

Einfluss des Plasma Volume Status als Vorlastparameter
auf den rechtsventrikulären Strain
und die Auswirkung auf dessen prognostische Aussagekraft

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

vorgelegt von Koog, Lea
aus Hanau

Gießen 2024

Einfluss des Plasma Volume Status als Vorlastparameter
auf den rechtsventrikulären Strain
und die Auswirkung auf dessen prognostische Aussagekraft

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

vorgelegt von Koog, Lea
aus Hanau

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Campus Kerckhoff

1. Gutachter: PD Dr. Andreas Rolf

2. Gutachter: Prof. Dr. Khodr Tello

Tag der Disputation: 25.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Artikel I. Einleitung	1
Abschnitt I.01 Hintergrund	1
(a) Rechtsventrikuläre Anatomie	1
(b) Einfluss der Vor- und Nachlast auf die rechtsventrikuläre Funktion	2
(i) Vorlast	2
(ii) Nachlast	3
(c) Plasmavolumenstatus	4
(d) Berechneter Plasma Volume Status (PVS)	5
Abschnitt I.02 Diagnostik der rechtsventrikulären Funktion	6
(a) Strain-Analyse	6
(i) Feature-Tracking	8
(ii) Rechtsventrikulärer Strain	9
(iii) Vor- und Nachlastabhängigkeit der Strain-Analyse	11
Artikel II. Fragestellung und Zielsetzung	12
Artikel III. Material und Methoden	13
Abschnitt III.01 Patientenkollektiv und Ethikvotum	13
Abschnitt III.02 Follow-Up und Endpunkte der Studie	13
Abschnitt III.03 Kardiale MRT	14
(a) Kontrastmittel	15
(b) Cine-SSFP Bildgebung	15
Abschnitt III.04 Auswertung der MRT	16
(a) Volumetrie	16
(b) Strain-Analyse	18
Abschnitt III.05 Formel für den PVS	18
Abschnitt III.06 Labor	19
(a) NT-pro-BNP	19
Abschnitt III.07 Statistische Auswertung	20

Artikel IV. Ergebnisse	22
Abschnitt IV.01 Beschreibung der Kohorte	22
Abschnitt IV.02 Basischarakteristika der Studienteilnehmer:innen bei Studieneinschluss	23
Abschnitt IV.03 Validierung des PVS als Vorlastparameter	28
Abschnitt IV.04 Einfluss des PVS auf den rechtsventrikulären Strain	30
Abschnitt IV.05 Primärer Endpunkt: MACE	33
Abschnitt IV.06 Sekundärer Endpunkt: Gesamtmortalität	34
Artikel V. Diskussion	35
Abschnitt V.01 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	35
Abschnitt V.02 Diskussion der Ergebnisse	35
(a) Erste Hypothese: Validierung des PVS als Vorlastparameter	35
(b) Zweite Hypothese: Prognostische Relevanz des RV-GCS und RV-GLS	37
(c) Dritte Hypothese: Unabhängigkeit des RV-GCS und RV-GLS vom PVS und damit der Vorlast	38
Abschnitt V.03 Diskussion der Methodik	40
(a) Stärken	40
(b) Limitationen	41
Artikel VI. Ausblick	42
Artikel VII. Zusammenfassung	43
Artikel VIII. Summary	44
Artikel IX. Abkürzungsverzeichnis	45
Artikel X. Literaturverzeichnis	47
Artikel XI. Abbildungsverzeichnis	61
Artikel XII. Tabellenverzeichnis	63
Artikel XIII. Anhang	64
Abschnitt XIII.01 Einwilligungserklärung	64

Abschnitt XIII.02 Fragebogen Follow-Up BioCVI	68
(a) Telefonisch	68
(b) Postalisch	71
Artikel XIV. Publikationsverzeichnis	77
Artikel XV. Ehrenwörtliche Erklärung	78
Artikel XVI. Danksagung	79

Artikel I. Einleitung

Abschnitt I.01 Hintergrund

In den letzten Jahren hat die rechtsventrikuläre Funktion und deren Diagnostik in Klinik und Forschung zunehmend an Bedeutung gewonnen (1). Rechtsherzinsuffizienz beschreibt ein klinisches Syndrom, bei dem der rechte Ventrikel (RV) nicht in der Lage ist, eine ausreichende Lungenperfusion bei normalem zentralvenösem Druck (ZVD) zu gewährleisten (2–5). Der prognostische Wert der rechtsventrikulären Dysfunktion unabhängig vom linken Ventrikel (LV) wurde festgestellt (1). Die Entwicklung einer rechtsventrikulären Dysfunktion ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden (1,4,6–8). Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) ist das Standard-Messverfahren zur Beurteilung des rechten Ventrikels (9). Gemessen werden kann die rechtsventrikuläre Funktion über die Ejektionsfraktion (EF) oder präziser über die Strain-Analyse (10). Der Strain beschreibt die Verkürzung oder Verdickung des Myokards in drei verschiedenen Ebenen, wobei die longitudinale Verkürzung maßgeblich für die rechtsventrikuläre Funktion ist (11). Der globale longitudinale Strain (GLS) ist ein Prognosemarker (12), aber die rechtsventrikuläre Funktion und damit der rechtsventrikuläre GLS sind vorlastabhängig (10).

(a) Rechtsventrikuläre Anatomie

Der rechte Ventrikel unterscheidet sich in Anatomie und Funktionsweise vom linken Ventrikel. Er ist ihm halbmondförmig angelagert und 10-15% größer (13). Er hat eine dünnere, muskelschwache Wand (12). In der Bildgebung wird der rechte Ventrikel meist in anteriore, laterale und inferiore Wände oder in basale, mittlere und apikale Segmente unterteilt (12,13). Anatomisch kann man seinen Aufbau in drei Komponenten einteilen (12):

- 1) Einflusstrakt mit Trikuspidalklappe und Papillarmuskeln
- 2) Trabekularisierter Apex
- 3) Ausflusstrakt mit Pulmonalklappe

Einleitung

Der Faseraufbau ist zweischichtig mit subendokardial longitudinaler und subepikardial zirkumferenzieller Ausrichtung (14). Die Kontraktion wird maßgeblich durch die tiefen subendokardialen Fasern verursacht (12,15). Deren Kontraktion führt zur longitudinalen Verkürzung (16). Die subepikardiale Muskelschicht macht ungefähr ein Viertel der Wanddicke aus (14). Ihre Kontraktion ist ausschlaggebend für die zirkumferentielle Deformation (16). Die Kontraktion des rechten Ventrikels verläuft peristaltikartig von Sinus und Apex auf den Konus übergehend (12). Mit dem linken Ventrikel ist er über das interventrikuläre Septum und gemeinsame zirkumferentielle epikardiale Faserzüge sowie das Perikard verbunden, was die Grundlage für die gemeinsame diastolische und systolische Funktion bildet (13).

(b) Einfluss der Vor- und Nachlast auf die rechtsventrikuläre Funktion

(i) Vorlast

Die myokardiale Kontraktilität des rechten Ventrikels ist abhängig von der Vorlast (12,17,18). Die Vorlast wird durch den enddiastolischen ventrikulären Füllungsdruck definiert (19). Die rechtsventrikuläre Vorlast wird maßgeblich vom venösen Rückstrom bestimmt (19). Vasokonstriktion und ein erhöhtes Plasmavolumen steigern die Vorlast (19). Die Vorlasterhöhung geht mit einem höheren enddiastolischen ventrikulären Volumen (EDV) einher. Mit steigendem EDV nehmen der enddiastolische Druck und damit die Vordehnung zu (20). Die Spannungsentwicklung des Myokards hängt wesentlich von dessen Vordehnung ab (20). In einem definierten Bereich wirkt sich die Vordehnung positiv auf die myokardiale Kraftentwicklung aus (20). Der Grund dafür liegt in einer veränderten Aktin-Myosin-Überlappung und dehnungsabhängigen Empfindlichkeitsänderung der Myofilamente für Calcium (20). Bei erhöhtem EDV kann der Ventrikel in der nachfolgenden Systole eine höhere Spannung aufbauen. Daraus resultiert ein höheres Schlagvolumen bei gleichem pulmonalem Widerstand (19,20). Dieser kardiale Regulationsmechanismus zur Kompensation der Druck- und Volumenschwankungen wird *Frank-Starling-Mechanismus* genannt. Er dient der Anpassung von Herzzeitvolumen und venösem Rückstrom (20). Wenn der Punkt der optimalen Vordehnung überschritten und eine Volumenüberladung erreicht ist, nimmt die Kontraktilität wieder ab (Abbildung 1) (19). Der rechte Ventrikel hat eine hohe Compliance bei geringer kontraktile Reserve (21). Seine Kontraktilität bleibt unter Volumenbelastung lange erhalten (12).

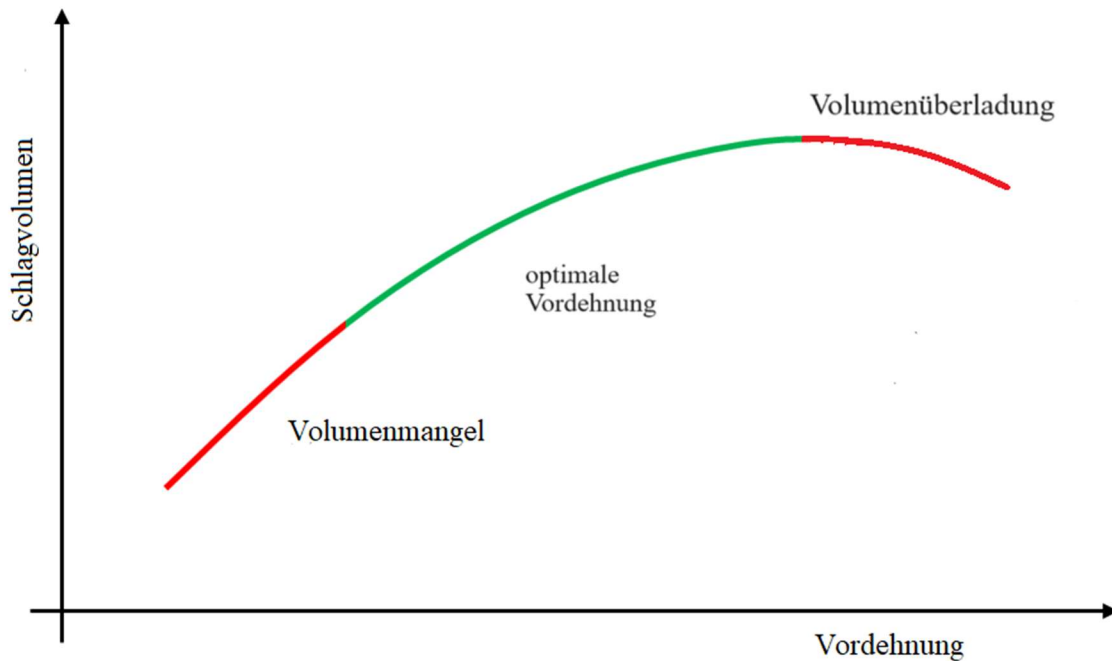


Abbildung 1: *Frank-Starling-Mechanismus*: Abhängigkeit des Schlagvolumens von der Vorlast, angelehnt an (22) *McGee et al. Utility of Functional Hemodynamics and Echocardiography to Aid Diagnosis and Management of Shock. Shock. 2015 Dec;44(6):535-41*

(ii) Nachlast

Der rechte Ventrikel arbeitet gegen ein Niederdrucksystem (12). Die rechtsventrikuläre Nachlast ist definiert als die Wandspannung, die der Ventrikel aufbauen muss, um den enddiastolischen pulmonalarteriellen Druck zu überwinden und das Schlagvolumen konstant zu halten (19). Durch die dünne, muskelschwache Wand kann er sich nur bedingt an eine erhöhte Druckbelastung mit steigenden pulmonalarteriellen Drücken anpassen (3,12,18,23). Wenn die Kontraktilität nicht mehr gesteigert werden kann, um die erhöhte Nachlast zu überwinden und das Schlagvolumen konstant zu halten, kommt es zur rechtsventrikulären Dilatation mit steigenden Füllungsdrücken sowie Dyssynchronie bis zur Dekompensation mit Rechtsherzversagen (12).

(c) Plasmavolumenstatus

Den Goldstandard zur Messung des Plasmavolumens stellt die invasive Messung mittels Radioisotopenassay nach dem Prinzip der Indikatorverdünnungsmethode dar (24). Dem Patient:innen wird eine bestimmte Menge eines Farbstoffs oder eines radioaktiv markierten Isotops (z.B. Iod (125)-markiertes humanes Serum-Albumin) in bekannter Konzentration intravasal verabreicht. Die Menge des Indikators muss für die Dauer der Messung im Gefäßsystem konstant bleiben, darf nicht verstoffwechselt, ausgeschieden, in Zellen aufgenommen werden oder ins Interstitium übertreten (25). Schließlich wird die Konzentration im Blut bestimmt und darüber das Plasmavolumen berechnet (25). Die direkte Messung des Plasmavolumens korreliert mit dem Schweregrad der Kongestion bei Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz (26,27). Der klinische Nutzen der direkten Plasmavolumen-Messung zur Steuerung der Behandlung ist allerdings nicht gut belegt (28,29). Sie erfordert besonderes Equipment verbunden mit relativ hohen Kosten sowie hohem logistischem Aufwand und ist nicht in allen Kliniken verfügbar (28,30).

Im praktischen Alltag wird der Volumenstatus oft anhand der Klinik beurteilt. Diese ist allerdings erst bei starkem Volumenmangel oder -überschuss zu beobachten (24,31,32). Androne et al. zeigten, dass nichtödematöse Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz oft eine klinisch nicht erkannte Hypervolämie haben, welche mit erhöhten kardialen Füllungsdrücken und einem schlechteren Outcome einhergeht (26). Laborchemisch kann eine erhöhte Plasmakonzentration natriuretischer Peptide hinweisend auf eine Überwässerung sein (33). Kardiale Barorezeptoren reagieren auf erhöhte Füllungsdrücke mit der Freisetzung von *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) bzw. N-terminalem pro-BNP (NT-pro-BNP) (17).

(d) Berechneter Plasma Volume Status (PVS)

Anhand des PVS kann der Volumenstatus der Patient:innen mit einer einfach aus routinemäßig erhobenen Parametern wie Hämoglobinwert, Hämatokrit und Körpergewicht des Patienten zu berechnenden Formel für den klinischen Alltag ausreichend abgeschätzt werden. Diese Formel gibt es in unterschiedlichen Varianten (34,35). Die Bestimmung des PVS aus einem routinemäßigen Blutbild und dem Körpergewicht ist eine kostengünstige, praktikable und klinisch relevante Alternative zur direkten Messung (28).

Ling et al. validierten die Formel für das aktuelle Plasmavolumen (aPV) über den direkten Vergleich mit dem Goldstandard der intravasalen Volumenmessung über Iod(-125)-markiertes humanes Serum-Albumin (24). Das gemessene Plasmavolumen in der Kohorte mit 119 gesunden Proband:innen (Durchschnittsalter 52 ± 15 Jahre, 70% männlich) und 30 stabilen männlichen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Durchschnittsalter 64 ± 10 Jahre) war im Durchschnitt höher als das berechnete aPV, korrelierte aber positiv mit diesem. Die mediane Differenz zwischen dem berechneten und gemessenen aPV betrug -184 ml (-2 ml/kg Körpergewicht) (24). Insgesamt deutet die Studienlage darauf hin, dass die Formel nach Hakim das Plasmavolumen im Vergleich zum gemessenen Volumen unterschätzt (34).

Mehrere Studien bestätigten die prognostische Relevanz des PVS hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität herzinsuffizienter Patient:innen und in der Gesamtbevölkerung (24,34,36,37). Ling et al. zeigten den prognostischen Wert in der *Valsartan in Heart Failure*-Kohorte (*Val-HeFT*) (24). Dabei handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie mit 5010 Männern und Frauen mit symptomatischer Herzinsuffizienz und einer reduzierten LV-EF (38). Treiber et al. wiesen die prognostische Relevanz des PVS und seine positive Korrelation mit dem MRT-Gewebeparameter T1 nach (39).

