beta	Regressionskoeffizient
BNP	B-Typ-natriuretisches Peptid
BSA	Body Surface Area
CI	Cardiac Index / Kardialer Index
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
Ea	Arterielle Elastance
EDV	enddiastolisches Volumen
Ees	Endsystolische Elastanz
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	estimated glomerular filtration rate / geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
ESV	endsystolisches Volumen
FAC	Fraktionelle Flächenänderung
FHF	First Heart Field, Erstes Herzfeld
FW-RV	Freie Wand des rechten Ventrikels
HF	Herzfrequenz
HR	Hazard Ratio
HZV	Cardiac Output / Herzzeitvolumen
LV	Linker Ventrikel
mPAP	mean pulmonary artery pressure, mittlerer pulmonalarterieller Druck
NT-proBNP	N-terminales Pro-B-Typ-natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PA	Pulmonalarterie
PAC	Pulmonal-arterielle Kapazität
PAWP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
PH	Pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
RA	rechtes Atrium/ rechter Vorhof
RHK	Rechtsherzkatheter
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
RV	Rechter Ventrikel
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SHF	Second Heart Field, Zweites Herzfeld
sPAP	systolischen pulmonal arteriellen Druck
SV	Schlagvolumen
TAPSE	Systolische Exkursion der Trikuspidalebene
VIF	Variance-Inflation-Factor
WHO	World Health Organisation / Weltgesundheitsorganisation

7 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach (1)	6
Tabelle 2: Ausgangscharakteristika der Studienpopulation	28
Tabelle 3: Diagnosegruppen und Funktionsklassen	29
Tabelle 4: Rechtsherzkatheterdaten	30
Tabelle 5: Echokardiographische Daten	31
Tabelle 6: ReVISION Analyse.....	32
Tabelle 7: Ausgangscharakteristika Gießen Kohorte vs. Budapester Kontrollgruppe.....	33
Tabelle 8: Univariate Analyse.....	37
Tabelle 9: Ergebnisse des finalen multivariaten Modells.	38
Tabelle 10: REVEAL-Lite-2-Risikoscore-Parameter nach Risikogruppen	42
Tabelle 11: Charakteristika von Patient*innen mit hoher bzw. niedriger 3D-RVOT-EF bei erhaltener globaler RV-EF ($\geq 35\%$).	48
Tabelle 12: Assoziationen mit klinischer Verschlechterung.....	53
Tabelle 13: Assoziationen mit klinischer Verschlechterung.....	54

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: 3D-RV-Modell einer gesunden Kontrollperson mit normaler 3D-RV-EF.	19
Abbildung 2: 3D-RV-Modell einer gesunden Kontrollperson.....	19
Abbildung 3: 3D-RV-Modell eines unserer Patient*innen mit deutlich dilatiertem Ventrikel.	20
Abbildung 4: 3D-RV-Modell eines unserer Patient*innen mit deutlich dilatiertem Ventrikel.	20
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Auswahl sowie zum Ein- und Ausschluss von Patient*innen in die Studienkohorte.	24
Abbildung 6: Segmentierte 3D-Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflustrakts (RVOT) mittels ReVISION-Software.	26
Abbildung 7: Spearman-Korrelationen der 3D-RVOT-EF mit Nachlastparametern, RV- Dimensionen und RV-Volumina.....	35
Abbildung 8: Forest-Plot der univariaten linearen Regressionen mit standardisierten β - Koeffizienten und 95%-Konfidenzintervallen.	36
Abbildung 9: Ergebnis der multivariaten Analyse.	38
Abbildung 10: Gegenüberstellung der vier Gruppen anhand der 3D-RVOT-EF.	39
Abbildung 11: Klinische und hämodynamische Parameter nach 3D-RVOT-EF und Nachlast.	40
Abbildung 12: Risikostratifizierung nach 3D-RVOT-EF bei pulmonaler Hypertonie.	41
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse der klinischen Verschlechterung nach 3D-RVOT-EF bei erhöhter Nachlast.....	43
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse zur Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3D-RVOT-EF bei erhöhter Nachlast.....	44
Abbildung 15: Diskriminierungsfähigkeit echokardiographischer Parameter zur Vorhersage einer RVOT-Dysfunktion.....	45
Abbildung 16: ROC-Analyse des RV-EDD zur Vorhersage einer RVOT-Dysfunktion.....	46
Abbildung 17: Risikostratifizierung bei erhaltener RV-Funktion nach 3D-RVOT-EF.....	47

Abbildung 18: Subgruppenanalyse der klinischen Verschlechterung bei erhaltener RV-Funktion.	50
Abbildung 19: Subgruppenanalyse des Überlebens bei erhaltener RV-Funktion.....	52

9 FORMELVERZEICHNIS

Formel 1: Pulmonalvaskulärer Widerstand19
Formel 2: Pulmonal-arterielle Kapazität19
Formel 3: Körperoberflächenberechnung nach DuBois	... 19

10 LITERATURVERZEICHNIS

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731.
2. Lahm T, Douglas IS, Archer SL, Bogaard HJ, Chesler NC, Haddad F, et al. Assessment of Right Ventricular Function in the Research Setting: Knowledge Gaps and Pathways Forward. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(4):e15-e43.
3. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):e578-e622.
4. Naeije R, Richter MJ, Rubin LJ. The physiologic basis of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2021:2102334.
5. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801913.
6. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;197(4):509-16.
7. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2009;34(4):888-94.
8. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):176-82.
9. Newman JH. Pulmonary Hypertension by the Method of Paul Wood. *Chest*. 2020;158(3):1164-71.
10. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306-22.
11. Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol*. 2016;203:612-3.

12. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* 1991;16(10):653-720.
13. Geva T, Powell AJ, Crawford EC, Chung T, Colan SD. Evaluation of Regional Differences in Right Ventricular Systolic Function by Acoustic Quantification Echocardiography and Cine Magnetic Resonance Imaging. *Circulation.* 1998;98(4):339-45.
14. Mehra MR, Park MH, Landzberg MJ, Lala A, Waxman AB. Right Heart Failure: Toward a Common Language. *Pulmonary Circulation.* 2013;3(4):963-7.
15. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart.* 2006;92 Suppl 1(Suppl 1):i2-13.
16. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008;117(11):1436-48.
17. Rako ZA, Yogeswaran A, Lakatos BK, Fábíán A, Yildiz S, da Rocha BB, et al. Clinical and functional relevance of right ventricular contraction patterns in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2023.
18. Ryan JJ, Tedford RJ. Diagnosing and treating the failing right heart. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(3):292-300.
19. Walker LA, Buttrick PM. The right ventricle: biologic insights and response to disease: updated. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(1):73-81.
20. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(1):29.
21. Leather HA, Ama' R, Missant C, Rex S, Rademakers FE, Wouters PF. Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2006;290(6):H2369-H75.
22. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right Ventricular Function and Failure. *Circulation.* 2006;114(17):1883-91.
23. Rako ZA, Kremer N, Yogeswaran A, Richter MJ, Tello K. Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. *ESC Heart Failure.* 2023;10(2):762-75.