Abschnitt I.02 Diagnostik der rechtsventrikulären Funktion

Die Echokardiographie ist das Verfahren der Wahl zur primären Einschätzung der rechtsventrikulären Größe, Funktion und Vorlast (4,40). Die rechtsventrikuläre Funktionsdiagnostik mittels Echokardiographie ist allerdings sehr anspruchsvoll. Dies ist durch die komplexe Anatomie des rechten Ventrikels, die eher einer dreieckigen Form entspricht, seine retrosternale Lage und der zum linken Ventrikel unterschiedlichen Mechanik bedingt (11). Die Ergebnisse sind abhängig von Untersucher:in und verwendetem Gerät. Limitiert ist die Aussagekraft der transthorakalen Echokardiographie (TTE) insbesondere bei Patient:innen nach Herzoperationen, mit pulmonalen Erkrankungen wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), bei akutem Myokardinfarkt, bei immobilen und stark adipösen Patient:innen (41).

Die dreidimensionale Darstellung des rechten Ventrikels mittels kardialer MRT ist der Echokardiographie überlegen (10,11,15). Sie bietet über Volumetrie und Strain-Analyse eine ganzheitliche Funktionsanalyse und gilt als Goldstandard zur Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion (42,43). Die kardiale MRT ist ein wesentlicher Baustein in der Diagnostik von Kardiomyopathien (16).

(a) Strain-Analyse

Die Strain-Analyse ermöglicht die nichtinvasive Beurteilung der myokardialen Kontraktilität (44). Sie kann mittels kardialer MRT und echokardiographisch durchgeführt werden (16). Errechnet wird der Strain-Wert als dimensionsloser Deformationsparameter aus der Veränderung des Abstands zweier Punkte durch die Bewegung (Kontraktion/Dilatation) des Ventrikels. Über die Formel

$$\text{Strain} = (\text{Länge (enddiast.)} - \text{Länge (endsyst.)}) / \text{Länge (enddiast.)}$$

wird die Verkürzung oder Verdickung eines myokardialen Segments errechnet und die Längenänderung zum Ausgangswert in Prozent angegeben. Ein negativer Strain-Wert bedeutet eine Faserverkürzung, ein positiver Wert eine -Verdickung (15,45). Die Strain-Rate beschreibt die myokardiale Deformation in Bezug zur Zeit (Einheit 1/Sekunde (s)) (15). Strain-Werte können sowohl für einzelne myokardiale Segmente (regional) als auch für den gesamten Ventrikel (global) als Durchschnittswert aller Segmente berechnet werden (46). Die globalen Strain-Werte gelten mit allen Tracking-Methoden

Einleitung

gemessen als besser reproduzierbar als regionale Werte (44). Das Myokard ist aus funktionellen Einheiten aufgebaut, die in den verschiedenen Wandschichten in unterschiedlichen Richtungen verlaufen (16). Über die Strain-Analyse können diese Einheiten getrennt voneinander beurteilt werden (16). Zur Beurteilung der Kontraktivität werden der longitudinale (Verkürzung von basal nach apikal), der radiale (radiale Verdickung) und der zirkumferenzielle (Rotation) Strain berechnet (46,47). Durch die Faseranordnung verkürzt sich das Myokard longitudinal und zirkumferenziell und verdickt sich radial (14). Der linksventrikuläre globale radiale Strain (LV-GRS) setzt sich aus dem globalen zirkumferentiellen (GCS) und longitudinalen linksventrikulären Strain (GLS) zusammen (44,46).

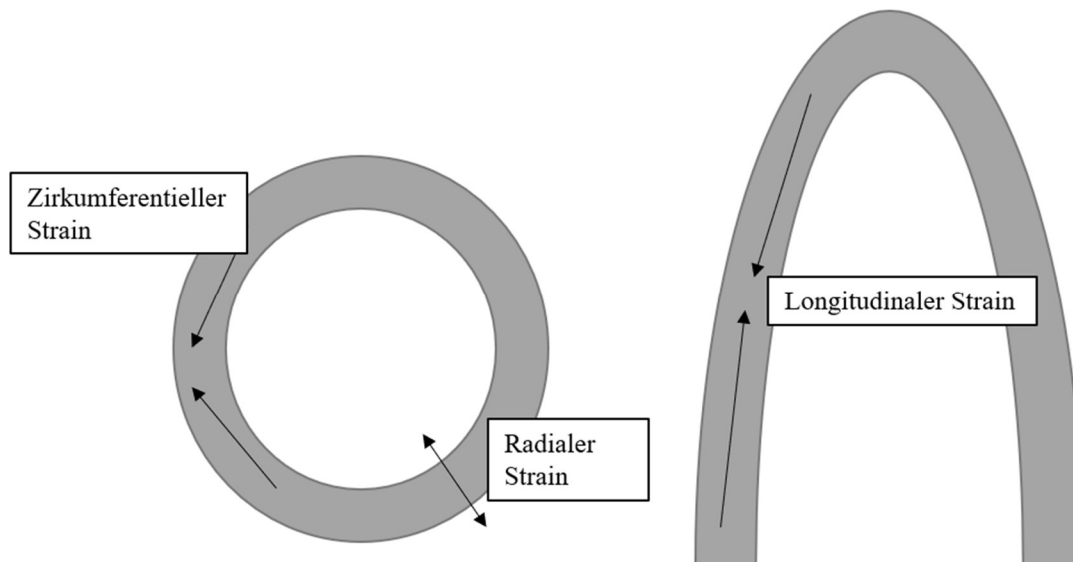


Abbildung 2: Schema Strain: links kurze Achse, rechts lange Achse, angelehnt an Tee et al. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 11(2), 221–231 (2013) (47), angepasst von © 2012 by American Heart Association Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. *Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. J. Am. Coll. Cardiol.* 39(3), 489–499 (2002)

Einleitung

In Studien zeigten sich für beide Ventrikel der GLS und GCS als am besten reproduzierbare Parameter (44). Die globalen radialen Strain-Werte zeigten eine größere Interstudy-Variabilität abhängig von der Messung in der langen oder kurzen Achse, am ehesten bedingt durch die Bewegung in der Ebene in den Kurzachsenschnitten (44). Der GRS beider Ventrikel gilt als schlecht reproduzierbar und daher weniger verlässlich (46).

Die Strain-Analyse besitzt über die Bestimmung der EF hinausgehende prognostische Aussagekraft (44,48). Die hohe Sensitivität für subtile Einschränkungen der myokardialen Funktion macht die Strain-Werte insbesondere in frühen Krankheitsstadien mit noch unauffälligen konventionellen Funktionsparametern wie der EF oder der visuellen Wandbewegungsanalyse zu einem vielversprechenden Messwert (15,49,50). Die Messungen sind objektiv, quantifizierbar und weniger untersucherabhängig als die visuelle Wandbewegungsanalyse (15,51). Die (LV-)EF ergibt sich aus den verschiedenen Verkürzungen und Verdickungen, die mittels Strain gemessen werden (52). Sie resultiert aus der Kombination des GLS und des GCS (16,52). Der gleiche EF-Wert kann aus verschiedenen GCS- und GLS-Werten zusammengesetzt werden, wobei der GCS häufig eine frühe Einschränkung der longitudinalen Funktion kompensiert (16). Die EF beider Ventrikel ist von Vorlast und Plasmavolumen abhängig (53,54).

(i) Feature-Tracking

Das *Feature-Tracking* (FT) anhand der kardialen MRT ist eine Methode zur Strain-Analyse. Gewebeanteile werden anhand individueller anatomischer Merkmale markiert (44). Anhand der Verfolgung über den Herzzyklus kann die myokardiale Verschiebung während der Systole geschätzt und als Strain-Wert beschrieben werden (44,46). Der Hauptvorteil dieser gegenüber älteren Methoden ist die Möglichkeit der retrospektiven Analyse der zur Volumetrie generierten *Cine-steady-state free precession* (SSFP)-Sequenzen (44). Im Gegensatz zum *Tissue-Tagging* und der *Strain-encoded* (SENC) *imaging*-Technologie sind keine zusätzlichen Aufnahmen erforderlich (44). Das FT-MRT kann auf Cine-Bilder von verschiedenen MRT-Anbietern und Feldstärken angewandt werden (55). Es ist weniger zeitaufwändig und eine benutzerfreundlichere Nachbearbeitungsmethode, insbesondere für den rechten Ventrikel (56). Es ermöglicht ein

zuverlässiges Tracking des stark trabekulierten und dünnwandigen rechten Ventrikels und wird nicht durch dessen retrosternale Lage behindert (57). Bourfiss et al. bestätigten die Relevanz des FT-MRT für die Diagnostik rechtsventrikulärer Dysfunktion (57). Kempny et al. zeigten, dass die mittels *Feature-Tracking* abgeleiteten RV-Strain-Werte klinisch besser mit der Belastungstoleranz korrelieren als konventionelle volumetrische RV-Funktionsparameter (58). Die FT-basierte Strain-Analyse ist ein starker Prädiktor für kardiale Events bei herzinsuffizienten Patient:innen und von höherem prognostischem Wert als die LV-EF (48,55,59). Mehrere Studien zeigten die gute Intra- sowie Interobserver- und Interstudy-Reproduzierbarkeit für die mittels *Feature-Tracking* ermittelten globalen longitudinalen und zirkumferentiellen Strain-Werte beider Ventrikel (15,56,57,60).

(ii) Rechtsventrikulärer Strain

Die Strain-Analyse des rechten Ventrikels ist in der klinischen Praxis noch nicht etabliert. Zur RV-Strain-Analyse werden die anhand des linken Ventrikel erstellten Untersuchungstechniken und -programme verwendet. Bedingt durch die rechtsventrikuläre Anatomie, die dünnen Wände und den großen Krümmungsradius der freien Wand sind die Werte für den RV-GCS und RV-GRS niedriger als ihre linksventrikulären Korrelate (15). Verglichen mit dem linken Ventrikel sind der RV-Strain und die RV-Strain-Rate aufgrund der Anatomie inhomogener verteilt und weisen einen reversen, basal-apikalen Gradienten auf (42,61). Jedes rechtsventrikuläre Segment hat eine andere Kontraktionsrichtung (42,62). Die apikale Vorderwand und die Septumwand kontrahieren zuerst (42,62,63), die rechtsventrikuläre Vorderwand kontrahiert stärker als andere Regionen (42,62).

Der rechtsventrikuläre Strain hat klinische Relevanz zur Detektion subtiler rechtsventrikulärer systolischer Funktionsstörungen und ist auch prognostisch relevant (64). Für die Beschreibung der RV-Funktion spielen vor allem der RV-GLS und der RV-GCS eine Rolle (15). Aufgrund der überwiegend longitudinalen Anordnung der Muskelfasern ist die longitudinale Verkürzung, ausgedrückt durch den RV-GLS, ausschlaggebend für die rechtsventrikuläre Kontraktion (65–67). Sie ist wichtiger für die rechtsventrikuläre Kontraktion als die zirkumferentielle Verkürzung (42,61). Der RV-GLS gilt insbesondere in frühen subklinischen Stadien als guter Indikator der

Einleitung

rechtsventrikulären Dysfunktion und wird klinisch am meisten verwendet (11,43,44,57). Zahlreiche Studien zeigten den rechtsventrikulären longitudinalen Strain als guten Prädiktor für das Outcome von Patient:innen mit pulmonaler Hypertonie, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien, Herzklappenvitien, Fallot-Tetralogie oder einem linksventrikulären Device (42,65,68–70). Guerra et al. beschrieben den GLS beider Ventrikel als nützlichen Parameter zur Detektion subklinischer systolischer Einschränkung bei Patient:innen mit idiopathischen inflammatorischen Myopathien (Polymyositis, Dermatomyositis) mit normalen systolischen und diastolischen Funktionsparametern (71).

Die therapeutische und prognostische Relevanz des RV-GCS konnte beispielsweise anhand der Möglichkeit der Differenzierung verschiedener Kardiomyopathien belegt werden (16). Der RV-GCS ist signifikant reduziert bei Patient:innen mit pulmonaler Hypertonie, selbst bei erhaltener RV-EF, was für sein Potenzial in der frühen Diagnostik der RV-Dekompensation spricht (65,72).

Die RV-Strain-Analyse, insbesondere der RV-GLS und -GCS, hat eine niedrige Intra- und Interobserver-Variabilität und eine gute Interstudy-Reproduzierbarkeit (9,10,15,58,65,73–75). Die MRT ist der echokardiographischen Strain-Analyse vor allem hinsichtlich des rechten Ventrikels überlegen (42). Der Strain hat einen Mehrwert gegenüber konventionellen RV-Funktionsparametern (10). Insbesondere in frühen Stadien der rechtsventrikulären Dysfunktion hat die Strain-Analyse Vorteile gegenüber traditionellen Messmethoden inklusive der TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*, Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären systolischen Funktion (76)) (9). Der Strain scheint einen unabhängigen prognostischen Wert zu haben und kann die Mortalität besser vorhersagen als etablierte Parameter wie die EF oder die TAPSE (10,70,77–83). Bei rechtsventrikulärer Dysfunktion mit zum Teil noch erhaltener RV-EF geht die Einschränkung des Strain der EF voraus (15,56). RV-Strain-Parameter sind sensitiver zur Beurteilung der regionalen Myokardfunktion als die RV-EF (56).

(iii) Vor- und Nachlastabhängigkeit der Strain-Analyse

Es gibt unterschiedliche Daten zur Abhängigkeit des Strain von der Vor- und Nachlast (84). Der systolische Strain beschreibt im Wesentlichen die Ejektionsphase und ist damit abhängig von Vor- und Nachlast (84,85). Sutherland et al. beschrieben den echokardiographisch ermittelten Strain beider Ventrikel als vor- und nachlastabhängig (15,86). Grund et al. zeigten die Vorlastabhängigkeit des linksventrikulären, insbesondere longitudinalen MRT-FT-Strain in einer Untersuchung von kardial vorerkrankten Patient:innen und einer gesunden Kontrollgruppe über die akute Vorlasterrhöhung mittels Kochsalzinfusion (87). Kwon et al. belegten die Vorlastabhängigkeit des echokardiographisch ermittelten RV-GLS durch akute Vorlaständerung bei Hämodialyse (54). Kim et al. beschrieben den MRT-RV-Strain ebenfalls als vor- und nachlastabhängig (88). Hingegen fanden Gual-Capllonch et al. keine signifikante Veränderung des RV-GLS vor und nach Hämodialyse im Gegensatz zu rechtsventrikulären Routine-Parametern (TAPSE und RVFAC, *Right ventricular fractional area change*, Surrogatparameter für die RV-EF (89)) (90). Der RV-Strain wird als nachlastabhängig beschrieben (42,91). Rolf et al. zeigten die starke Nachlastabhängigkeit des rechtsventrikulären Strain (RV-GLS und -GCS) (10). Tello et al. wiesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem mittels MRT abgeleiteten RV-Strain und der Nachlast bei Patient:innen mit pulmonaler Hypertonie nach (92).

Artikel II. Fragestellung und Zielsetzung

Die Bestimmung des rechtsventrikulären longitudinalen und zirkumferentiellen Strain mittels MRT bietet eine gute Möglichkeit, rechtsventrikuläre Kontraktionsstörungen frühzeitig und möglicherweise vor Einschränkung der RV-EF zu erkennen (15,49,50). Insbesondere eine Verminderung des RV-GLS ist als unabhängiger Prognoseparameter in verschiedenen rechts- und linksventrikulären Kardiomyopathien identifiziert (16). Allerdings ist vor allem die rechtsventrikuläre Funktion stark vor- und nachlastabhängig (10,17,18), sodass die Einschränkung des RV-GLS auch durch eine Vor- oder Nachlasthöhung bedingt sein könnte. Eine Volumenüberladung kann valide nichtinvasiv über die Bestimmung des PVS mittels Hakim-Formel festgestellt werden (93).

Fraglich ist, ob die prognostische Vorhersagekraft des rechtsventrikulären Strain unabhängig von der Vorlast ist oder dessen prognostische Bedeutung rein durch die Volumenüberladung zu erklären ist. Hierzu wird geprüft, inwiefern der rechtsventrikuläre Strain vom PVS als Vorlastparameter beeinflusst wird. Schließlich soll dieser mögliche Einfluss hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft des RV-Strain beurteilt werden.

Die Evaluation der Parameter RV-Strain und PVS soll zur besseren Diagnostik myokardialer Erkrankungen und insbesondere rechtsventrikulärer Funktionseinschränkungen beitragen.

Die folgende Forschungsfrage wurde formuliert:

Sind der rechtsventrikuläre globale zirkumferentielle und longitudinale Strain unabhängig vom PVS und damit der Vorlast prognostisch relevant?

Artikel III. Material und Methoden

Abschnitt III.01 Patientenkollektiv und Ethikvotum

Die Daten der vorliegenden Studienpopulation wurden aus dem MRT-Biobank-Register *BioCVI* entnommen. Es handelt sich um eine prospektive, unizentrische Beobachtungsstudie. In das Register eingeschlossen wurden Patient:innen ab einem Mindestalter von 18 Jahren, die zwischen April 2017 und Oktober 2021 in der Kerckhoff-Klinik (*Kerckhoff Herz und Thorax Zentrum*, Bad Nauheim, Germany) eine kardiale MRT-Untersuchung erhalten haben. Indikationen für die Untersuchung waren die Beurteilung der myokardialen Funktion, Vitalitätsnachweis, Ischämiediagnostik, Verdacht auf Myokarditis und Differenzierung verschiedener Kardiomyopathien. Kontraindikationen waren inkompatible Metallimplantate, bekannte Unverträglichkeit von Gadolinium und Klaustrophobie. Die Datenbank des Registers enthält neben dem Basisdatensatz pseudonymisierte Antworten der Studienteilnehmer:innen auf einen standardisierten Fragebogen einschließlich aktueller Befunde und Symptomatik, medizinischer und familiärer Vorgeschichte, kardiovaskulärer Risikofaktoren und die aktuelle Medikation. Erfasst wurden auch Laborparameter, die Ergebnisse des Standard-MRT-Protokolls mit Nachbearbeitung und, sofern durchgeführt, der transthorakalen Echokardiographie (TTE) und der Koronarangiographie. Alle Studienteilnehmer:innen gaben ihre schriftliche Einwilligung nach Aufklärung (Einwilligungserklärung im Anhang). Das Register wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt.

Abschnitt III.02 Follow-Up und Endpunkte der Studie

Die Studienendpunkte wurden gemäß den Empfehlungen des *American College of Cardiology* und der *American Heart Association* für kardiovaskuläre Endpunkte in klinischen Studien festgelegt (94). Der Beginn der Zeitspanne war der Eintritt in die Studie mit unterschriebener Einwilligung, die Follow-Up-Dauer betrug ein Jahr. Der primäre kombinierte Endpunkt *major adverse cardiac events* (MACE) umfasste schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse. Darunter fallen kardiovaskulärer Tod (CV), Myokardinfarkt (MI), transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Schlaganfall, Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz und instabiler

Angina pectoris sowie eine durchgeführte perkutane Koronarintervention (PCI), koronararterielle Bypass-Operation (CABG) oder periphere vaskuläre Intervention (PVI). Der sekundäre Endpunkt war die Gesamtsterblichkeit. Die klinischen Endpunkte wurden mit einem standardisierten Fragebogen (*FollowUp BioCVI* im Anhang) erfasst. Alle schriftlich erfassten Endpunkte wurden in einer Endpunktkonferenz beurteilt.

Abschnitt III.03 Kardiale MRT

Die Standard-MRT-Untersuchung wurde mit einem 3-Tesla-Ganzkörperscanner (*MAGNETOM Skyra* Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) mit einer phasengesteuerten 18-Kanal-Oberflächenspule nach den Empfehlungen der *Society of Cardiovascular Magnetic Resonance* (SCMR) durchgeführt (95). Die Untersuchungen erfolgten in Rückenlage mit dem Kopf voran. Das Standardprotokoll umfasste Kurz- und Langachsenschnitte in Cine-Bildgebung, quantitative Gewebecharakterisierung durch T1- und T2-Mapping nativ und nach Kontrastmittelgabe, *Late Gadolinium Enhancement* (LGE) nach Gabe von Kontrastmittel sowie gegebenenfalls eine Perfusionsbildgebung. Zur Ischämiediagnostik wurde eine Belastungsuntersuchung mit intravenöser Injektion von Regadenoson oder Adenosin durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte durch erfahrene Medizinisch-technische Röntgenassistentinnen.

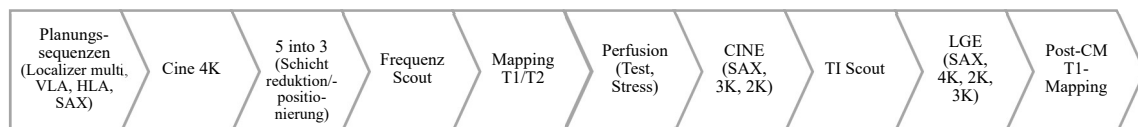


Abbildung 3: Ablauf MRT-Untersuchung, orientiert an den Empfehlungen der *European Association of Cardiovascular Imaging*, 2017, (96),

(VLA/HLA: vertikale/horizontale lange Achse,

SAX: *short axis* (Kurzachsenschnitt), 2/3/4K: Zwei-/Drei-/Vierkammerblick,

CM: *contrast media* (Kontrastmittel))

(a) Kontrastmittel

Allen Studienteilnehmer:innen wurde gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (*Dotarem*®, *Guerbet*, Villepinte, France) gewichtsadaptiert in einer Dosierung von 0,5mmol/ml mittels Perfusor (*MedTron AG*, Saarbrücken, Deutschland) intravenös als Bolus über eine periphere Venenverweilkanüle injiziert. Für die Perfusionsbestimmung mit Belastungsuntersuchung wurde eine Dosis von 0,1mmol/kg Körpergewicht mit einer Injektionsrate von 4ml/s, ohne Belastungsuntersuchung (Darstellung von Narben) 0,15mmol/kg Körpergewicht mit einer Perfusionsrate von 1ml/s injiziert.

(b) Cine-SSFP Bildgebung

Die retrograde EKG-gesteuerte Standard-SSFP-CINE-Bildgebung wurde in expiratorischer Atemhaltelage mit den folgenden Einstellungen durchgeführt: TE 1,38ms, TR 3,15ms, Flipwinkel 50°, Bandbreite 962Hz/px, Sichtfeld (FOV) 380mm, Voxelgröße 1.8mm×1.8mm, Schichtdicke 8mm, Zwischenschichtabstand 2mm, zeitliche Auflösung 30ms. CINE-Sequenzen wurden in drei langachsigen Ansichten (Zwei-, Drei- und Vierkammer-Ansichten) und in 11 bis 15 kurzachsigen Ansichten, die den gesamten Ventrikel von der Basis bis zum Apex abdecken, angefertigt. Im Fall von Arrhythmien oder mangelnder Befolgung der Atemkommandos erfolgte eine antegrade Triggerung zur Kompensation von Bewegungsartefakten.

Abschnitt III.04 Auswertung der MRT

Alle Messungen erfolgten unabhängig voneinander durch zwei erfahrene Kardiolog:innen mit Level 3 Zertifizierung der *Deutschen Gesellschaft für Kardiologie* (DGK). Für die quantitativen Analysen wurde eine zertifizierte MRT-Bildauswertungssoftware verwendet (*CVI42*, Version 5.11, *Circle Cardiovascular Imaging Inc.*, Calgary, Alberta, Kanada).

(a) Volumetrie

Volumetrische Messungen der Ventrikel wurden an Cine-Sequenzen in der kurzen Achse durchgeführt. In einem midventrikulären Schnittbild wurden die enddiastolische und endsystolische Phase festgelegt. Die endokardialen und epikardialen Konturen des Myokards wurden in beiden Phasen markiert (siehe Abbildung 4; rechter Ventrikel in der kurzen Achse nur Endokard). Die Myokardtrabekel wurden nicht mit eingeschlossen.



Abbildung 4: *CVI*, Beispielkonturen Endo- und Epikard enddiastolisch im Kurzachsenschnitt; gelb: Endokard RV, rot: Endokard LV, grün: Epikard LV

In den Schnitten der langen Achse (*long axis*, LAX) wurden die RV-Insertionsstellen markiert, um die äußeren anteroseptalen und infraseptalen Grenzen zu definieren. Die endo- und epikardialen Konturen der Ventrikel wurden konturiert und die Klappenebenen definiert.

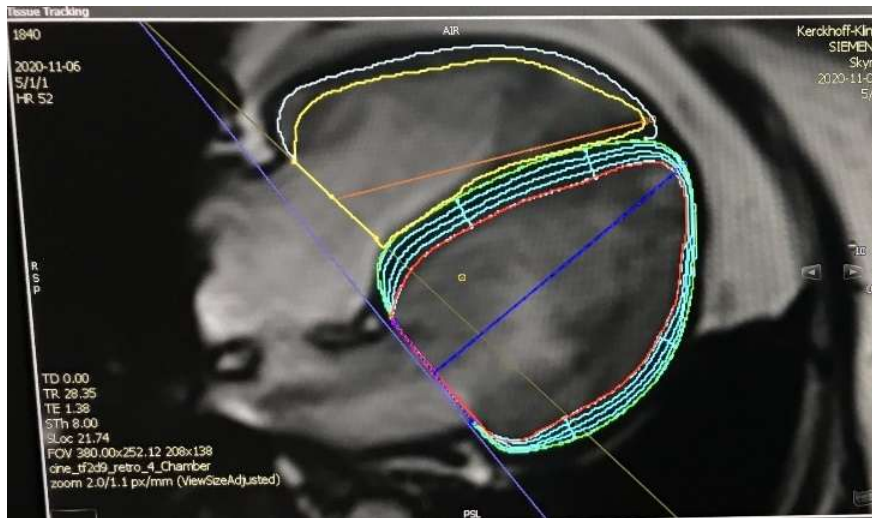


Abbildung 5: CVI, Vierkammerblick lange Achse;

gelb: Endokard RV, rot: Endokard LV, grün: Epikard LV

LV- und RV-Volumina (Enddiastolisch und endsystolisch: EDV und ESV), die Schlagvolumina und Ejektionsfraktionen beider Ventrikel sowie die linksventrikuläre myokardiale Masse wurden durch die Software *CVI42* quantifiziert. Endsystolische und enddiastolische Volumina wurden auf die Körperoberfläche indexiert (ESVi bzw. EDVi). Die Messung der Durchmesser des linken und rechten Ventrikels sowie der Dicke des Interventrikularseptums und der Hinterwand erfolgte enddiastolisch und endsystolisch in der kurzen Achse und im Dreikammer-Blick,

(b) Strain-Analyse

Die Strain-Analyse wurde mit dem *Feature-Tracking*-Modul der Software *CVI42* anhand der Cine-SFFP-Sequenzen durchgeführt. Die zur Volumetrie definierten endo- und epikardialen Konturen wurden für die Strain-Analyse übernommen. Die Myokardgrenzen wurden automatisch in allen Phasen markiert und von Untersucher:in sorgfältig überprüft. Der GCS und die globale systolische zirkumferentielle Strain-Rate (sysGCSR) beider Ventrikel wurden im Kurzachsenschnitt ermittelt. Der GLS und die globale systolische longitudinale Strain-Rate (sysGLSR) wurden für den rechten Ventrikel im Vierkammerblick und für den linken Ventrikel in den drei Langachsenschnitten ermittelt.

Abschnitt III.05 Formel für den PVS

Die Formel nach Hakim basiert auf dem Hämatokrit und dem (trockenen) Körpergewicht (34). Das aPV wird durch folgende Formel geschätzt (24,97):

$$aPV = (1 - \text{Hämatokrit (\%)}) \times [a + (b \times \text{Körpergewicht (kg)})]$$

mit den Korrekturfaktoren $a = 1.530$ (männlich, m) / 864 (weiblich, w) und $b = 41$ (m) / $47,9$ (w)

Das ideale Plasmavolumen (iPV) basiert nur auf dem Körpergewicht (24,98):

$$iPV = c \times \text{Körpergewicht (kg)}$$

mit den Korrekturfaktoren $c = 39$ (m) / 40 (w)

Das Plasmavolumen wird in Milliliter oder Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht angegeben (24). Der relative PVS kann als Abweichung des errechneten aPV vom iPV in Prozent ausgedrückt werden (24):

$$PVS = [(aPV - iPV) / iPV] \times 100\%$$

Die folgenden Analysen und Berechnungen beziehen sich auf den relativen PVS, angegeben in Prozent.

Abschnitt III.06 Labor

Vor Beginn der MRT-Untersuchung erfolgte die Anlage einer peripheren Venenverweilkanüle zur Injektion des Kontrastmittels und die Entnahme von ca. 10ml venösem Blut. Anhand je einer Serum- und EDTA-Monovette wurden klinische Routine-Blutwerte wie Hämatokrit, Kreatinin im Serum, C-reaktives Protein (CRP), NT-pro-BNP, Troponin-T (hochsensitives kardiales Troponin T (hs-cTnT – 0h)) und bei einem Troponin-Wert < 14pg/ml zusätzlich der Copeptin-Wert (mittels *Thermo Fisher KRYPTOR compact PLUS, B·R·A·H·M·S GmbH, Thermo Fisher Scientific, Hennigsdorf, Germany*) im klinikinternen Labor bestimmt. Bei Aufnahme wurden weitere einzelne Blutproben für die *BioCVI*-Biobank entnommen.

(a) NT-pro-BNP

Das NT-pro-BNP im Blut wurde mittels Immunoassay durch den Elecsys® proBNP II Test gemessen, der mithilfe zweier monoklonaler Antikörper im Sandwichprinzip Epitope im N-terminalen Teil (1-76) des pro-BNP (1-108) erkennt. Dafür wurde im klinikinternen Labor der *Cobas® 6000 e601immunology-analyzer* von *Roche Diagnostics* verwendet (*Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, Switzerland*) (99). Die Grenzwerte zur Herzinsuffizienz-Diagnostik wurden durch die *International Collaborative of NT-proBNP (ICON)* Studiengruppe etabliert (100). Die Grenzwerte für Patient:innen mit akuter Dyspnoe sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei chronischer Dyspnoe liegt der Grenzwert bei 125pg/ml (101).

Tabelle 1: Grenzwerte zur Diagnostik der Herzinsuffizienz bei Patient:innen mit akuter Dyspnoe (*ICON study group* (100))

	< 50 Jahre	50 – 75	> 75 Jahre
Rule-in Cut-Point (pg/ml)	450	900	1800
Rule-out Cut-point (pg/ml)	300		

Abschnitt III.07 Statistische Auswertung

Die Variablen wurden auf Normalverteilung geprüft. Kontinuierliche Variablen wurden, sofern nicht anders gekennzeichnet, als arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) auf maximal drei Nachkommastellen gerundet angegeben.

Mittelwertsunterschiede verschiedener Gruppen wurden mit dem t-test auf Signifikanz geprüft. Abhängigkeiten kontinuierlicher Variablen sowie die Stärke des Zusammenhangs wurden über die lineare Regression mit standardisiertem β -Koeffizient ermittelt. Kategoriale Variablen wurden als absolute Häufigkeiten und Prozentsätze dargestellt und mittels Pearson χ^2 -Test verglichen.

Im ersten Schritt erfolgte die Validierung des PVS als Vorlastparameter. Die Korrelation von PVS und NT-pro-BNP wurde über eine lineare Regressionsanalyse untersucht. Der β -Koeffizient zeigt die Effektstärke (< 0,3: schwach; 0,3-0,5: moderat; 0,5-0,7: gut; > 0,7: exzellent). Die Grenzwerte für unsere statistische Analyse wurden in Anlehnung an die Ergebnisse in der *Val-HeFT*-Kohorte gewählt (24). Der erste Grenzwert für den PVS wurde bei -4% definiert, da in der Untersuchung von Ling et al. im Bereich von > -4% sowie < -25% das höchste Mortalitätsrisiko beobachtet wurde. Im Bereich von -12 bis -13,9% wurde das niedrigste Mortalitätsrisiko beobachtet und der Referenzwert bei -13% definiert. Mittels Zweistichproben-t-Test wurden die NT-pro-BNP-Mittelwerte ober- und unterhalb der PVS-Grenzwerte bei -4% und -13% verglichen.