24. Tello K, Dalmer A, Axmann J, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circ Heart Fail*. 2019;12(1):e005512.
25. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1250-7.
26. Gaynor SL, Maniar HS, Bloch JB, Steendijk P, Moon MR. Right Atrial and Ventricular Adaptation to Chronic Right Ventricular Pressure Overload. *Circulation*. 2005;112(9_supplement):I-212-I-8.
27. Cornwell WK, Tran T, Cerbin L, Coe G, Muralidhar A, Hunter K, et al. New insights into resting and exertional right ventricular performance in the healthy heart through real-time pressure-volume analysis. *The Journal of Physiology*. 2020;598(13):2575-87.
28. Chin KM, Coghlan G. Characterizing the right ventricle: advancing our knowledge. *Am J Cardiol*. 2012;110(6 Suppl):3s-8s.
29. Riggs TW. Abnormal right ventricular filling in patients with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*. 1993;14(1):1-4.
30. Yu CM, Sanderson JE, Chan S, Yeung L, Hung YT, Woo KS. Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation*. 1996;93(8):1509-14.
31. Gan CT, Holverda S, Marcus JT, Paulus WJ, Marques KM, Bronzwaer JG, et al. Right ventricular diastolic dysfunction and the acute effects of sildenafil in pulmonary hypertension patients. *Chest*. 2007;132(1):11-7.
32. Tello K, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging-Based Right Ventricular Strain Analysis for Assessment of Coupling and Diastolic Function in Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11 Pt 1):2155-64.
33. Cheng TC, Philip JL, Tabima DM, Hacker TA, Chesler NC. Multiscale structure-function relationships in right ventricular failure due to pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(3):H699-h708.
34. Okumura K, Slorach C, Mroczek D, Dragulescu A, Mertens L, Redington AN, et al. Right ventricular diastolic performance in children with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: correlation of echocardiographic parameters with

invasive reference standards by high-fidelity micromanometer catheter. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):491-501.

35. Marcus JT, Westerhof BE, Groeneveldt JA, Bogaard HJ, Man FSD, Noordegraaf AV. Vena cava backflow and right ventricular stiffness in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;54(4):1900625.

36. Alaa M, Abdellatif M, Tavares-Silva M, Oliveira-Pinto J, Lopes L, Leite S, et al. Right ventricular end-diastolic stiffness heralds right ventricular failure in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;311(4):H1004-H113.

37. Tello K, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, et al. Right ventricular function correlates of right atrial strain in pulmonary hypertension: a combined cardiac magnetic resonance and conductance catheter study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(1):H156-h64.

38. DiLorenzo MP, Bhatt SM, Mercer-Rosa L. How best to assess right ventricular function by echocardiography. *Cardiol Young*. 2015;25(8):1473-81.

39. Rain S, Handoko ML, Trip P, Gan CT, Westerhof N, Stienen GJ, et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2013;128(18):2016-25, 1-10.

40. Trip P, Rain S, Handoko ML, van der Bruggen C, Bogaard HJ, Marcus JT, et al. Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(6):1603-12.

41. Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, Deible C, Kosaraju V, Bunner C, et al. RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart*. 2015;101(1):37-43.

42. Srivastava D, Olson EN. A genetic blueprint for cardiac development. *Nature*. 2000;407(6801):221-6.

43. Kelly RG, Buckingham ME, Moorman AF. Heart fields and cardiac morphogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(10).

44. Kelly RG, Brown NA, Buckingham ME. The arterial pole of the mouse heart forms from Fgf10-expressing cells in pharyngeal mesoderm. *Dev Cell*. 2001;1(3):435-40.

45. Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet*. 2005;6(11):826-35.

46. Verzi MP, McCulley DJ, De Val S, Dodou E, Black BL. The right ventricle, outflow tract, and ventricular septum comprise a restricted expression domain within the secondary/anterior heart field. *Developmental Biology*. 2005;287(1):134-45.
47. Boukens BJ, Christoffels VM, Coronel R, Moorman AF. Developmental basis for electrophysiological heterogeneity in the ventricular and outflow tract myocardium as a substrate for life-threatening ventricular arrhythmias. *Circ Res*. 2009;104(1):19-31.
48. Moorman A, Webb S, Brown NA, Lamers W, Anderson RH. Development of the heart: (1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart*. 2003;89(7):806-14.
49. Harvey RP. Patterning the vertebrate heart. *Nature Reviews Genetics*. 2002;3(7):544-56.
50. Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, Thompson RP, Anderson RH. Developmental patterning of the myocardium. *The Anatomical Record*. 2000;258(4):319-37.
51. Gittenberger-de Groot AC, Bartelings MM, Deruiter MC, Poelmann RE. Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformations. *Pediatr Res*. 2005;57(2):169-76.
52. Lindqvist P, Henein M, Kazzam E. Right ventricular outflow-tract fractional shortening: an applicable measure of right ventricular systolic function. *Eur J Echocardiogr*. 2003;4(1):29-35.
53. Taber LA. Morphomechanics: transforming tubes into organs. *Curr Opin Genet Dev*. 2014;27:7-13.
54. Zaffran S, Kelly RG, Meilhac SM, Buckingham ME, Brown NA. Right ventricular myocardium derives from the anterior heart field. *Circ Res*. 2004;95(3):261-8.
55. Kelly RG, Papaioannou VE. Visualization of outflow tract development in the absence of *Tbx1* using an FgF10 enhancer trap transgene. *Dev Dyn*. 2007;236(3):821-8.
56. Keyte A, Hutson MR. The neural crest in cardiac congenital anomalies. *Differentiation*. 2012;84(1):25-40.
57. Leatherbury L, Gauldin HE, Waldo K, Kirby ML. Microcinematography of the developing heart in neural crest-ablated chick embryos. *Circulation*. 1990;81(3):1047-57.
58. March HW, Ross JK, Lower RR. Observations on the behavior of the right ventricular outflow tract, with reference to its developmental origins. *Am J Med*. 1962;32:835-45.