Im zweiten Schritt wurde der Einfluss des PVS auf den RV-Strain geprüft. Die Kohorte wurde bei einem PVS von -4% dichotomiert und die Gruppen hinsichtlich des RV-GCS und RV-GLS mittels t-Test verglichen. Die Kohorte wurde nach dem PVS in Quartile eingeteilt und die Mittelwerte für den RV-GLS und -GCS in den Quartilen mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse verglichen. Es wurden lineare Regressionsanalysen bezüglich möglicher Abhängigkeiten des RV-GLS und RV-GCS vom PVS-Wert durchgeführt.

Zuletzt wurde die prognostische Relevanz der Parameter RV-GCS und -GLS sowie PVS über Cox-Regressionsanalysen untersucht. Der Vergleich des ereignisfreien Überlebens erfolgte mittels *Log rank* Test. Univariate Cox-Regressionsanalysen mit den unabhängigen Variablen RV-GCS, RV-GLS, PVS, T1-Zeit nativ, LV-EF, LV-EDVi, Myokardinfarkt und dem ereignisfreien Überleben als abhängiger Variable erfolgten unter Angabe der *Hazard ratio* (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (CI) für den

primären und sekundären Endpunkt. Multiple Coxregressionsanalysen wurden zur Überprüfung der gegenseitigen Abhängigkeiten der Strain-Werte und des PVS durchgeführt. Interaktionseffekte zwischen den Strain-Werten und dem PVS wurden über Interaktionsterme untersucht.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde bei allen Tests als statistisch signifikant angesehen.

Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm *Stata 17* (*Stata Corp*, College Station, Texas, USA) durchgeführt.

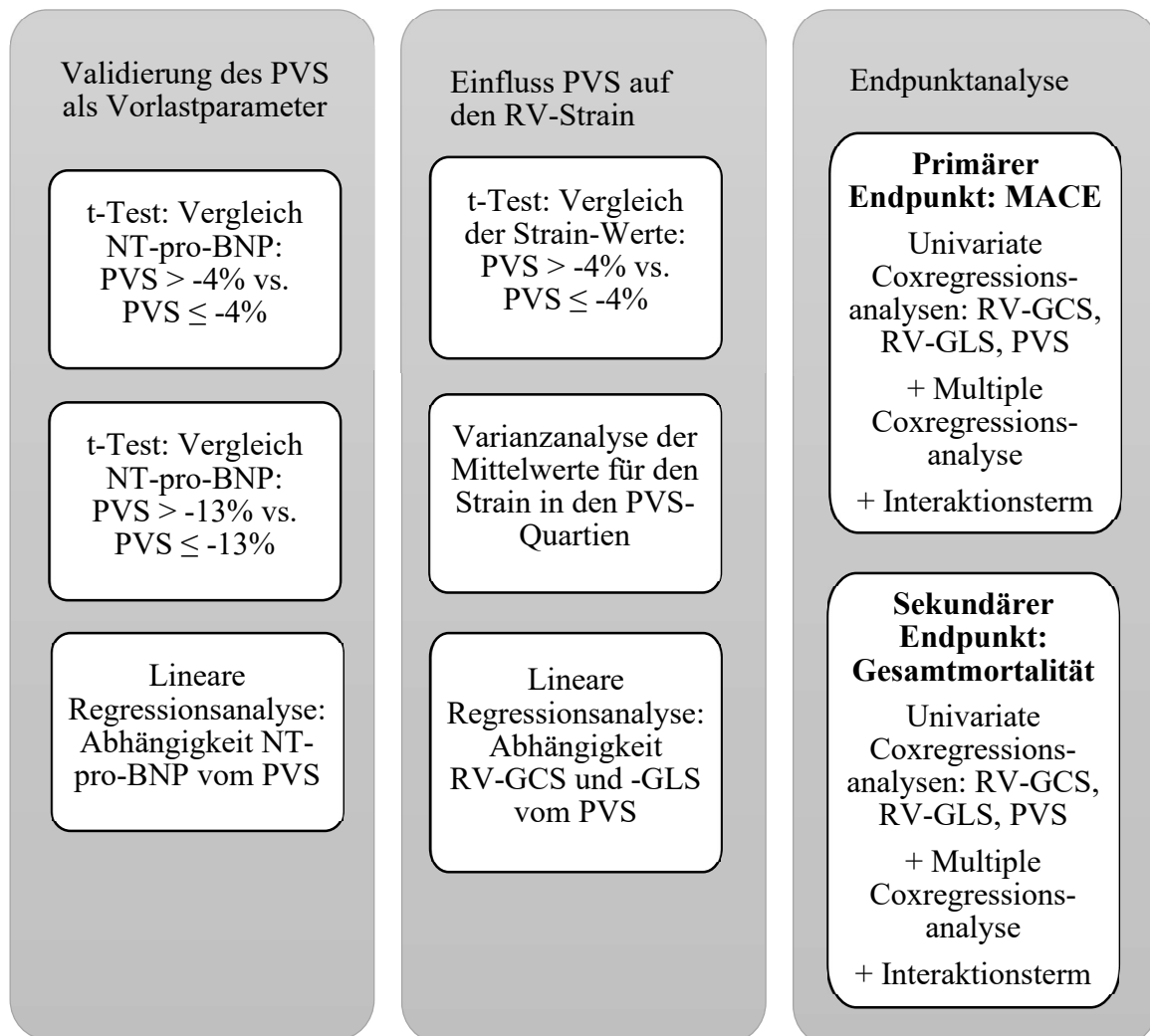


Abbildung 6: Statistische Auswertung

Artikel IV. Ergebnisse

Abschnitt IV.01

Beschreibung der Kohorte

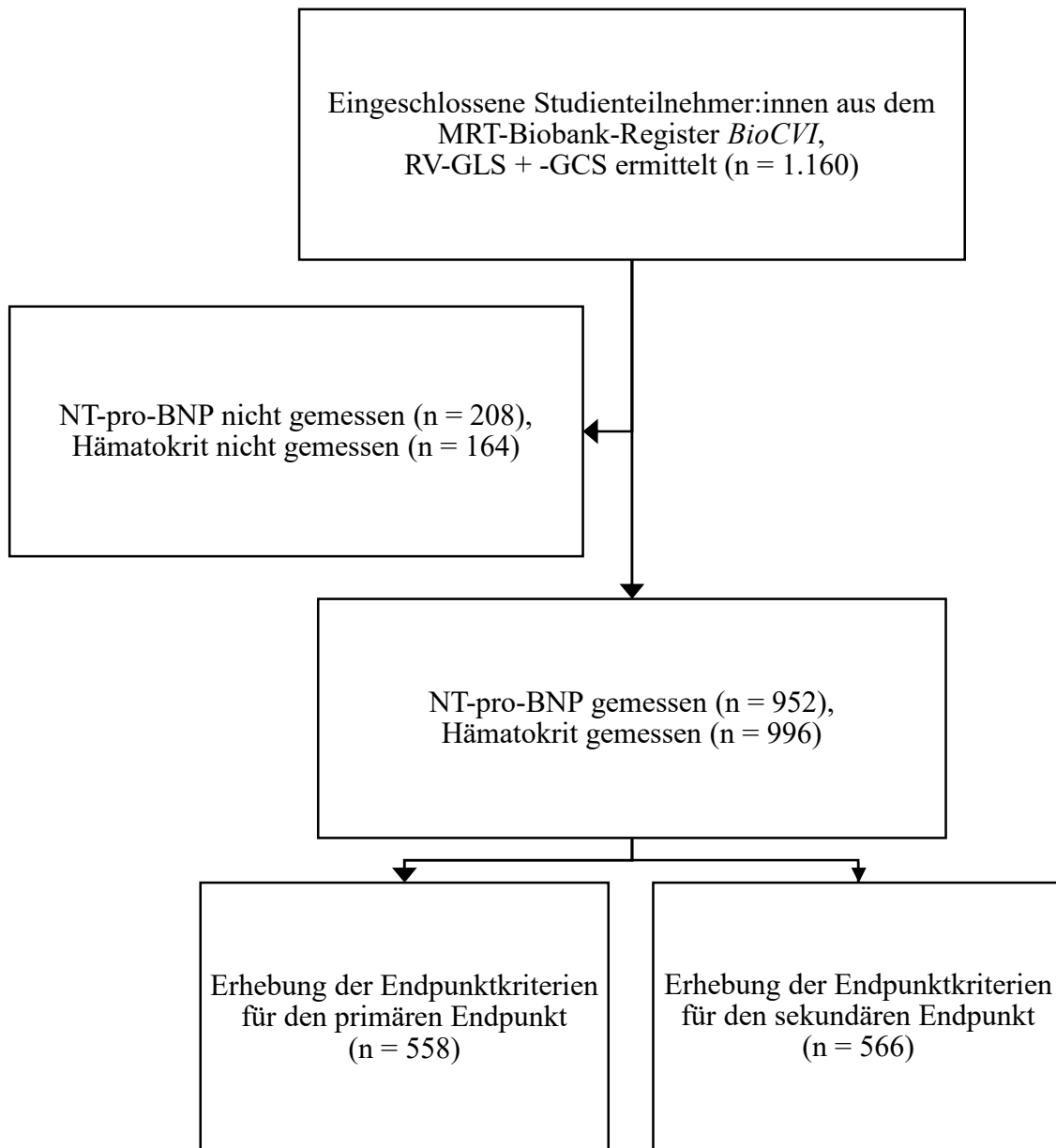


Abbildung 7: Flussdiagramm der Studienkohorte

**Abschnitt IV.02 Basischarakteristika der Studienteilnehmer:innen
bei Studieneinschluss**

Tabelle 2: Körperliche Untersuchung und soziodemographische Angaben

Körperliche Untersuchung und soziodemographische Angaben	MW ± SD oder N (%)
Geschlecht männlich (m)	744 (64,3)
Alter, Jahre	59 ± 16
Gewicht, kg	84 ± 18
BMI, kg/m ²	27,4 ± 5,2
Herzfrequenz in Ruhe, <i>beats per minute</i> (bpm, Schläge pro Minute)	69 ± 13
Systolischer Blutdruck nach 5 min Ruhe, mmHg	126 ± 18

Tabelle 3: Laborparameter

Laborparameter	MW ± SD
Hämatokrit, %	42,5 ± 4,9
(hoch-sensitives) kardiales Troponin T (hs-cTnT) - 0h, pg/mL	68,6 ± 334,5
NT-pro-BNP, pg/mL	1354,7 ± 3630,7
Kreatinin, mg/dL	0,97 ± 0,7
CRP, mg/dL	0,9 ± 2,5

Tabelle 4: Kardiovaskuläre Anamnese

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	N (%)
Arterielle Hypertonie	714 (61,6)
Diabetes mellitus	212 (18,3)
Dyslipidämie	511 (44,1)
Familiäre Disposition für Herzerkrankungen	442 (38,1)
Nikotinabusus	230 (19,8)
Nikotinabusus beendet	380 (32,8)
Vorhofflimmern/-flattern	211 (18,2)
Zustand nach (Z.n.) Myokardinfarkt	220 (19)
Z.n. Apoplex/TIA	83 (7,2)
pAVK	69 (5,6)
Kardiovaskuläre Interventionen in der Anamnese	N (%)
Koronare Bypass-OP	68 (5,9)
Interventionelle koronare Revaskularisation	292 (25,2)
Kardiovaskuläre Medikation	N (%)
ACE-Hemmer	320 (27,6)
Angiotensin-Rezeptorantagonist	255 (22)
Aldosteronantagonist	159 (13,7)
Schleifendiuretikum	248 (21,4)
Anderes Diuretikum	26 (2,2)
Betablocker	604 (52,1)
Calciumantagonist	169 (14,6)
Statin	409 (35,3)

Tabelle 5: Aktuelle Diagnosen

Diagnose	N (%)
Normalbefund	281 (24,22)
Chronisches Koronarsyndrom	230 (19,83)
Klappenvitium	5 (0,43)
Ischämische Kardiomyopathie (ICM)	191 (16,47)
Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	152 (13,10)
Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)	24 (2,07)
Andere Kardiomyopathie	15 (1,29)
Hypertensive Herzerkrankung	37 (3,19)
Speichererkrankung	5 (0,43)
Pulmonale Hypertonie / Rechtsherzinsuffizienz	8 (0,69)
Entzündliche Herzerkrankung	75 (6,47)
Akuter Myokardschaden	17 (1,47)
Freiwillige Proband:innen	22 (1,9)
Sonstige	98 (8,45)

Tabelle 6: Aktuelle Symptomatik

Aktuelle Symptomatik	N (%)
Dyspnoe, NYHA-Klasse (Klassifikation der <i>New York Heart Association</i> für die Herzinsuffizienz)	
I	80 (6,9)
II	253 (21,81)
III	219 (18,88)
IV	88 (7,59)
0	520 (44,83)
Brustschmerz: CCS (Klassifikation der <i>Canadian Cardiovascular Society</i> für die stabile Angina pectoris)	
I	38 (3,28)
II	86 (7,41)
III	83 (7,16)
IV	239 (20,6)
0	714 (61,55)

Tabelle 7: MRT-Parameter

MRT-Parameter	MW ± SD
Volumetrie	
RV-EDV, ml	154,36 ± 52,21
RV-ESV, ml	78,11 ± 39,1
RV-EDVI, ml/m ²	76,67 ± 22,99
RV-ESVI, ml/m ²	38,73 ± 17,98
RV-EF, %	50,89 ± 11,16
LV-EDV, ml	180,09 ± 72,98
LV-ESV, ml	93,65 ± 67,87
LV-EDVI, ml/m ²	89,16 ± 31,84
LV-ESVI, ml/m ²	46,11 ± 31,32
LV-EF, %	52,19 ± 15,25
LV-Masse, g	120,74 ± 46,86

Tabelle 8: Strain-Werte

Strain-Analyse	MW \pm SD
RV-GRS, %	22,92 \pm 10,45
RV-GCS, %	-13,78 \pm 4,73
RV-GLS, %	-23,22 \pm 6,28
RV radiale Strain-Rate systolisch, 1/s	1,25 \pm 0,65
RV zirkumferentielle Strain-Rate systolisch, 1/s	-0,78 \pm 0,41
RV longitudinale Strain-Rate systolisch, 1/s	-1,19 \pm 1,11
LV-GRS, %	29,87 \pm 14,33
LV-GCS, %	-16,68 \pm 5,68
LV-GLS, %	-15,28 \pm 5,33
LV radiale Strain-Rate systolisch, 1/s	1,49 \pm 0,82
LV zirkumferentielle Strain-Rate systolisch, 1/s	-0,83 \pm 0,34
LV longitudinale Strain-Rate, systolisch, 1/s	-0,80 \pm 0,34

Abschnitt IV.03 Validierung des PVS als Vorlastparameter anhand des NT-pro-BNP

Abbildung 8 zeigt die Verteilung des PVS in unserer Kohorte von -40% bis +40%.