59. Pasipoularides A. Clinical assesment of ventricular ejection dynamics with and without outflow obstruction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(4):859-82.
60. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
61. Kisanuki A, Tei C, Otsuji Y, Natsugoe K, Kawazoe Y, Arima S, et al. Doppler echocardiographic documentation of diastolic pulmonary artery forward flow. *Am J Cardiol*. 1987;59(6):711-3.
62. Calcuttea A, Chung R, Lindqvist P, Hodson M, Henein MY. Differential right ventricular regional function and the effect of pulmonary hypertension: three-dimensional echo study. *Heart*. 2011;97(12):1004-11.
63. van Riel A, Systrom DM, Oliveira RKF, Landzberg MJ, Mulder BJM, Bouma BJ, et al. Hemodynamic and metabolic characteristics associated with development of a right ventricular outflow tract pressure gradient during upright exercise. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179053.
64. Wright SP, Opotowsky AR, Buchan TA, Esfandiari S, Granton JT, Goodman JM, et al. Flow-related right ventricular to pulmonary arterial pressure gradients during exercise. *Cardiovascular Research*. 2018;115(1):222-9.
65. Pace JB, Keefe WF, Armour JA, Randall WC. Influence of Sympathetic Nerve Stimulation on Right Ventricular Outflow-Tract Pressures in Anesthetized Dogs. *Circulation Research*. 1969;24:397-407.
66. Tobin JR, Jr., Blundell PE, Goodrich RG, Swan HJ. Induced Pressure Gradients across Infundibular Zone of Right Ventricle in Normal Dogs. *Circ Res*. 1965;16:162-73.
67. La Gerche A, Rakhit DJ, Claessen G. Exercise and the right ventricle: a potential Achilles' heel. *Cardiovasc Res*. 2017;113(12):1499-508.
68. Fung YC, Sobin SS. Pulmonary alveolar blood flow. *Circ Res*. 1972;30(4):470-90.
69. West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* (1985). 1991;70(4):1731-42.

70. Manohar M, Hutchens E, Coney E. Pulmonary haemodynamics in the exercising horse and their relationship to exercise-induced pulmonary haemorrhage. *Br Vet J.* 1993;149(5):419-28.
71. Weigle GE, Langsetmo I, Gallagher RR, Dyer RA, Erickson HH, Fedde MR. Analysis of right ventricular function in the exercising horse: use of the Fourier Transform. *Equine Veterinary Journal.* 2000;32(2):101-8.
72. Hopkins SR. Point: Pulmonary edema does occur in human athletes performing heavy sea-level exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2010;109(4):1270-2.
73. Anderson RH, Razavi R, Taylor AM. Cardiac anatomy revisited. *Journal of Anatomy.* 2004;205(3):159-77.
74. Wilson R, Ross O, Griksaitis MJ. Tetralogy of Fallot. *BJA Educ.* 2019;19(11):362-9.
75. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(12):1463-82.
76. Andersen S, Nielsen-Kudsk JE, Vonk Noordegraaf A, de Man FS. Right Ventricular Fibrosis. *Circulation.* 2019;139(2):269-85.
77. Saremi F, Ho SY, Cabrera JA, Sánchez-Quintana D. Right ventricular outflow tract imaging with CT and MRI: Part 2, Function. *AJR American journal of roentgenology.* 2013;200 1:W51-61.
78. Colak A, Kumral Z, Sezgin D, Simsek GO, Yildirim TD, Kis M, et al. The prognostic value of right ventricular outflow tract velocity time integral in patients with pulmonary hypertension. *ESC Heart Fail.* 2024;11(5):3332-40.
79. Arkles JS, Opatowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Liu T, Prassana V, et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(2):268-76.
80. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, Harkness A, Ring L, Grapsa J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2018;5(3):G11-g24.
81. Guazzi M, Naeije R. Right Heart Phenotype in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2021;14(4):e007840.
82. Houston BA, Brittain EL, Tedford RJ. Right Ventricular Failure. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1111-25.

83. Richter MJ, Fortuni F, Alenezi F, D'Alto M, Badagliacca R, Brunner NW, et al. Imaging the right atrium in pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2023;42(4):433-46.
84. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
85. Mukherjee M, Rudski LG, Addetia K, Afilalo J, D'Alto M, Freed BH, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults and Special Considerations in Pulmonary Hypertension: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025;38(3):141-86.
86. Asmer I, Adawi S, Ganaeem M, Shehadeh J, Shiran A. Right ventricular outflow tract systolic excursion: a novel echocardiographic parameter of right ventricular function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(10):871-7.
87. Deveci B, Baser K, Gul M, Sen F, Kafes H, Avci S, et al. Right ventricular outflow tract function in chronic heart failure. *Indian Heart Journal*. 2016;68:S10-S4.
88. Takahama H, McCully RB, Frantz RP, Kane GC. Unraveling the RV Ejection Doppler Envelope. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(10_Part_B):1268-77.
89. Allam LE, Onsy AM, Ghalib HA. Right Ventricular Outflow Tract Systolic Excursion and Fractional Shortening: Can These Echocardiographic Parameters be Used for the Assessment of Right Ventricular Function? *Journal of Cardiovascular Echography*. 2017;27:52 - 8.
90. Alsoos F, Almobarak M, Shebli H. Right ventricular outflow tract systolic excursion: a useful method for determining right ventricular systolic function. *Journal of Echocardiography*. 2014;12(4):151-8.
91. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828.
92. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 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*. 2022;145(18):e895-e1032.

93. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
94. Richter MJ, Douschan P, Fortuni F, Gall H, Ghofrani HA, Keranov S, et al. Echocardiographic pressure-strain loop-derived stroke work of the right ventricle: validation against the gold standard. *ESC Heart Fail*. 2023.
95. Lakatos BK, Nabeshima Y, Tokodi M, Nagata Y, Tóser Z, Otani K, et al. Importance of Nonlongitudinal Motion Components in Right Ventricular Function: Three-Dimensional Echocardiographic Study in Healthy Volunteers. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(8):995-1005.e1.
96. Yogeswaran A, Rako ZA, Yildiz S, Ghofrani HA, Seeger W, Brito da Rocha B, et al. Echocardiographic evaluation of right ventricular diastolic function in pulmonary hypertension. *ERJ Open Res*. 2023;9(5).
97. Yogeswaran A, Richter MJ, Sommer N, Ghofrani HA, Seeger W, Gall H, et al. Evaluation of pulmonary hypertension by right heart catheterisation: does timing matter? *Eur Respir J*. 2020;56(3):1901892.
98. Medrek SK, Kloefkorn C, Nguyen DTM, Graviss EA, Frost AE, Safdar Z. Longitudinal change in pulmonary arterial capacitance as an indicator of prognosis and response to therapy and in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2017;7(2):399-408.
99. Ahmad A, Li H, Wan X, Zhong Y, Zhang Y, Liu J, et al. Feasibility and Accuracy of a Fully Automated Right Ventricular Quantification Software With Three-Dimensional Echocardiography: Comparison With Cardiac Magnetic Resonance. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:732893.
100. Badano LP, Muraru D, Parati G, Haugaa K, Voigt JU. How to do right ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(8):825-7.
101. Tokodi M, Staub L, Budai Á, Lakatos BK, Csákvári M, Suhai FI, et al. Partitioning the Right Ventricle Into 15 Segments and Decomposing Its Motion Using 3D Echocardiography-Based Models: The Updated ReVISION Method. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:622118.
102. Lakatos B, Tóser Z, Tokodi M, Doronina A, Kosztin A, Muraru D, et al. Quantification of the relative contribution of the different right ventricular wall motion components to right ventricular ejection fraction: the ReVISION method. *Cardiovascular Ultrasound*. 2017;15(1):8.

103. (FDA) USFDA. Argus Cognitive ReVISION Software Application. In: Administration DOHAHSFaD, editor. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf22/K223322.pdf: U.S. Food & Drug Administration; 2023.
104. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, et al. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2021;159(1):337-46.
105. Preston IR, Suissa S, Humbert M. New perspectives in long-term outcomes in clinical trials of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*.22(130):495-502.
106. Weiß C. Theoretische Grundlagen. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 17-36.
107. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2018;266:229-35.
108. Muraru D, Badano LP, Nagata Y, Surkova E, Nabeshima Y, Genovese D, et al. Development and prognostic validation of partition values to grade right ventricular dysfunction severity using 3D echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(1):10-21.
109. Hulshof HG, Eijsvogels TMH, Kleinnibbelink G, van Dijk AP, George KP, Oxborough DL, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(4):475-84.
110. Pueschner A, Chattranukulchai P, Heitner JF, Shah DJ, Hayes B, Rehwald W, et al. The Prevalence, Correlates, and Impact on Cardiac Mortality of Right Ventricular Dysfunction in Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(10_Part_B):1225-36.
111. Haeck MLA, Scherptong RWC, Marsan NA, Holman ER, Schaliij MJ, Bax JJ, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Peak Systolic Strain in Patients With Pulmonary Hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(5):628-36.
112. Elliott M. *Regression Methods in Biostatistics: Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models* Edited by Vittinghoff, E., Glidden, D. V., Shiboski, S. C., and McCulloch, C. E. *Biometrics*. 2006;62(4):1271-2.
113. Hassanzad M, Hajian-Tilaki K. Methods of determining optimal cut-point of diagnostic biomarkers with application of clinical data in ROC analysis: an update review. *BMC Medical Research Methodology*. 2024;24(1):84.

114. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *Bmj*. 1998;317(7172):1572.
115. Grant RP, Downey FM, Macmahon H. The architecture of the right ventricular outflow tract in the normal human heart and in the presence of ventricular septal defects. *Circulation*. 1961;24:223-35.
116. Ghonim S, Voges I, Gatehouse PD, Keegan J, Gatzoulis MA, Kilner PJ, et al. Myocardial Architecture, Mechanics, and Fibrosis in Congenital Heart Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:30.
117. Yamaguchi M, Tsuruda T, Watanabe Y, Onitsuka H, Furukawa K, Ideguchi T, et al. Reduced fractional shortening of right ventricular outflow tract is associated with adverse outcomes in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013;11:19.
118. Wiputra H, Lim GL, Chua KC, Nivetha R, Soomar SM, Biwas A, et al. Peristaltic-Like Motion of the Human Fetal Right Ventricle and its Effects on Fluid Dynamics and Energy Dynamics. *Ann Biomed Eng*. 2017;45(10):2335-47.
119. Hilde JM, Skjørten I, Grøtta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1103-11.
120. Simon MA, Pinsky MR. Right ventricular dysfunction and failure in chronic pressure overload. *Cardiology research and practice*. 2011;2011(1):568095.
121. Bidviene J, Muraru D, Maffessanti F, Ereminiene E, Kovács A, Lakatos B, et al. Regional shape, global function and mechanics in right ventricular volume and pressure overload conditions: a three-dimensional echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(4):1289-99.
122. Kovács A, Lakatos B, Tokodi M, Merkely B. Right ventricular mechanical pattern in health and disease: beyond longitudinal shortening. *Heart Fail Rev*. 2019;24(4):511-20.
123. Demirci M, Sayar N, Oguz M, Kalandarov I, Ataş H, Mutlu B. Right ventricular outflow tract fractional shortening: a novel diagnostic parameter for pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2025;41(1):73-81.
124. Addetia K, Maffessanti F, Yamat M, Weinert L, Narang A, Freed BH, et al. Three-dimensional echocardiography-based analysis of right ventricular shape in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(5):564-75.

125. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Elsevier; 2020.
126. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D22-33.
127. Ryo K, Goda A, Onishi T, Delgado-Montero A, Tayal B, Champion HC, et al. Characterization of right ventricular remodeling in pulmonary hypertension associated with patient outcomes by 3-dimensional wall motion tracking echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(6).

11 ANHANG

11.1 Publikationsverzeichnis

Die Ergebnisse dieser Arbeit fanden Eingang in folgende Publikation:

Loss of right ventricular outflow function in pulmonary hypertension.

Da Rocha BRB, Yogeswaran A, Lakatos BK, Fábíán A, Gall H, Ghofrani HA, Kremer NC, Schäfer S, Seeger W, Zedler D, Yildiz S, Rako ZA, Kovács A, Tello K. Loss of right ventricular outflow function in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2025 Feb;44(2):273-277. doi: 10.1016/j.healun.2024.09.026. Epub 2024 Oct 10. PMID: 39393615.

Weitere Publikationen:

Clinical Relevance of Right Atrial Functional Response to Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension.

Richter MJ, Zedler D, Berliner D, Douschan P, Gall H, Ghofrani HA, Kimmig L, Kremer N, Olsson KM, **Thal BR.**, Rosenkranz S, Seeger W, Yogeswaran A, Rako Z, Tello K. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Dec 7;8:775039. doi: 10.3389/fcvm.2021.775039. PMID: 34950716; PMCID: PMC8688770.

Echocardiographic pressure-strain loop-derived stroke work of the right ventricle: validation against the gold standard.

Richter MJ, Douschan P, Fortuni F, Gall H, Ghofrani HA, Keranov S, Kremer N, Kriechbaum SD, Rako ZA, Rieth AJ, **Thal BR**, Seeger W, Zedler D, Yildiz S, Yogeswaran A, Tello K. *ESC Heart Fail*. 2023 Jul 6. doi: 10.1002/ehf2.14453. Epub ahead of print. PMID: 37415381.

Clinical and functional relevance of right ventricular contraction patterns in pulmonary hypertension.

Rako ZA, Yogeswaran A, Lakatos BK, Fábíán A, Yildiz S, **Thal BR**, Vadász I, Ghofrani HA, Seeger W, Gall H, Kremer NC, Richter MJ, Bauer P, Tedford RJ, Naeije R, Kovács A, Tello K. *J Heart Lung Transplant*. 2023 Jul 12:S1053-2498(23)01935-6. doi: 10.1016/j.healun.2023.07.004. Epub ahead of print. PMID: 37451352.

Echocardiographic evaluation of right ventricular diastolic function in pulmonary hypertension.