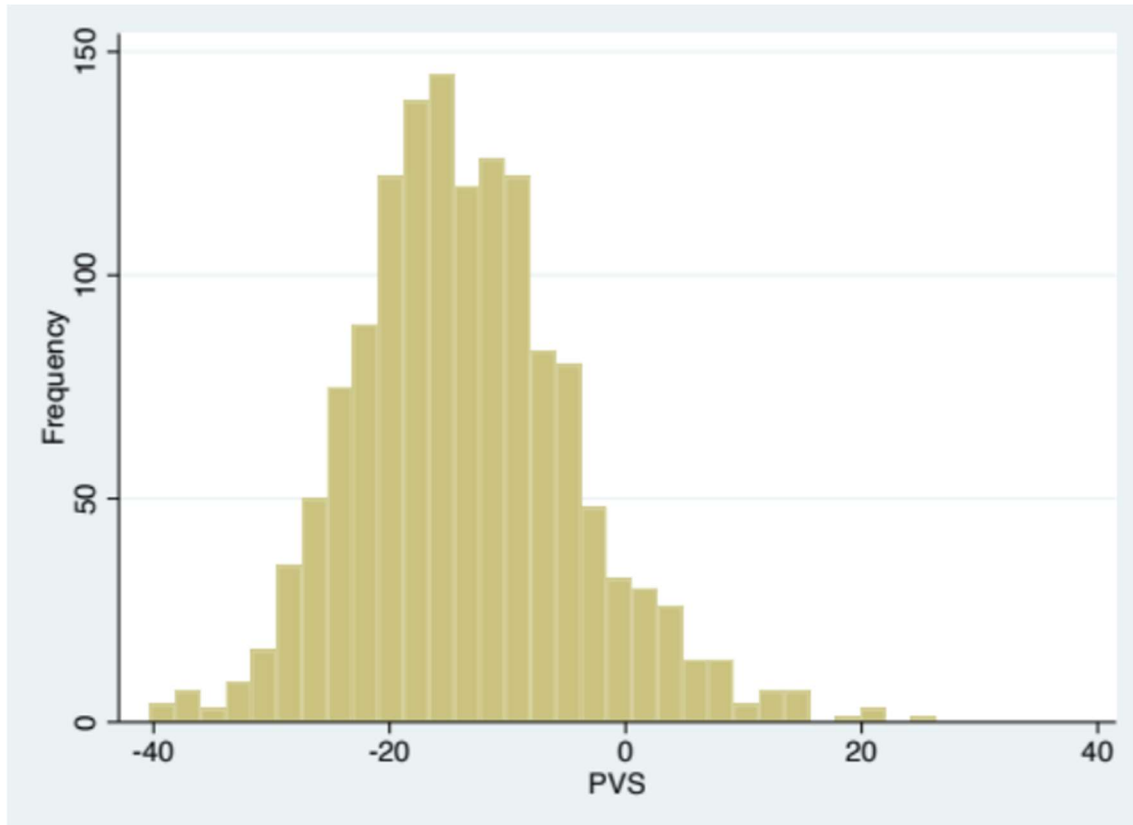


Abbildung 8: Verteilung PVS in unserer Kohorte -40 → +40%;
y-Achse Häufigkeit, x-Achse PVS in %

320 (27,59%) Studienteilnehmer:innen hatten einen PVS > -4%.

Der t-Test zeigte, dass die NT-pro-BNP-Werte in der Gruppe mit dem PVS > -4% signifikant höher waren als in der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$).

Tabelle 9: Vergleich NT-pro-BNP nach PVS, Grenzwert PVS -4%

	N (%)	MW ± SD
PVS > -4%	150 (15,76)	2881,5 ± 508,2pg/ml
PVS ≤ -4%	802 (84,24)	1069,2 ± 99,4pg/ml

Ergebnisse

Für den Referenzwert bei einem PVS von -13% war der NT-pro-BNP-Wert oberhalb des Grenzwerts auch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$), jedoch deutlich niedriger als in der mit dem PVS $> -4\%$ ($1846,2 \pm 226,1$ vs. $2881,5 \pm 508,2$ pg/ml).

Tabelle 10: Vergleich NT-pro-BNP nach PVS, Referenzwert -13%

	N (%)	MW \pm SD
PVS $> -13\%$	432 (45,38)	1846,2 \pm 226,1pg/mL
PVS $\leq -13\%$	520 (54,62)	946,4 \pm 102,3pg/mL

Die Regressionsanalyse zeigte eine signifikante positive Korrelation zwischen NT-pro-BNP und PVS ($\beta = 0,23$, $p < 0,001$) und ist in Abbildung 9 graphisch dargestellt.

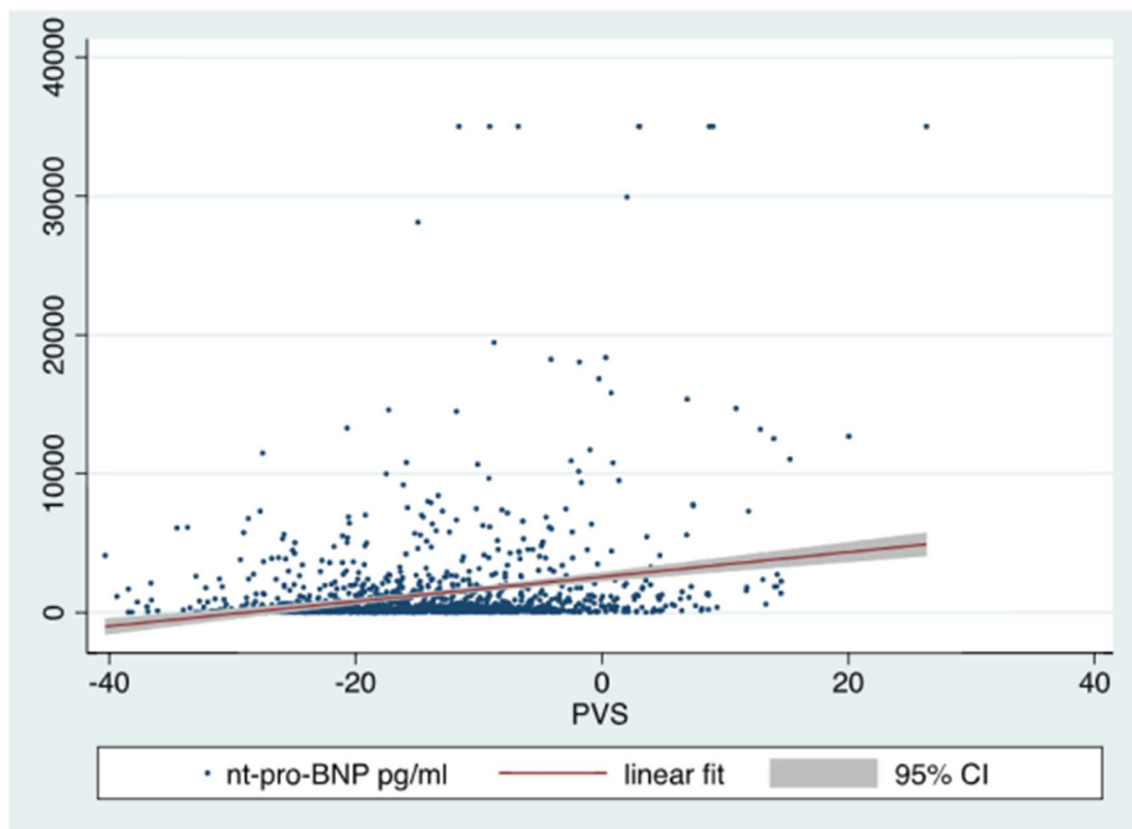


Abbildung 9: NT-pro-BNP (pg/mL) in Abhängigkeit des PVS (%)

Abschnitt IV.04 Einfluss des PVS auf den rechtsventrikulären Strain

Der t-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Strain-Werten in den beiden PVS-Gruppen (RV-GCS: $p = 0,95$, RV-GLS: $p = 0,12$) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Vergleich RV-Strain nach PVS

	MW \pm SD	95%-CI	
		Unterer Wert	Oberer Wert
RV-GCS			
PVS \leq -4%	-13,79 \pm 4,7	-14,1	-13,5
PVS > -4%	-13,77 \pm 4,8	-14,3	13,2
RV-GLS			
PVS \leq -4%	-23,39 \pm 6,2	-23,8	23
PVS > -4%	-22,76 \pm 6,4	-23,5	22

Ergebnisse

Die Regressionsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem RV-GLS und dem PVS ($p = 0,49$; $\beta = -0,02$).

Für den RV-GCS ergab die Regressionsanalyse eine zwar mathematisch signifikante, jedoch mit einer Effektstärke von $\beta = -0,101$ sehr schwache negative lineare Abhängigkeit vom PVS (Regressionskoeffizient $-0,05$, $p = 0,002$). Die Regressionsanalyse ist in Abbildung 10 als Regressionsgerade dargestellt. Der PVS von -40 bis $+40\%$ auf der x-Achse wurde dem Strain (Längenänderung in %) auf der y-Achse gegenübergestellt.

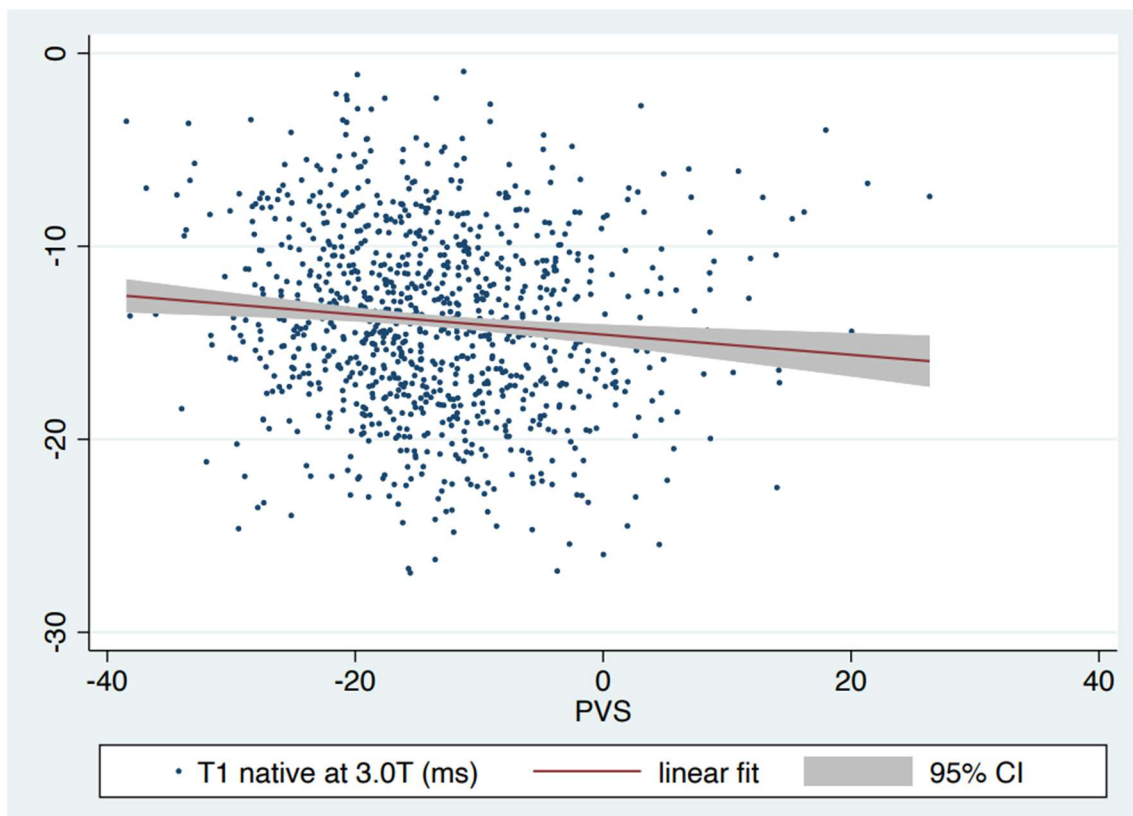


Abbildung 10: PVS (%) in Abhängigkeit des RV-GCS (%),
 $n = 978$, Regressionskoeffizient = $-0,05$, $\beta = -0,101$

Ergebnisse

Zwischen den Mittelwerten des RV-GLS und -GCS unterteilt in PVS-Quartile bestanden jeweils nur zwischen dem ersten und zweiten Quartil signifikante Unterschiede (Abbildung 11: RV-GLS, $p = 0,01$; Abbildung 12: RV-GCS, $p < 0,05$).

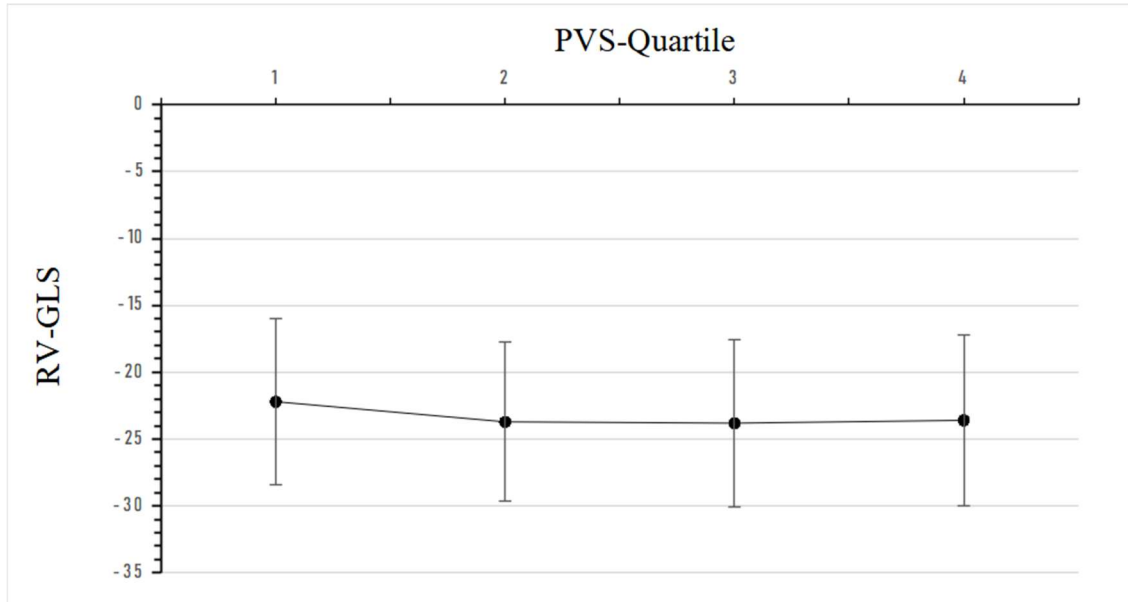


Abbildung 11: RV-GLS (%; MW \pm SD) nach Quartilen des PVS

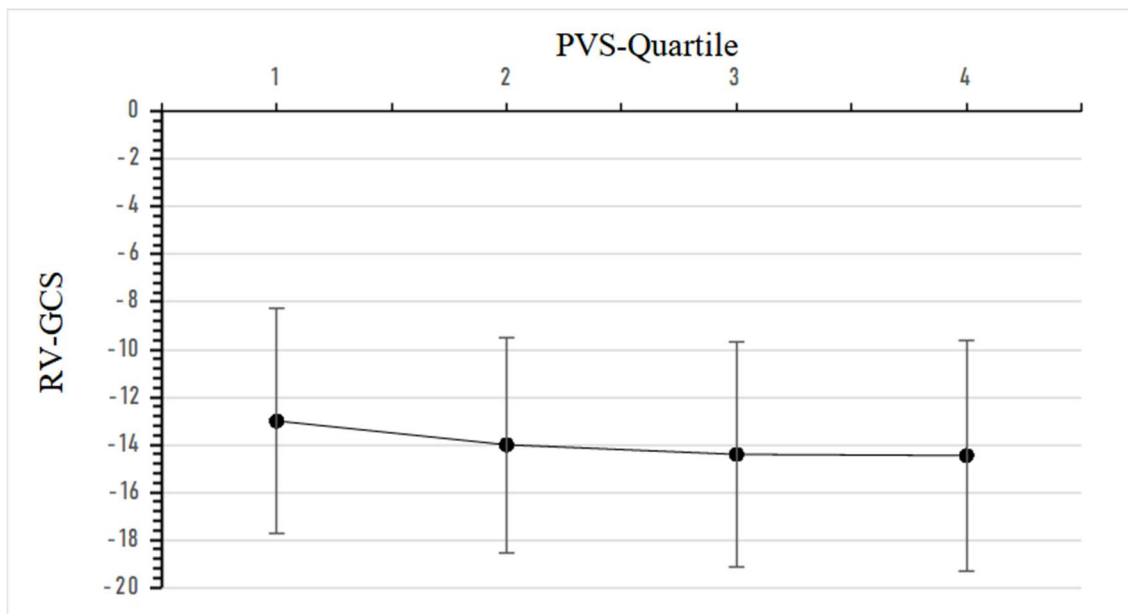


Abbildung 12: RV-GCS (%; MW \pm SD) nach Quartilen des PVS

Abschnitt IV.05 Primärer Endpunkt: MACE

Von 558 Studienteilnehmer:innen mit vollständigem Follow-Up erreichten 84 den primären Endpunkt MACE. Über die univariate Coxregressionsanalyse konnte ein signifikanter Einfluss des RV-GCS und RV-GLS auf den primären Endpunkt ermittelt werden (Tabelle 12). Die multiple Coxregressionsanalyse mit dem primären Endpunkt als abhängiger Variable zeigte den RV-GCS und RV-GLS als vom PVS unabhängige Prädiktoren. Die Interaktionsterme zeigten keine signifikanten Interaktionseffekte. Der PVS hatte keinen signifikanten Einfluss auf den primären Endpunkt.