Yogeswaran A, Rako ZA, Yildiz S, Hossein Ardeschir Ghofrani, Werner Seeger, **Bruno R. Thal**, Henning Gall, Nils C. Kremer, Philipp Douschan, Silvia Papa, Carmine Dario Vizza, Domenico Filomena, Ryan J. Tedford, Robert Naeije, Manuel J. Richter, Roberto Badagliacca, Khodr Tello. *ERJ Open Res* 2023; in press (<https://doi.org/10.1183/23120541.00226-2023>).

Physiological mechanisms behind respiratory variations in right atrial pressure in pulmonary hypertension.

Yogeswaran A, **Thal BR.**, Rako ZA, Kaufmann SJ, Schäfer S, Kremer N, Ghofrani HA, Seeger W, Tello K. Physiological mechanisms behind respiratory variations in right atrial pressure in pulmonary hypertension. *Sci Rep.* 2024 May 31;14(1):12547. doi: 10.1038/s41598-024-61825-6. PMID: 38822042; PMCID: PMC11143365.

Right ventricular pressure-strain relationship-derived myocardial work reflects contractility: Validation with invasive pressure-volume analysis.

Lakatos BK, Rako Z, Szijártó Á, **Thal BR**, Richter MJ, Fábíán A, Gall H, Ghofrani HA, Kremer N, Seeger W, Zedler D, Yildiz S, Yogeswaran A, Merkely B, Tello K, Kovács A. Right ventricular pressure-strain relationship-derived myocardial work reflects contractility: Validation with invasive pressure-volume analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2024 Jul;43(7):1183-1187. doi: 10.1016/j.healun.2024.03.007. Epub 2024 Mar 18. PMID: 38508504.

Liver stiffness is associated with right heart dysfunction, cardiohepatic syndrome, and prognosis in pulmonary hypertension.

Rako ZA, Yogeswaran A, Yildiz S, Weidemann P, Zedler D, **Thal BR**, Kryvenko V, Schäfer S, Ghofrani HA, Seeger W, Kremer NC, Tello K. Liver stiffness is associated with right heart dysfunction, cardiohepatic syndrome, and prognosis in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2024 Jul;43(7):1105-1115. doi: 10.1016/j.healun.2024.02.013. Epub 2024 Feb 17. PMID: 38373557.

Echocardiographic Measure of Right Ventricular-pulmonary Arterial Coupling Predicts Survival in Lung Cancer.

Rako ZA, Cekay M, Yogeswaran A, Yildiz S, Arndt PF, Kremer N, Schaefer S, Janetzko P, **Thal BR**, Mummert CM, Franken JK, Soethe H, Werner HF, Dumitrascu R, Grimminger F, Ghofrani HA, Pullamsetti SS, Seeger W, Naeije R, Savai R, Eul B, Tello K. Echocardiographic Measure of Right Ventricular-pulmonary Arterial Coupling Predicts Survival in Lung Cancer. *Ann Am Thorac Soc.* 2025 Mar 5. doi: 10.1513/AnnalsATS.202409-949OC. Epub ahead of print. PMID: 40042816.

11.2 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten 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

11.3 Danksagung

Von Herzen danke ich meiner Frau Karina Thal, deren unermüdliche Geduld und tatkräftige Unterstützung jedes meiner Vorhaben erst ermöglicht haben. Meiner Familie schulde ich die unverzichtbare Basis für alles, was gelingt. Dr. Silvia Thal gilt mein besonderer Dank für ihr sorgfältiges Lektorat, das dieser Arbeit sprachliche Klarheit und Präzision verliehen hat. Prof. Dr. Khodr Tello danke ich herzlich für seine verlässliche Mentorschaft, seine beständige Ermutigung, sein großes Vertrauen und seine großzügige Förderung.

11.4 Originalarbeit im Rahmen der Dissertation



BRIEF COMMUNICATION

Loss of right ventricular outflow function in pulmonary hypertension



Bruno R. Brito da Rocha,^{a,1} Athiththan Yogeswaran, MD,^{a,1}
Bálint K. Lakatos, MD,^b Alexandra Fábíán, MD,^b Henning Gall, MD, PhD,^a
Hossein A. Ghofrani, MD,^{a,c,d} Nils C. Kremer, MD,^a Simon Schäfer,^a
Werner Seeger, MD,^{a,e} Daniel Zedler,^a Selin Yildiz,^a Zvonimir A. Rako, MD,^a
Attila Kovács, MD, PhD,^b and Khodr Tello, MD^{a,e,f}

From the ^aDepartment of Internal Medicine, Justus-Liebig-University Giessen, Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Giessen, Germany, Excellence Cluster Cardiopulmonary Institute (CPI), Giessen, Germany; ^bHeart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary; ^cDepartment of Pneumology, Kerckhoff Heart, Rheuma and Thoracic Center, Bad Nauheim, Germany; ^dDepartment of Medicine, Imperial College London, London, UK; ^eInstitute for Lung Health (ILH), Giessen, Germany; and the ^fNordwest Krankenhaus, Frankfurt, Germany.

KEYWORDS:

right ventricular
outflow tract;
echocardiography;
pulmonary
hypertension;
right ventricle;
3D analysis

Right ventricular outflow tract (RVOT) function is not systematically quantified by three-dimensional (3D) echocardiography. We tested the hypothesis that loss of RVOT function in pulmonary hypertension (PH) is related to disease severity independently of other echocardiographic parameters. In this observational study, patients with PH, disease controls, and a matched healthy control group underwent 3D echocardiography and RVOT analysis using ReVISION software. The study included 43 patients (38 with PH, 5 disease controls) and 43 healthy controls. Median 3D RVOT-ejection fraction (EF) was 30.4% in the patients and 44.2% in the healthy controls ($p < 0.001$). Patients with low 3D RVOT-EF ($< 30.4%$) were more frequently categorized in higher-risk groups and had a higher incidence of clinical worsening than those with high 3D RVOT-EF. Even in patients with RV-EF $\geq 35%$, those with low 3D RVOT-EF had worse outcomes. Segmental RVOT analysis identifies high-risk patients even with normal overall RV function.

J Heart Lung Transplant 2025;44:273–277

© 2024 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of International Society for Heart and Lung Transplantation. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

For the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (PH), a comprehensive examination of right ventricular (RV) function is important as it is closely related

to PH symptoms and prognosis.¹⁻³ The proportion of RV volume taken up by the RV outflow tract (RVOT) contributes up to 15% to overall RV efficiency.⁴ However, comprehensive assessment of RVOT function remains outside the standard of practice. We hypothesized that the loss of RVOT function is independently associated with disease severity. We, therefore, aimed to investigate the clinical relevance of RVOT function using advanced three-dimensional (3D)-echocardiographic analysis techniques,

Reprint requests: Khodr Tello, MD, Department of Internal Medicine, Justus-Liebig University Giessen, Klinikstrasse 32, 35392 Giessen, Germany. Telephone: +49 (0)641 985 56022. Fax: +49 (0)641 985 42599.

E-mail address: Khodr.tello@innere.med.uni-giessen.de.