Tabelle 12: Cox-Regressionsanalysen für den primären Endpunkt MACE

Variable	HR	95%-CI		P
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Univariate Analyse				
RV-GCS	1,08	1,03	1,30	0,001
RV-GLS	1,07	1,04	1,11	< 0,001
PVS	1,02	0,996	1,046	0,105
Multivariate Analyse RV-GCS und PVS				
RV-GCS	1,1	1,05	1,15	< 0,001
PVS	1,0	1,0	1,05	0,05
Multivariate Analyse RV-GLS und PVS				
RV-GLS	1,08	1,04	1,1	< 0,001
PVS	1,0	1,0	1,05	0,12
Interaktionsterme				
RV-GCS / PVS	1,0	0,996	1,01	0,78
RV-GLS / PVS	1,0	0,997	1,0	0,87

Abschnitt IV.06 Sekundärer Endpunkt: Gesamtmortalität

Von 566 Studienteilnehmer:innen erreichten fünf den sekundären Endpunkt. Anhand der univariaten Coxregressionsanalyse konnte ein signifikanter Einfluss des RV-GLS auf die Gesamtmortalität ermittelt werden (Tabelle 13). Die multiple Coxregression zeigte, dass dieser Zusammenhang abhängig vom PVS war. Es bestand kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen den Variablen.

Der RV-GCS hatte keinen signifikanten Einfluss auf den sekundären Endpunkt. Der Interaktionsterm zeigte keinen signifikanten Interaktionseffekt.

Der PVS zeigte sich in der univariaten Coxregressionsanalyse als signifikanter Einflussfaktor auf den sekundären Endpunkt. Die multiple Coxregressionsanalyse zeigte diesen Einfluss als unabhängig vom RV-GLS und RV-GCS.

Tabelle 13: Cox-Regressionsanalysen für den sekundären Endpunkt

Variable	HR	95%-CI		P
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Univariate Analyse				
RV-GCS	1,12	0,92	1,37	0,25
RV-GLS	1,23	1,06	1,43	0,006
PVS	1,17	1,06	1,29	0,003
Multivariate Analyse RV-GCS und PVS				
RV-GCS	1,15	0,93	1,43	0,196
PVS	1,15	1,05	1,26	0,04
Multivariate Analyse RV-GLS und PVS				
RV-GLS	1,17	0,99	1,38	0,07
PVS	1,12	1,02	1,24	0,01
Interaktionsterme				
RV-GCS / PVS	1,003	0,98	1,02	0,77
RV-GLS / PVS	1,0	0,98	1,36	9,57

Artikel V. Diskussion

Abschnitt V.01 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

1. Der PVS wurde erfolgreich als Vorlastparameter validiert.
2. Der RV-GLS, welcher die größte Relevanz für die Beschreibung der rechtsventrikulären Funktion hat, ist unabhängig vom PVS. Der RV-GCS ist zwar signifikant, jedoch sehr schwach abhängig vom PVS.
3. Der RV-GLS und -GCS sind vom PVS unabhängig prädiktiv für den primären Endpunkt.
4. Der RV-GLS ist prädiktiv für den sekundären Endpunkt, dabei aber abhängig vom PVS. Der RV-GCS ist nicht signifikant prädiktiv hinsichtlich des sekundären Endpunktes.

Abschnitt V.02 Diskussion der Ergebnisse

(a) Erste Hypothese: Validierung des PVS als Vorlastparameter

Der PVS konnte anhand der positiven Korrelation mit dem NT-pro-BNP als Vorlastparameter validiert werden. Die Gruppe mit dem erhöhten PVS hatte signifikant höhere NT-pro-BNP-Werte als die Vergleichsgruppe (PVS > -4% vs. \leq -4 %). Auch oberhalb des Referenzwertes bei -13% war das NT-pro-BNP signifikant höher als darunter, jedoch einhergehend mit dem in der *Val-HeFT*-Kohorte beobachteten niedrigen Mortalitätsrisiko in diesem Bereich, deutlich niedriger als bei dem PVS-Grenzwert von -4%. Ling et al. hatten die prognostische Relevanz als Vorlastparameter aus einer großen, gut charakterisierten Studienpopulation (*Val-HeFT* (38)) abgeleitet und an gesunden als auch chronisch herzkranken Proband:innen bestätigt (24). Das nach Hakim berechnete Plasmavolumen korrelierte gut mit dem mittels Radioisotopen-Assay gemessenen Wert (24). Sowohl die Korrelation von PVS und NT-proBNP als auch die Verteilung des PVS in unserer Kohorte sind den Ergebnissen in der *Val-HeFT*-Kohorte (n = 5002) (24) sehr ähnlich (vgl. Abbildung 8 + 13). Die Verteilung des PVS ähnelt in beiden Studien der Normalverteilung. Dies spricht für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beider Studien.

Diskussion

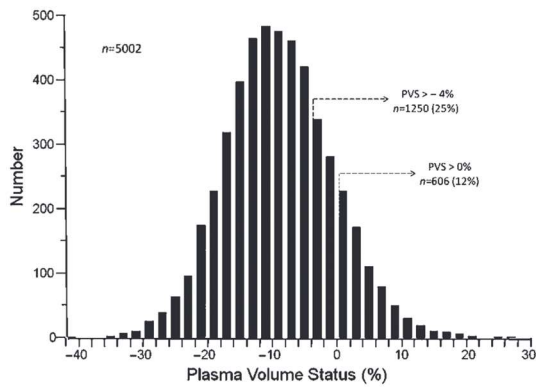


Abbildung 13: Verteilung des PVS in der *Val-HeFT*-Kohorte ($n = 5.002$), aus (24) Ling et al. 2015; y-Achse: Häufigkeit, x-Achse: PVS (%)

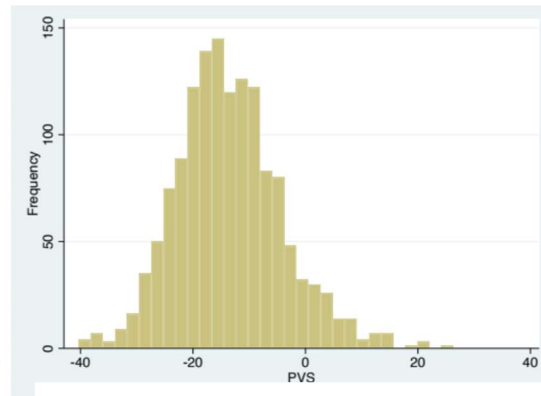


Abbildung 8: Verteilung des PVS in unserer Kohorte $-40 \rightarrow +40\%$ ($n = 1.160$) (siehe Seite 28); y-Achse: Häufigkeit, x-Achse: PVS (%)

Der PVS war kein signifikanter Prädiktor für den primären Endpunkt MACE. Mit der Gesamtmortalität nach einem Jahr (sekundärer Endpunkt) korrelierte er jedoch signifikant und war dabei unabhängig von RV-GLS und -GCS. Eine erhöhte Vorlast war eher mit der Gesamtmortalität als mit kardiovaskulären Komplikationen assoziiert. Vorherige Studien beschrieben den PVS als unabhängigen Prädiktor für die Gesamtmortalität, kardial bedingte Mortalität und kardiale Events (7,93). Unser Ergebnis könnte durch unsere verhältnismäßig risikoarme Kohorte bedingt sein.

(b) Zweite Hypothese: Prognostische Relevanz des RV-GCS und RV-GLS

Sowohl der RV-GCS als auch der RV-GLS waren signifikant und unabhängig vom PVS positiv mit dem primären Endpunkt MACE assoziiert. Sie können als Prädiktoren für kardiale Komplikationen angenommen werden und sind dabei unabhängig von der Vorlast. Es wurde kein Grenzwert festgelegt, ab welchem der Strain eine schlechte Prognose vorhersagt. Weitere Studien könnten dazu beitragen, Grenz- beziehungsweise Normwerte für den RV-Strain zu definieren. Studien, die zuvor die prognostische Aussagekraft insbesondere des RV-GLS zeigten, stützen unsere Ergebnisse (7,11,43,44,57,65,68,69,71,77). Liu et al. beschrieben den RV-GLS als unabhängigen Prädiktor für kardiovaskulären Tod und Herztransplantation bei Patient:innen mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie (102). Auch Tadic et al. bestätigten die Assoziation der rechtsventrikulären Dysfunktion mit einer höheren kardiovaskulären und Gesamtmortalität bei herzinsuffizienten Patient:innen unabhängig von deren EF. Sie zeigten den RV-GLS als unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (7). In unserer Kohorte waren der RV-GLS und -GCS prognostisch relevanter hinsichtlich kardiovaskulärer Events als hinsichtlich der Gesamtmortalität. Der RV-GLS war signifikant mit der Gesamtmortalität (Sekundärer Endpunkt) assoziiert, wurde dabei aber vom PVS beeinflusst. Der RV-GCS hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtmortalität. Auch dieses Ergebnis könnte an einer risikoreicheren Kohorte evaluiert werden.

(c) Dritte Hypothese: Unabhängigkeit des RV-GCS und RV-GLS vom PVS und damit der Vorlast

Die Mittelwerte des RV-GCS und -GLS in den beiden PVS-Gruppen (PVS \leq -4% / $>$ -4%) unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Der RV-GLS ist gut reproduzierbar und aussagekräftig für die RV-Funktion, welche maßgeblich durch die longitudinale Kontraktilität bestimmt wird (51). Die Regressionsanalyse ergab keine signifikante Abhängigkeit zwischen RV-GLS und PVS. Der PVS war kein signifikanter Prädiktor für den RV-GLS. Zwischen den Mittelwerten des RV-GLS in den Quartilen nach PVS bestand nur zwischen dem ersten und zweiten Quartil ein signifikanter Unterschied. Da zuvor die Unabhängigkeit des RV-GLS vom PVS gezeigt werden konnte und nicht zwischen allen Quartilen signifikante Unterschiede bestehen, ist dies nicht auf eine Abhängigkeit vom PVS zurückzuführen. Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse in der Literatur zum Einfluss der Vorlast auf den RV-Strain ist fraglich, ob die rechtsventrikuläre Funktion wirklich unabhängig vom PVS beurteilt werden kann. Gual-Capllonch et al. kamen über die echokardiographische Strain-Analyse vor und nach Hämodialyse ebenfalls zum Schluss der Unabhängigkeit des RV-Strain von der Vorlast im Gegensatz zur TAPSE, welche signifikant durch die Vorlast beeinflusst wurde (90). Einige Studien hingegen, sowohl echokardiographisch als auch mittels MRT, beschreiben den RV-Strain als vorlastabhängig (15,54,84–87). Eine mögliche Erklärung könnte neben der Zusammensetzung der Kohorte die zur Bestimmung von Strain und Vorlast verwendete Methode bieten.

Zwischen dem PVS und dem RV-GCS bestand eine statistisch signifikante, aber sehr schwache Abhängigkeit (Regressionskoeffizient $-0,05$, $\beta = -0,101$, $p = 0,002$).

Abbildung 14 zeigt die negative Korrelation zwischen dem PVS und dem RV-GCS in Prozentangaben.

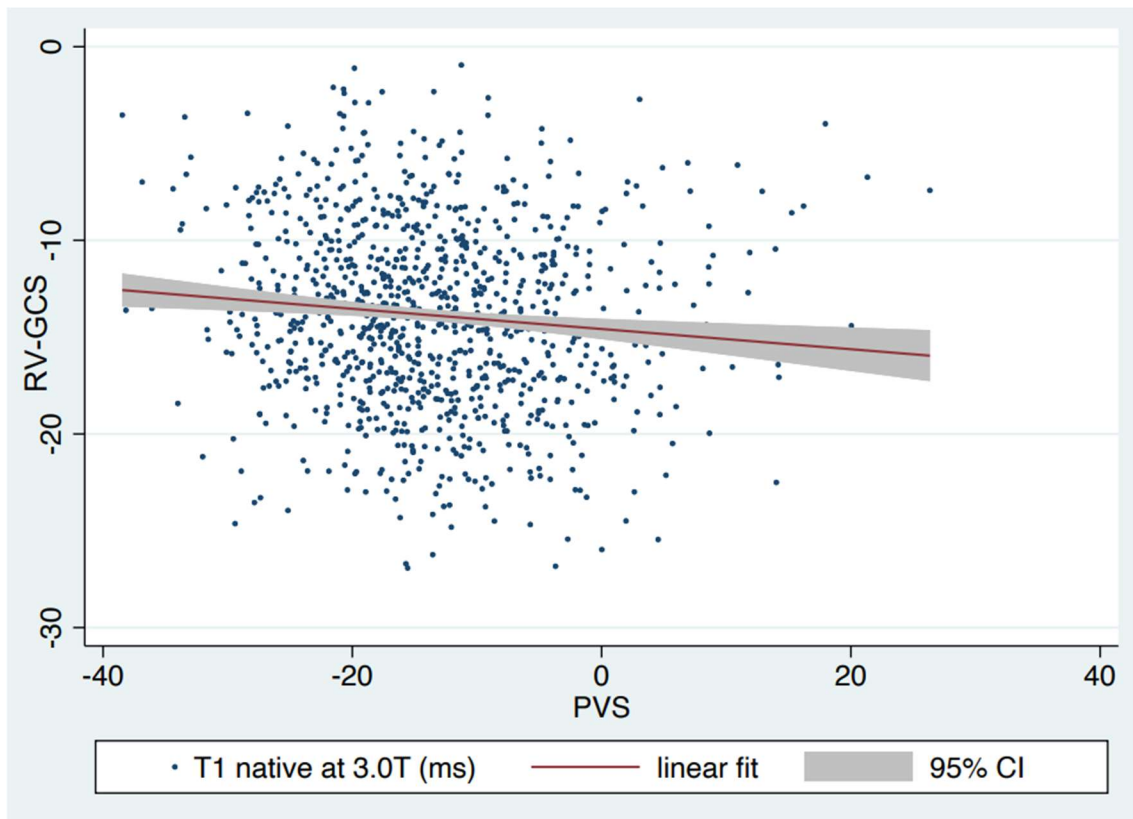


Abbildung 14: RV-GCS (%) in Abhängigkeit des PVS (%), $n = 978$,
Regressionskoeffizient = $-0,05$, $\beta = -0,101$

Erkennbar ist ein zunehmend negativer RV-GCS mit steigendem PVS. Da der RV-GCS mit der Kontraktion abnimmt, zeigt dieser Zusammenhang eine stärkere Kontraktilität mit erhöhter Vorlast und damit steigender ventrikulärer Füllung. Dies stünde im Einklang mit dem Frank-Starling-Mechanismus, nach dem die myokardiale Kontraktilität durch vorlastbedingte Vordehnung zunimmt (19,87). Aufgrund der niedrigen Effektstärke und der überwiegend nicht signifikanten Unterschiede zwischen den Quartilen nach PVS bedarf es weiterer Untersuchungen, inwiefern der RV-GCS vorlastabhängig ist.

Abschnitt V.03

Diskussion der Methodik

(a) Stärken

Für unseren Studienansatz spricht die Einfachheit der Durchführung im klinischen Routinesetting einer großen All-comer-Kohorte mit 1.160 eingeschlossenen Studienteilnehmer:innen. Durch die Größe der Kohorte scheint es gerechtfertigt, Rückschlüsse auf die Vorlastabhängigkeit des RV-Strain im Allgemeinen zu ziehen. Die Kohorte wurde nicht nach bestimmten Vorerkrankungen vorselektiert, was Störvariablen minimiert und die Übertragbarkeit auf die Allgemeinheit erhöht.

Außer der indizierten MRT-Untersuchung waren keine Interventionen an den Studienteilnehmer:innen erforderlich. Die MRT ermöglicht eine strahlungsfreie, nichtinvasive Bildgebung und nach heutigem Kenntnisstand ist bei Beachtung der Kontraindikationen von keiner gesundheitsschädlichen Wirkung des Magnetfelds auf den menschlichen Körper auszugehen (103). Initial wurde die Strain-Analyse hauptsächlich echokardiographisch angewandt (15). Mit Bildauswertungssoftware wie der von uns verwendeten *CVI42* können über das *Feature-Tracking*-Modul retrospektiv Strain-Werte aus konventionellen MRT-Cine-Aufnahmen abgeleitet werden, was die Strain-Analyse leichter zugänglich und breiter verfügbar macht (44,104). Die mittels *Feature-Tracking* ermittelten globalen longitudinalen und zirkumferentiellen Strain-Werte beider Ventrikel weisen eine gute Intra- sowie Interobserver- und Interstudy-Reproduzierbarkeit auf (15,56,57,60).