¹ These authors contributed equally to this work.

1053-2498/© 2024 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of International Society for Heart and Lung Transplantation. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.09.026>

highlighting the additional clinical value of RVOT-ejection fraction (EF) measured alongside established routine echocardiographic RV metrics in PH.

We prospectively analyzed patients enrolled in the EXERTION Study (NCT04663217) between November 2020 and March 2022, with PH diagnoses confirmed or excluded via right heart catheterization. Ethical approval was obtained from the University of Giessen (Approval No. 117/16). An age- and gender-matched control group of 43 healthy individuals was analyzed from a normative study at Semmelweis University, Budapest (Approval No. 169/2018).

The EXERTION cohort underwent standard right heart catheterization⁵ and 3D echocardiography with a Philips EPIQ 7G unit. A 3D RV casts were reconstructed using IntelliSpace Cardiovascular Workstation software. RV volumetry showed high interobserver agreement, as reported previously⁶ (Figure S1). The control group underwent 3D echocardiography using Philips EPIQ 7 or GE Vivid E95 machines.

For segmental analysis, 3D RV mesh models were exported to ReVISION software (Argus Cognitive Inc.). RVOT-EF was calculated, as described previously.^{7,8}

Patients with PH were categorized into risk groups using the REVEAL Lite 2 score (based on World Health Organization functional class, heart rate, systolic blood pressure, 6-minute walk distance, B-type natriuretic peptide

[BNP] or N-terminal pro-BNP levels, and estimated glomerular filtration rate) and followed until August 5, 2023 for clinical worsening, defined as a 15% reduction in 6-minute walk distance, worsening World Health Organization class, or clinical deterioration resulting in hospitalization, pulmonary arterial hypertension (PAH) therapy adjustment, diuretic increase, lung transplantation, or death.⁹

Normality was assessed by the Shapiro-Wilk test and visual inspection of histograms and Q-Q plots. Normally and non-normally distributed variables are presented as mean \pm standard deviation and median [interquartile range], respectively. Correlations were determined using Spearman's rho. A 3D RVOT-EF and pulmonary vascular resistance (PVR) were classified as low/high based on cut-offs of 30.4% (the median in the EXERTION cohort) and 2 Wood Units, respectively. Differences were analyzed by Student's *t*-test or Mann-Whitney U test. Survival was assessed using Kaplan-Meier, univariable, and multivariable Cox regression analyses. *P* < 0.05 was considered significant. SPSS 29.0 and R 4.0.4 were used.

The EXERTION cohort comprised 43 patients (38 with PH confirmed and 5 with PH excluded [disease controls]) (Table 1 and Figure S2). Median 3D RVOT-EF was 30.4 [18.5-36.9]% and 44.2 [37.6-49.3]% in the EXERTION and healthy control cohorts, respectively (*p* < 0.001; Table S1). Healthy and disease controls showed no significant

Table 1 Baseline Characteristics of the Patient Cohort

Characteristics	Total	Group 1 Low PVR, high 3D RVOT-EF	Group 2 High PVR, high 3D RVOT-EF	Group 3 High PVR, low 3D RVOT-EF	<i>p</i>	
					Group 1 versus 2	Group 2 versus 3
Patients, <i>n</i> (%)	43 (100)	5 (12)	16 (37)	22 (51)		
Male/female, <i>n/n</i>	16/27	3/2	4/12	9/13	0.323 ^a	
Age, years	70.0 [60.0-77.0]	44.0 [36.0-54.0]	70.5 [58.5-77.5]	71.5 [61.5-79.0]	0.008 ^b	0.711 ^b
BMI, kg/m ²	26.6 [23.5-32.4]	31.0 [26.2-34.7]	27.4 [24.6-34.6]	24.7 [23.2-31.7]	0.65 ^b	0.315 ^b
BNP, pg/ml	110.0 [16.0-318.0]	14.0 [5.0-68.0]	36.0 [13.0-102.5]	277.5 [97.0-451.0]	0.321 ^b	<0.001 ^b
eGFR, ml/min/1.73 m ²	75.9 \pm 28.6	118.0 \pm 16.1	80.1 \pm 26.0	63.4 \pm 22.4	0.007 ^c	0.041 ^c
Heart rate, beats/min	69.6 \pm 13.1	67.6 \pm 10.7	67.6 \pm 12.3	71.5 \pm 14.4	0.997 ^c	0.385 ^c
Diagnosis, <i>n</i> (%)						
Non-PH (disease control) ^d	5 (12)	5 (100)	0	0		
PAH (PH group 1)	16 (37)	0	6 (38)	10 (45)		
PH-HFpEF (PH group 2)	6 (14)	0	4 (25)	2 (9)		
CTEPH (PH group 4)	16 (37)	0	6 (38)	10 (45)		
NYHA functional class, <i>n</i> (%)						
II	13 (30)	4 (80)	6 (38)	3 (14)		
III	28 (65)	1 (20)	10 (63)	17 (77)		
IV	2 (5)	0	0	2 (9)		
Right heart catheterization						
mPAP, mm Hg	35.7 \pm 12.3	15.6 \pm 3.0	34.8 \pm 8.7	40.9 \pm 10.9	<0.001 ^c	0.076 ^c
PVR, WU	5.3 [2.7-7.6]	1.2 [1.0-1.5]	5.1 [2.9-6.4]	6.6 [3.5-9.6]	<0.001 ^b	0.089 ^b

(continued on next page)

Table 1 (Continued)

Characteristics	Total	Group 1 Low PVR, high 3D RVOT-EF	Group 2 High PVR, high 3D RVOT-EF	Group 3 High PVR, low 3D RVOT-EF	<i>p</i>	
					Group 1 versus 2	Group 2 versus 3
Cardiac index, liter/ min/m ²	2.6 ± 0.6	3.5 ± 0.6	2.6 ± 0.3	2.5 ± 0.6	<0.001 ^c	0.582 ^c
PAWP, mm Hg	10.3 ± 4.6	6.4 ± 1.9	11.1 ± 5.2	10.7 ± 4.3	0.067 ^c	0.807 ^c
PAC, ml/mm Hg	2.0 [1.3-3.5]	8.8 [7.3-10.2]	2.4 [1.8-3.5]	1.6 [1.1-2.1]	<0.001 ^b	0.014 ^b
PP, mm Hg	37.0 ± 18.0	12.8 ± 1.5	33.4 ± 13.8	45.0 ± 17.2	0.004 ^c	0.032 ^c
Echocardiography						
3D RV EDV, ml	122.6 [101.3-149.9]	101.3 [96.0-113.0]	108.4 [86.3-134.4]	143.1 [114.8-190.6]	0.78 ^b	0.002 ^b
3D RV ESV, ml	70.8 [53.8-95.5]	50.9 [45.4-55.4]	58.7 [38.0-73.4]	92.6 [64.4-134.0]	0.354 ^b	<0.001 ^b
3D RV SV, ml	51.6 [45.4-60.1]	48.4 [45.8-63.4]	52.4 [43.4-61.0]	51.6 [45.0-63.2]	0.869 ^c	0.929 ^c
RV EDD, mm	46.1 ± 8.1	35.8 ± 3.4	41.8 ± 6.2	51.5 ± 5.5	0.056 ^c	<0.001 ^c
RV EDA, cm ²	27.4 ± 7.9	21.2 ± 3.6	24.1 ± 6.8	31.3 ± 7.4	0.376 ^c	0.004 ^c
RV ESA, cm ²	19.2 ± 7	12.7 ± 2.9	15.4 ± 4.8	23.4 ± 6.4	0.492 ^c	<0.001 ^c
3D RV-EF, %	42.7 ± 9.8	51.1 ± 5.9	48.7 ± 6.9	36.3 ± 8.0	0.492 ^c	<0.001 ^c
3D RV FWS, %	-22.1 ± 6.1	-29.5 ± 5.8	-23.8 ± 3.7	-19.2 ± 5.8	0.016 ^c	0.008 ^c
3D RV 4-chamber strain, %	-17.5 ± 4.5	-21.9 ± 2.6	-19.0 ± 2.7	-15.3 ± 4.8	0.055 ^c	0.009 ^c
RV FAC, %	29.5 ± 12.5	41.8 ± 4.6	34.1 ± 12.1	23.2 ± 10.5	0.188 ^c	0.005 ^c
TAPSE, mm	20.2 ± 3.8	23.1 ± 3.6	20.8 ± 3.3	19.1 ± 4.0	0.186 ^c	0.182 ^c
TAPSE/PASP, mm/mm Hg	0.35 [0.2-0.6]	1.0 [0.9-1.0]	0.4 [0.3-0.5]	0.2 [0.2-0.3]	<0.001 ^b	0.008 ^b
ReVISION software analysis						
3D RVOT-EF, %	30.4 [18.5-36.9]	38.9 [38.8-41.4]	36.2 [31.8-40.9]	19 [10.7-23.2]	0.46 ^b	<0.001 ^b
3D RVOT EDV, ml	17.9 [13.7-23.0]	17.9 [17.1-20.4]	14.2 [12.2-18.2]	19.3 [14.6-27.2]	0.109 ^b	0.011 ^b
3D RVOT ESV, ml	11.9 [8.8-17.1]	11.0 [10.7-12.0]	8.8 [7.8-11.9]	17.1 [11.5-23.2]	0.275 ^b	<0.001 ^b
3D RVOT SV, ml	4.9 ± 2.1	7.3 ± 1.1	5.6 ± 1.5	3.8 ± 2.1	0.03 ^c	0.008 ^c

3D, three-dimensional; BMI, body mass index; BNP, B-type natriuretic peptide; CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension; EDA, end-diastolic area; EDD, end-diastolic diameter; EDV, end-diastolic volume; EF, ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESA, end-systolic area; ESV, end-systolic volume; FAC, fractional area change; FWS, free wall strain; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; NYHA, New York Heart Association; PAC, pulmonary arterial capacitance; PAH, pulmonary arterial hypertension; PASP, pulmonary arterial systolic pressure; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; PH, pulmonary hypertension; PP, pulse pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RV, right ventricular; RVOT, right ventricular outflow tract; SV, stroke volume; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; WU, Wood Units.

Values are presented as *n/n*, *n* (%), mean ± standard deviation, or median [interquartile range]. All echocardiographic measurements marked as "3D" were performed using 3D echocardiography; other echocardiographic measurements were performed using 2-dimensional echocardiography.

^aPearson chi-square test overall.

^bMann-Whitney U test.

^cStudent's *t*-test.

^dDisease control patients were initially referred for suspicion of PH and dyspnea on exertion; in these patients, pulmonary vascular disease (defined as PVR > 2 WU) was excluded by invasive assessment, and relevant concomitant cardiopulmonary disease was also excluded.

difference in 3D RVOT-EF ($p = 0.216$). Among the patients with PH, 58% had low 3D RVOT-EF (i.e., below median), and the median follow-up was 20 (10-26) months, with 17 clinical worsening events.

A 3D RVOT-EF correlated significantly with mean pulmonary arterial pressure ($\rho = -0.59$), PVR ($\rho = -0.50$), pulmonary arterial capacitance ($\rho = 0.55$), and end-diastolic diameter ($\rho = -0.74$) (all $p < 0.001$) (Figure S3).

We assessed the clinical relevance of 3D RVOT-EF by grouping patients based on PVR and 3D RVOT-EF (Table 1). Three distinct groups were observed: group 1 with low PVR and high 3D RVOT-EF; group 2 with high PVR and high 3D RVOT-EF; and group 3 with high PVR and low 3D RVOT-EF. In patients belonging to groups 2 or

3, PVR did not show statistically significant differences. Despite the comparable afterload elevation, patients in group 3 showed significantly higher BNP values, more advanced RV dilatation, and lower total RV-EF than those in group 2 (Figure S4). Notably, although statistical significance was not reached, RVOT-EF outperformed RV end-diastolic volume and RV end-diastolic diameter in discriminating risk (Table S2).

Moreover, low 3D RVOT-EF was associated with an increased REVEAL Lite 2 risk score, despite global RV function being above risk-indicating thresholds (Figure S5). Right atrial data and tricuspid regurgitation did not significantly impact the observed association between RVOT function and clinical outcomes. Kaplan-Meier analysis

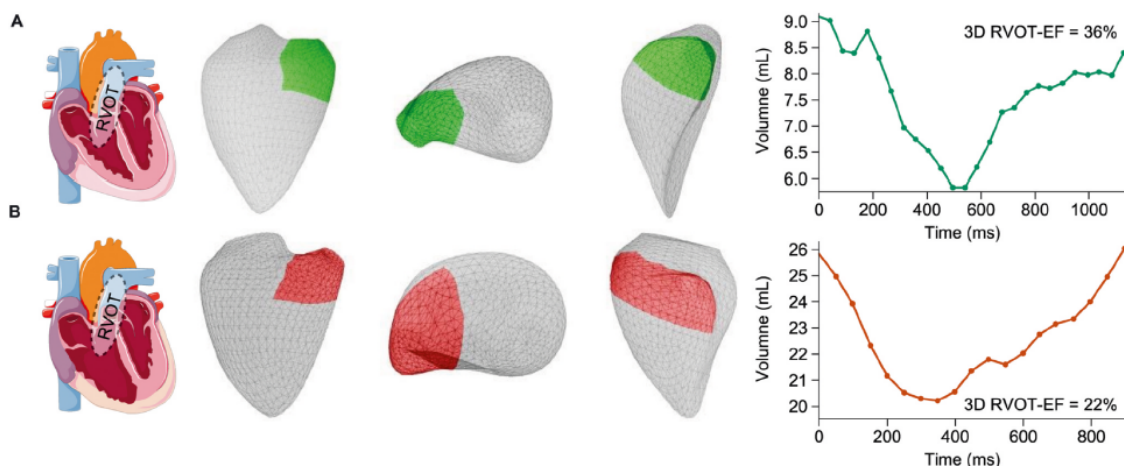


Figure 1 A 3D imaging of the RVOT and calculation of 3D RVOT-EF. ReVISION software was used to generate a segmented 3D representation of the RVOT, allowing measurement of RVOT volume over time and calculation of RVOT-EF; examples are shown from patients with (A) high and (B) low 3D RVOT-EF. 3D, three-dimensional; EF, ejection fraction; RVOT, right ventricular outflow tract.

showed a significantly higher incidence of clinical worsening in patients with low 3D RVOT-EF than in those with high 3D RVOT-EF (Graphic abstract). Univariable Cox regression analysis indicated that 3D RVOT-EF was significantly associated with clinical worsening (hazard ratio: 0.94; 95% confidence interval: 0.89-0.98; $p = 0.003$). Different multivariable models adjusting for relevant confounders confirmed the independent association of RVOT-EF and clinical worsening (Table S3).

Taken together, our findings highlight a crucial aspect of RVOT function in the context of PH. The transition from RV adaptation to maladaptation in response to increased afterload—resulting in loss of EF, contractility, and coupling—is a key feature of PH.¹ The RVOT links the right ventricle and pulmonary vessels, playing a critical role in their coupling. Our findings show that loss of the unique segmental function of the RVOT has significant clinical implications. Even when global RV function is above risk thresholds, risk-associated changes can still be detected through 3D subanalyses. This underscores the importance of the RV compartmental structure in maintaining overall performance.⁴

Another study showed that, in PAH, RV morphological changes from a normal triangular to an enlarged cylindrical shape may be associated with impaired overall function.¹⁰ As PAH progresses, there is an increase in volume, the contraction sequence is lost, and EF decreases.¹⁰ Early RVOT dysfunction shifts the workload to the apex of the heart, with the inlet tract initially remaining stable but later becoming impaired.¹⁰ Our previous work supports this, showing early RV-arterial uncoupling associated with reduced longitudinal function and advanced uncoupling associated with reduced anteroposterior motion and left ventricular preload.⁶

Applied to the analysis of 3D RVOT-EF, it could be interpreted that early identification of segmental constraints using advanced 3D echocardiography could provide added value by detecting precursors of global dysfunction under

sustained high afterload (Figure 1). Our results show that RVOT-EF is inversely associated with afterload and low RVOT-EF is accompanied by low overall 3D RV-EF, even at comparable afterload. As a clinical consequence, low RVOT function was associated with significantly worse risk stratification than high RVOT function.

The study's small sample size limits the reliability of 3D RVOT-EF associations with parameters, risk scores, and outcomes. The patient cohort included disease controls with unexplained dyspnea and suspected PH. The study's cross-sectional design limits the examination of temporal RV changes. Nevertheless, our observations highlight the potential value of 3D RVOT-EF as a tool for assessing risk in patients with PH, even when traditional parameters suggest a more favorable outlook. External validation is warranted.

Author contributions

K.T. and A.K. supervised the project. K.T., A.K., B.B.D.R., and A.Y. contributed significantly to the conception and design of the work. K.T., A.K., B.B.D.R., A.Y., Z.A.R., S.Y., B.K.L., A.F., D.Z., and N.C.K. performed the acquisition, analysis, and/or interpretation of the data for this paper. All authors were involved in the drafting and critical revision of the paper, gave final approval of the version to be published, and agreed to be responsible for all aspects of the paper and for ensuring that issues concerning the accuracy or integrity of any part of the paper are adequately investigated and resolved.

Data statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Disclosure statement

Drs. Lakatos, Fábíán, and Kovács report personal fees from Argus Cognitive, Inc. Dr. Gall received fees from Actelion, AstraZeneca, Bayer, BMS, GSK, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, OMT, Pfizer, and United Therapeutics. Dr. Ghofrani received consultancy fees from Bayer, Actelion, Pfizer, Merck, GSK, and Novartis; fees for participation on advisory boards from Bayer, Pfizer, GSK, Actelion, and Takeda; lecture fees from Bayer HealthCare, GSK, Actelion, and Encysive/Pfizer; industry-sponsored grants from Bayer HealthCare, Aires, Encysive/Pfizer, and Novartis; and sponsored grants from the German Research Foundation, Excellence Cluster Cardiopulmonary Research, and the German Ministry for Education and Research. Dr. Seeger received speaker/consultancy fees from Pfizer, Bayer Pharma AG, United Therapeutics, and Liquidia. Dr. Yogeswaran reports nonfinancial support from the University of Giessen during the conduct of the study and personal fees from MSD outside the submitted work. Dr. Tello has received speaking fees from Actelion and Bayer. All other authors have nothing to disclose.

Editorial assistance was provided by Claire Mulligan, Ph.D. (Beacon Medical Communications Ltd., Brighton, UK) and funded by the University of Giessen.

This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation—Projektnummer 268555672—SFB 1213, Project B08). Dr. Richter received funding from the JLU-CAREER program (German Research Foundation DFG 413584448). Dr. Kovács was supported by the János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.healun.2024.09.026.

References

1. Rako ZA, Kremer N, Yogeswaran A, Richter MJ, Tello K. Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. *ESC Heart Fail* 2023;10:762-75.
2. Guazzi M, Naeije R. Right heart phenotype in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2021;14:e007840.
3. Houston BA, Brittain EL, Tedford RJ. Right ventricular failure. *N Engl J Med* 2023;388:1111-25.
4. Geva T, Powell AJ, Crawford EC, Chung T, Colan SD. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation* 1998;98:339-45.
5. Yogeswaran A, Richter MJ, Sommer N, et al. Evaluation of pulmonary hypertension by right heart catheterisation: does timing matter? *Eur Respir J* 2020;56:1901892.
6. Rako ZA, Yogeswaran A, Lakatos BK, et al. Clinical and functional relevance of right ventricular contraction patterns in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2023;42:1518-28.
7. Tokodi M, Staub L, Budai A, et al. Partitioning the right ventricle into 15 segments and decomposing its motion using 3D echocardiography-based models: the updated ReVISION method. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:622118.
8. Lakatos B, Toser Z, Tokodi M, et al. Quantification of the relative contribution of the different right ventricular wall motion components to right ventricular ejection fraction: the ReVISION method. *Cardiovasc Ultrasound* 2017;15:8.
9. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2021;159:337-46.
10. Calcutteea A, Chung R, Lindqvist P, Hodson M, Henein MY. Differential right ventricular regional function and the effect of pulmonary hypertension: three-dimensional echo study. *Heart* 2011;97:1004-11.