Die Berechnung des PVS ist einfach, schnell und kostengünstig durchzuführen (28).

(b) Limitationen

Die größte Limitation stellen die Heterogenität der Kohorte und das niedrige Risikoprofil dar. Im Beobachtungszeitraum wurden nur wenige Endpunkte erreicht. Nicht mehr als fünf Studienteilnehmer:innen verstarben (sekundärer Endpunkt). Fraglich ist, ob ein längerer Follow-Up-Zeitraum zu mehr Endpunkten geführt hätte. Es wurden nur Studienteilnehmer:innen an einem Zentrum untersucht.

Wir haben selbst keine direkte (invasive) Messung des Plasmavolumens zur Validierung der Formel durchgeführt. Wir konnten uns auf die Validierung in der *Val-HeFT*-Kohorte berufen (24). Die Studienlage deutet darauf hin, dass die Formel nach Hakim das Plasmavolumen im Vergleich zum gemessenen Volumen unterschätzt (34). Trotzdem kann der PVS als Surrogatparameter für die Vorlast genutzt werden (34). Wie die Mehrheit der Autor:innen haben wir das unkorrigierte aktuelle Körpergewicht anstelle des von Hakim empfohlenen *lean body weight* (Körpergewicht ohne Fettgewebsmasse) zur Berechnung des PVS verwendet (37).

Die Strain-Analyse des rechten Ventrikels ist im klinischen Alltag noch nicht etabliert. Für die rechtsventrikuläre Strain-Analyse wird in der langen Achse nur der Vierkammerblick einbezogen, linksventrikulär zusätzlich der Drei- und Zweikammerblick (11). Es gibt bisher keine Referenzwerte für die Strain-Analyse (7,52). Die Strain-Analyse ist zwar nicht von Untersucher:in, allerdings von der verwendeten Software abhängig (11).

Artikel VI. Ausblick

Die Ergebnisse zeigen, dass der Strain hämodynamische Veränderungen widerspiegelt, die sonst nur invasiv und mit erhöhtem Risiko für die Patient:innen gemessen werden könnten. Daher sollte der Strain, mehr als die RV-EF allein, zur Messung der RV-Funktion und insbesondere zur Überwachung von Veränderungen der RV-Funktion im Laufe der Zeit eingesetzt werden (10). Zur Abhängigkeit des RV-Strain von der Vorlast gibt es widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur. Um diesbezüglich Klarheit zu schaffen, scheinen weitere Untersuchungen sinnvoll.

Dank der Möglichkeit der nichtinvasiven, strahlungsfreien Bildgebung ohne iodhaltiges Kontrastmittel gewinnt die kardiale MRT in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung und ist Gegenstand aktueller Forschung auch an anderen Zentren. Die Definition eines Referenzbereiches für den Strain oder ein Grenzwert, ab dem der Strain eine schlechte Prognose vorhersagt, erscheint sinnvoll. Dabei sollte auch die für das *Feature-Tracking* verwendete Software beachtet werden. Ein auf den rechten Ventrikel fokussierter Blick könnte hilfreich sein.

Die Validierung des PVS spricht für dessen klinische Relevanz als Vorlastparameter. Die weitere Evaluation könnte dazu beitragen, diesen Parameter in Zukunft klinisch als diagnostisches Mittel im Volumenmanagement als auch als Prognoseparameter einsetzen zu können.

Artikel VII. Zusammenfassung

Die rechtsventrikuläre Funktion ist prognostisch relevant (7). Die kardiale MRT ist der Goldstandard zur Analyse der rechtsventrikulären Funktion (11). Mittels Strain-Analyse kann die myokardiale Kontraktilität nichtinvasiv beurteilt werden (44). Die rechtsventrikuläre Funktion ist stark abhängig von der Vor- und Nachlast (12,18). Der Einfluss der Vorlast, repräsentiert durch den *Plasma Volume Status* (PVS), auf die magnetresonanztomographisch ermittelten Funktionsparameter rechtsventrikulärer globaler longitudinaler (RV-GLS) und zirkumferentieller Strain (RV-GCS) sollte evaluiert werden. Der PVS wurde nach Hakim über Hämatokrit, Körpergewicht und Geschlecht berechnet (34). Die Analyse wurde mit 1.160 Studienteilnehmer:innen des MRT-Biobank-Register *BioCVI* des *Kerckhoff Herz und Thorax Zentrum* in Bad Nauheim durchgeführt. Die Endpunkte wurden gemäß den Empfehlungen des *American College of Cardiology* und der *American Heart Association* für kardiovaskuläre Endpunkte in klinischen Studien festgelegt, die Follow-Up-Dauer betrug ein Jahr (94). Es wurden zwei Endpunkte definiert, der primäre Endpunkt MACE, definiert als Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, TIA oder Schlaganfall, Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz oder instabiler Angina pectoris, durchgeführte PCI, CABG oder PVI und die Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt. Zunächst erfolgte die Validierung des PVS als Vorlastparameter anhand des Kongestionsmarkers NT-pro-BNP. In weiteren Schritten wurde die prognostische Aussagekraft der Parameter Strain und PVS über Endpunktanalysen analysiert. Die Parameter wurden auf gegenseitige Abhängigkeiten geprüft. Zwischen dem PVS und dem RV-GCS war ein schwacher signifikanter Zusammenhang nachweisbar ($p = 0,002$; $\beta = -0,101$). Der RV-GLS war unabhängig vom PVS ($p = 0,490$). Den primären Endpunkt beeinflussten beide Strain-Werte unabhängig vom PVS. Der PVS und der RV-GLS waren mit der Gesamtmortalität assoziiert. Der RV-GLS wurde dabei vom PVS beeinflusst.

Die rechtsventrikulären Strain-Werte, vor allem der RV-GLS, sind unabhängig von der Vorlast insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse prognostisch relevant. Die kardiale MRT und speziell die rechtsventrikuläre Strain-Analyse sollten stärker in den klinischen Alltag und die Diagnostik rechtsventrikulärer Pathologien einbezogen werden.

Artikel VIII. Summary

Right ventricular function is prognostically relevant (7). Cardiac MRI is gold standard for analyzing right ventricular function (11). Strain analysis allows noninvasive assessment of myocardial contractility (44). Right ventricular function is highly dependent on preload and afterload (12,18). Right ventricular dysfunction is often associated with volume overload (4). Chronic volume overload, especially combined with pressure loading, increases mortality and morbidity (12,26).

Influence of preload represented by plasma volume status (PVS) on functional parameters right ventricular global longitudinal (RV-GLS) and circumferential strain (RV-GCS) should be evaluated. PVS was calculated according to Hakim using hematocrit, body weight and sex (34). Analysis were performed with 1,160 study participants of MRI biobank registry *BioCVI* of *Kerckhoff Heart and Thorax Center* in Bad Nauheim. Endpoints were set according to *American College of Cardiology* and *American Heart Association's* recommendations for cardiovascular endpoints in clinical trials (94). Follow-up duration was one year.

First, PVS was validated as preload parameter by comparison with congestion marker NT-pro-BNP. In further steps, prognostic significance of strain and PVS was analyzed via endpoint analyses. Parameters were tested for mutual dependencies. Weak significant correlation was detectable between PVS and RV-GCS ($p = 0.002$; $\beta = -0.101$). RV-GLS was independent from PVS ($p = 0.490$). Primary endpoint MACE (major adverse cardiac events, defined as a combination of cardiovascular death, myocardial infarction, transient ischemic attack or stroke, hospitalization due to heart failure or unstable angina pectoris, PCI, CABG or PVI) was influenced by both strain values independently of PVS. PVS and RV-GLS were associated with all-cause mortality (secondary endpoint). RV-GLS was influenced by PVS in this regard. Right ventricular strain values, especially RV-GLS, are prognostically relevant independent of plasma volume status, especially with regard to cardiovascular events. Cardiac MRI and especially right ventricular strain analysis should be more widely incorporated into clinical practice and diagnosis of right ventricular pathologies.

Artikel IX. Abkürzungsverzeichnis

Bpm	<i>Beats per minute</i> , Schläge pro Minute (Herzfrequenz)
CABG	<i>Coronary Artery Bypass Graft</i> , koronararterielle Bypass-Operation
CI	<i>Confidence interval</i> , Konfidenzintervall
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> , chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDVI	Enddiastolischer Volumen-Index (ml/m ²)
EF	Ejektionsfraktion
ESV	Endsystolisches Volumen
ESVI	Endsystolischer Volumen-Index (ml/m ²)
FOV	<i>Field of view</i> , Sichtfeld
FT	<i>Feature-Tracking</i>
GCS	Globaler zirkumferentieller Strain
GLS	Globaler longitudinaler Strain
GRS	Globaler radialer Strain
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HR	<i>hazard ratio</i>
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
LAX	<i>Long axis</i> , Langachsenschnitt (VLA/HLA: vertikale/horizontale lange Achse)
LGE	<i>Late Gadolinium Enhancement</i>
LV	Linker Ventrikel

Abkürzungsverzeichnis

MI	Myokardinfarkt
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NT-pro-BNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid, Kongestionsparameter
NYHA-Klasse	NYHA: <i>New York Heart Association</i> , Klassifikation der Herzinsuffizienz
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PH	Pulmonale Hypertonie
PVI	Periphere vaskuläre Intervention
PVS	<i>plasma volume status</i> , aPV aktuelles Plasmavolumen, iPV ideales Plasmavolumen
RV	Rechter Ventrikel
RVFAC	<i>Right ventricular fractional area change</i> , Surrogatparameter für die RV-EF
SAX	<i>short axis</i> , Kurzachsenschnitt
SD	<i>standard deviation</i> , Standardabweichung
SENC	<i>Strain-encoded</i>
SSFP	<i>Steady-state-free-precession</i> -Sequenz
TAPSE	<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i> , Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären systolischen Funktion
TE	Echozeit
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TR	Repetitionszeit
TTE	Transthorakale Echokardiographie
Z.n.	Zustand nach

Artikel X. Literaturverzeichnis

1. Ashraf H, Rosenthal JL. Right Heart Failure: Causes and Clinical Epidemiology. *Cardiol Clin* [Internet]. 2020;38(2):175–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.01.008>
2. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right ventricular function and failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006;114(17):1883–91.
3. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):16–37.
4. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkiene J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: A statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):226–41.
5. Greyson CR. Right heart failure in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(5):424–31.
6. Thandavarayan RA, Chitturi KR, Guha A. Pathophysiology of Acute and Chronic Right Heart Failure. *Cardiol Clin* [Internet]. 2020;38(2):149–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.01.009>
7. Tadic M, Pieske-Kraigher E, Cuspidi C, Morris DA, Burkhardt F, Baudisch A, et al. Right ventricular strain in heart failure: Clinical perspective. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2017;110(10):562–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2017.05.002>

8. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: Prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1326–33.
9. 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):e15–43.
10. Rolf A, Keller T, Wolter JS, Kriechbaum S, Weferling M, Guth S, et al. Right Ventricular Strain by Magnetic Resonance Feature Tracking Is Largely Afterload-Dependent and Does Not Reflect Contractility: Validation by Combined Volumetry and Invasive Pressure Tracings. *Diagnostics*. 2022;12(12).
11. Lee JH, Park JH. Strain analysis of the right ventricle using two-dimensional echocardiography. *J Cardiovasc Imaging*. 2018;26(3):111–24.
12. 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.
13. 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.
14. Flachskampf F. Faserarchitektur und räumliche Bewegung des Herzens. In: *Praxis der Echokardiografie*. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2021. p. 80.
15. Heermann P, Hedderich DM, Paul M, Schülke C, Kroeger JR, Baeßler B, et al. Biventricular myocardial strain analysis in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) using cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16(1):1–13.

16. Vietheer J, Lehmann L, Unbehaun C, Fischer-Rasokat U, Wolter JS, Kriechbaum S, et al. CMR-derived myocardial strain analysis differentiates ischemic and dilated cardiomyopathy—a propensity score-matched study. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2022;38(4):863–72.
17. Heine GH, Sester U, Köhler H. Volumenüberladung bei herzinsuffizienz, nephrotischem syndrom und leberzirrhose. *Internist*. 2006;47(11):1136–44.
18. Janssens U, Jung C, Hennersdorf M, Ferrari M, Fuhrmann J, Buerke M, et al. Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Kardiologie*. 2016;10(3):149–69.
19. Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, Ditting T, Duckert M EW et al. *Kardiologie*. In: *Duale Reihe Innere Medizin*. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2018. p. 37.
20. Pape. Frank-Starling-Mechanismus. In: *Physiologie*. Georg Thieme Verlag KG; 2018. p. 177–84.
21. Baumert JH. Kardiogene Kreislaufinsuffizienz. In: Rossaint R, editor. *Die Anästhesiologie*. Springer Reference Medizin; 2019. p. 2025–39.
22. McGee WT, Raghunathan K, Adler AC. Utility of functional hemodynamics and echocardiography to aid diagnosis and management of shock. *Shock*. 2015;44(6):535–41.
23. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):236–43.
24. Ling HZ, Flint J, Damgaard M, Bonfils PK, Cheng AS, Aggarwal S, et al. Calculated plasma volume status and prognosis in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):35–43.
25. Pape. Zusammensetzung und Volumen des Blutes. In: *Physiologie*. Georg Thieme Verlag KG; 2018. p. 268–71.

26. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, Mancini D, Lamanca J, Katz SD. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *American Journal of Cardiology*. 2004;93(10):1254–9.
27. Miller WL, Mullan BP. Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: Role for blood volume quantitation. *JACC Heart Fail*. 2014;2(3):298–305.
28. Kobayashi M, Girerd N, Duarte K, Chouihed T, Chikamori T, Pitt B, et al. Estimated plasma volume status in heart failure: clinical implications and future directions. *Clinical Research in Cardiology* [Internet]. 2021;110(8):1159–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01794-8>
29. Strobeck JE, Feldschuh J, Miller WL. Heart Failure Outcomes With Volume-Guided Management. *JACC Heart Fail*. 2018;6(11):940–8.
30. Recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume: International Committee for Standardization in Haematology. *Journal of nuclear medicine* [Internet]. 1980;21(8):793–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7400838>
31. Stevenson, L. W. JKP. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1989;261(6):884–8.
32. Chevront SN, Kenefick RW. Dehydration: Physiology, assessment, and performance effects. *Compr Physiol*. 2014;4(1):257–85.
33. Schork A. Volumenstatus bei Dialysepatienten. *Dialyse aktuell*. 2020;24(01):33–7.

34. Marat Fudim and Wayne L. Miller, Department of Cardiology, Duke University Medical Center and Duke Clinical Research Institute, Durham, NC Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester M. Calculated Estimates of Plasma Volume in Patients with Chronic Heart Failure – Comparison to Measured Volumes. *J Card Fail* 24(9): 553–560 doi:10.1016/j.cardfail.2018.07.462. 176(1):100–106.
35. Kobayashi M, Huttin O, Donal E, Duarte K, Hubert A, Le Breton H, et al. Association of estimated plasma volume status with hemodynamic and echocardiographic parameters. *Clinical Research in Cardiology* [Internet]. 2020;109(8):1060–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01599-9>
36. Otaki Y, Watanabe T, Konta T, Watanabe M, Asahi K, Yamagata K, et al. Impact of calculated plasma volume status on all-cause and cardiovascular mortality: 4-year nationwide community-based prospective cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(8 August):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0237601>
37. Ahlgrim C, Birkner P, Seiler F, Grundmann S, Bode C, Pottgiesser T. Estimated plasma volume status is a modest predictor of true plasma volume excess in compensated chronic heart failure patients. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03769-9>
38. Ripley TL. Valsartan in chronic heart failure. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005;39(3):460–9.
39. Treiber J, Hausmann CS, Wolter JS, Fischer-Rasokat U, Kriechbaum SD, Hamm CW, et al. Native T1 is predictive of cardiovascular death/heart failure events and all-cause mortality irrespective of the patient’s volume status. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10(February):1–8.

40. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(1):3–5.
41. Weinbrenner S, Langer T, Scherer M, Störk S, Ertl G, Muth C, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Vol. 137, Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2012. p. 219–26.
42. Tadic M. Multimodality evaluation of the right ventricle: An updated review. *Clin Cardiol*. 2015;38(12):770–6.
43. Vietheer JM, Hamm CW, Rolf A. Current role of cardiac magnetic resonance (CMR) in diagnosis and therapy of myocardial diseases. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2021;146(7):461–5.
44. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1444–60.
45. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: Basic principles. *Heart*. 2010;96(9):716–22.
46. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* [Internet]. 2016;18(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12968-016-0269-7>
47. Tee M, Noble JA, Bluemke DA. Imaging techniques for cardiac strain and deformation: Comparison of echocardiography, cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(2):221–31.

48. Korosoglou G, Giusca S, Montenbruck M, Patel AR, Lapinskas T, Götze C, et al. Fast Strain-Encoded Cardiac Magnetic Resonance for Diagnostic Classification and Risk Stratification of Heart Failure Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(6):1177–88.
49. He J, Yang W, Wu W, Li S, Yin G, Zhuang B, et al. Early Diastolic Longitudinal Strain Rate at MRI and Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Radiology*. 2022;302(1):582–92.
50. He J, Yang W, Wu W, Sun X, Li S, Yin G, et al. Clinical features, myocardial strain and tissue characteristics of heart failure with preserved ejection fraction in patients with obesity: A prospective cohort study. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2023;55(167):101723. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101723>
51. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ginhina C, Voigt JU. The echocardiographic assessment of the right ventricle: What to do in 2010? *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(2):81–96.
52. Pedrizzetti G, Lapinskas T, Tonti G, Stoiber L, Zaliunas R, Gebker R, et al. The Relationship Between EF and Strain Permits a More Accurate Assessment of LV Systolic Function. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2019;12(9):1893–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.019>
53. Klaeboe LG, Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *J Echocardiogr* [Internet]. 2019;17(1):10–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12574-018-0405-5>
54. Kwon A, Ahn HS, Kim GH, Cho JS, Park CS, Youn HJ. Right ventricular analysis using real-time three-dimensional echocardiography for preload dependency. *J Cardiovasc Imaging*. 2020;28(1):36–47.

55. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, et al. Assessment of myocardial deformation with Cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):307–15.
56. Bourfiss M, Prakken NHJ, James CA, Planken RN, Boekholdt SM, Ahmetagic D, et al. Prognostic value of strain by feature-tracking cardiac magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(1):98–107.
57. Bourfiss M, Vigneault DM, Aliyari Ghasebeh M, Murray B, James CA, Tichnell C, et al. Feature tracking CMR reveals abnormal strain in preclinical arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy: A multisoftware feasibility and clinical implementation study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):1–13.
58. Kempny A, Fernández-Jiménez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D, et al. Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of fallot and healthy controls. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14(1):1–14.
59. Mayank Sardana MBBS , Prasad Konda MD ZHM, Garrett Oldland MD , Swetha Gaddam MD , Rachana Miller MD VSM, Bilal Ansari MBBS , Jonathan Lee , Anique Mustafa MD, MBBS , Scott R. Akers MD P, Julio A. Chirinos MD P. Usefulness of Left Ventricular Strain by Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking to Predict Cardiovascular Events in Patients With and Without Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2019;176(3):139–48.
60. Schmidt B, Dick A, Treutlein M, Schiller P, Bunck AC, Maintz D, et al. Intra- and inter-observer reproducibility of global and regional magnetic resonance feature tracking derived strain parameters of the left and right ventricle. *Eur J Radiol [Internet]*. 2017;89:97–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.01.025>

61. Kukulski T, Hübbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Normal regional right ventricular function and its change with age: A Doppler Myocardial Imaging study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2000;13(3):194–204.
62. Atsumi A, Ishizu T, Kameda Y, Yamamoto M, Harimura Y, Machino-Ohtsuka T, et al. Application of 3-dimensional speckle tracking imaging to the assessment of right ventricular regional deformation. *Circulation Journal*. 2013;77(7):1760–8.
63. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717–31.
64. Morris DA, Krisper M, Nakatani S, Köhncke C, Otsuji Y, Belyavskiy E, et al. Normal range and usefulness of right ventricular systolic strain to detect subtle right ventricular systolic abnormalities in patients with heart failure: a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(2):212–23.
65. Rajiah PS, Kalisz K, Broncano J, Goerne H, Collins JD, François CJ, et al. Myocardial Strain Evaluation with Cardiovascular MRI: Physics, Principles, and Clinical Applications. *Radiographics*. 2022;42(4):968–90.
66. 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. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(6):2369–75.
67. Rushmer RF, Crytstal DK, WC. The functional anatomy of ventricular contraction. *Circ Res*. 1953;1(2):162–70.
68. Henein MY, Grönlund C, Tossavainen E, Söderberg S, Gonzalez M, Lindqvist P. Right and left heart dysfunction predict mortality in pulmonary hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(1):45–51.

69. Vizzardi E, D'Aloia A, Caretta G, Bordonali T, Bonadei I, Rovetta R, et al. Long-term prognostic value of longitudinal strain of right ventricle in patients with moderate heart failure. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2014;55(2):150–5.
70. Romano S, Dell'atti D, Judd RM, Kim RJ, Weinsaft JW, Kim J, et al. Prognostic Value of Feature-Tracking Right Ventricular Longitudinal Strain in Severe Functional Tricuspid Regurgitation: A Multicenter Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(8):1561–8.
71. Guerra F, Gelardi C, Capucci A, Gabrielli A, Danieli MG. Subclinical cardiac dysfunction in polymyositis and dermatomyositis: A speckle-tracking case-control study. *Journal of Rheumatology*. 2017;44(6):815–21.
72. Vonk-Noordegraaf A, Souza R. Cardiac magnetic resonance imaging: What can it add to our knowledge of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension? *American Journal of Cardiology* [Internet]. 2012;110(6 SUPPL.):S25–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.013>
73. Erley J, Tanacli R, Genovese D, Tapaskar N, Rashedi N, Bucius P, et al. Myocardial strain analysis of the right ventricle: Comparison of different cardiovascular magnetic resonance and echocardiographic techniques. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1):1–12.
74. Qu YY, Li H, Rottbauer W, Ma GS, Buckert D, Rasche V. Right ventricular free wall longitudinal strain and strain rate quantification with cardiovascular magnetic resonance based tissue tracking. *International Journal of Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2020;36(10):1985–96. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01895-5>
75. Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):1–9.

76. Aloia E, Cameli M, D'Ascenzi F, Sciacaluga C, Mondillo S. TAPSE: An old but useful tool in different diseases. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;225:177–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.009>
77. Liu T, Gao Y, Wang H, Zhou Z, Wang R, Chang SS, et al. Association between right ventricular strain and outcomes in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2021;107(15):1233–9.
78. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):711–21.
79. Mocerri P, Duchateau N, Baudouy D, Schouver ED, Leroy S, Squara F, et al. Three-dimensional right-ventricular regional deformation and survival in pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(4):450–8.
80. Shanmuganathan M, Rajani P, Androulakis E, Moledina S, Sarri G, Robertus J, et al. Predicting Significant Right Ventricular Failure Post-LVAD Implantation Using CMR Compared to Echocardiography and Right Heart Catheterisation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2021;40(4):S438.
81. Schmid J, Kamml C, Zweiker D, Hatz D, Schmidt A, Reiter U, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Right Ventricular Longitudinal Strain Predicts Mortality in Patients Undergoing TAVI. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8(May):1–9.
82. Srinivasan R, Faerber JA, Decost G, Zhang X, Dilorenzo M, Goldmuntz E, et al. Right Ventricular Strain Is Associated With Increased Length of Stay After Tetralogy of Fallot Repair. *J Cardiovasc Imaging*. 2022;30(1):50–8.

83. Lejeune S, Roy C, Ciocea V, Slimani A, de Meester C, Amzulescu M, et al. Right Ventricular Global Longitudinal Strain and Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2020;33(8):973-984.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.02.016>
84. Reichek N. Right ventricular strain in pulmonary hypertension: Flavor du jour or enduring prognostic index? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):609–11.
85. Jayam M, Janosevic D, Kadiyala M, Cao JJ, Pollack S, Reichek N. Afterload excess and myocardial performance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15(S1):1–2.
86. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D’Hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(7):788–802.
87. Grund FF, Kristensen CB, Myhr KA, Vejlstrop N, Hassager C, Mogelvang R. Layer-Specific Strain Is Preload Dependent: Comparison between Speckle-Tracking Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Feature-Tracking. *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2021;34(4):377–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.12.024>
88. Kim J, Alakbarli J, Yum B, Tehrani NH, Pollie MP, Abouzeid C, et al. Tissue-based markers of right ventricular dysfunction in ischemic mitral regurgitation assessed via stress cardiac magnetic resonance and three-dimensional echocardiography. *International Journal of Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2019;35(4):683–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-018-1500-4>
89. Jabagi H, Nantsios A, Ruel M, Mielniczuk LM, Denault AY, Sun LY. A standardized definition for right ventricular failure in cardiac surgery patients. *ESC Heart Fail*. 2022;9(3):1542–52.

90. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A, et al. Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance. *Clinical Research in Cardiology* [Internet]. 2021;110(4):591–600. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01820-3>
91. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(2 52-2):1–33.
92. 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(11P1):2155–64.
93. Yoshihisa A, Abe S, Sato Y, Watanabe S, Yokokawa T, Miura S, et al. Plasma volume status predicts prognosis in patients with acute heart failure syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(4):330–8.
94. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, et al. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascu. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):403–69.
95. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cmr protocols. *BioMed Central*. 2008;10:1–10.
96. Bernhard A, Herzog, John P, Greenwood SP. Cardiovascular Magnetic Resonance Pocket Guide. 2nd ed. Sebastian BAHJPGSPPGPH, editor. European Association of Cardiovascular Imaging; 2017.
97. Levy, Jeremy, Edwina Brown and AL. *Oxford Handbook of Dialysis*. Vol. 22. Oxford Medical Handbooks; 2016. 1784–1784 p.

Literaturverzeichnis

98. A. S. Fauci, D. L. Kasper, D. L. Longo, E. Braunwald, S. L. Hauser JLJ and JL. Harrison's Internal Medicine. 17th ed. Vol. 38. 2008. 932–932 p.
99. Roche Diagnostics. Elecsys proBNP II. 2020;(271):1–8.
100. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. J Am Coll Cardiol. 2018;71(11):1191–200.
101. Luchner A, Birner C, Laufs U. BNP und NT-proBNP: Zwei kardiale Marker werden „erwachsen“. Deutsches Ärzteblatt Online. 2016;
102. Liu T, Gao Y, Wang H, Zhou Z, Wang R, Chang SS, et al. Association between right ventricular strain and outcomes in patients with dilated cardiomyopathy. Heart. 2021;107(15):1233–9.
103. Pabst C. Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT). 2013;19.
104. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, et al. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. Journal of Visualized Experiments. 2011;(48):1–6.

Artikel XI. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Frank-Starling-Mechanismus: Abhängigkeit des Schlagvolumens von der Vorlast, angelehnt an (22) McGee et al. Utility of Functional Hemodynamics and Echocardiography to Aid Diagnosis and Management of Shock. Shock. 2015 Dec;44(6):535-413

Abbildung 2: Schema Strain: links kurze Achse, rechts lange Achse, angelehnt an Tee et al. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 11(2), 221–231 (2013) (47), angepasst von © 2012 by American Heart Association Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. J. Am. Coll. Cardiol. 39(3), 489–499 (2002).....7

Abbildung 3: Ablauf MRT-Untersuchung, orientiert an den Empfehlungen der European Association of Cardiovascular Imaging, 2017, (96), (VLA/HLA: vertikale/horizontale lange Achse, SAX: short axis (Kurzachsenschnitt), 2/3/4K: Zwei-/Drei-/Vierkammerblick, CM: contrast media (Kontrastmittel)) 14

Abbildung 4: *CVI*, Beispielkonturen Endo- und Epikard enddiastolisch im Kurzachsenschnitt; gelb: Endokard RV, rot: Endokard LV, grün: Epikard LV 16

Abbildung 5: *CVI*, Vierkammerblick lange Achse; gelb: Endokard RV, rot: Endokard LV, grün: Epikard LV 17

Abbildung 6: Statistische Auswertung 21

Abbildung 7: Flussdiagramm der Studienkohorte 22

Abbildung 8: Verteilung PVS in unserer Kohorte -40 → +40%; y-Achse Häufigkeit, x-Achse PVS in % 28

Abbildung 9: NT-pro-BNP (pg/mL) in Abhängigkeit des PVS (%) 29

Abbildung 10: PVS (%) in Abhängigkeit des RV-GCS (%), n = 978, Regressionskoeffizient = -0,05, $\beta = -0,101$ 31

Abbildung 11: RV-GLS (% , MW ± SD) nach Quartilen des PVS 32

Abbildung 12: RV-GCS (% , MW ± SD) nach Quartilen des PVS 32

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 13: Verteilung des PVS in der Val-HeFT-Kohorte (n = 5.002), aus (24) Ling et al. 2015; y-Achse: Häufigkeit, x-Achse: PVS (%)	36
Abbildung 14: RV-GCS (%) in Abhängigkeit des PVS (%), n = 978, Regressionskoeffizient = -0,05, $\beta = -0,101$	39

Artikel XII. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grenzwerte zur Diagnostik der Herzinsuffizienz bei Patient:innen mit akuter Dyspnoe (ICON study group (100))	19
Tabelle 2: Körperliche Untersuchung und soziodemographische Angaben.....	23
Tabelle 3: Laborparameter.....	23
Tabelle 4: Kardiovaskuläre Anamnese	24
Tabelle 5: Aktuelle Diagnosen	25
Tabelle 6: Aktuelle Symptomatik.....	26
Tabelle 7: MRT-Parameter	26
Tabelle 8: Strain-Werte.....	27
Tabelle 9: Vergleich NT-pro-BNP nach PVS, Grenzwert PVS -4%	28
Tabelle 10: Vergleich NT-pro-BNP nach PVS, Referenzwert -13%	29
Tabelle 11: Vergleich RV-Strain nach PVS	30
Tabelle 12: Cox-Regressionsanalysen für den primären Endpunkt MACE.....	33
Tabelle 13: Cox-Regressionsanalysen für den sekundären Endpunkt.....	34

Artikel XIII. Anhang

Abschnitt XIII.01 Einwilligungserklärung

Patient/Proband (Name, Vorname):
Geburtsdatum: / /

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass

- das Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH wie in der Information beschrieben, personenbezogene Daten von mir erhebt und speichert, weitere Angaben über meine Gesundheit aus meinen Krankenunterlagen entnimmt,
- die Daten gemeinsam mit meinen Biomaterialien pseudonymisiert dem Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH für medizinische Forschungsvorhaben zur Verfügung gestellt werden,
- meine Biomaterialien und Daten unbefristet (mindestens jedoch für 20 Jahre) für medizinische Forschungsvorhaben verwendet werden,
- Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung gegenüber dem Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH ohne Angabe von Gründen mit Wirkung für die Zukunft jederzeit widerrufen kann. Beim Widerruf werden auf mein Verlangen die verbliebenen Biomaterialien und die erhobenen Daten vernichtet bzw. gelöscht oder anonymisiert. Daten aus bereits durchgeführten Analysen bzw. Forschungsvorhaben können nicht mehr gelöscht werden.
- Ich habe die Informationsschrift gelesen und hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen.

Ich bin mit den folgenden Untersuchungen / Entnahmen im Rahmen von BioReg einverstanden:

1a. Blutentnahmen / Blutuntersuchungen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
1b. Genetische Analysen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
1c. Urinuntersuchungen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
1d. Überlassung von Gewebe (Restmaterial)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Ich bin damit einverstanden, dass ich evtl. zu einem späteren Zeitpunkt erneut telefonisch oder postalisch kontaktiert werde (falls nicht gewünscht, bitte „Nein“ ankreuzen):

2a. zum Zweck der Gewinnung weiterer Informationen / Biomaterialien	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
2b. zum Zweck der Einwilligung in den Abgleich mit anderen medizinischen Registern / Datenbanken	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
2c. zum Zweck der Rückmeldung für mich gesundheitsrelevanter Ergebnisse	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
2d. Informationen über meine erneuten Krankenhausaufenthalte, klinische Symptome und meinen Tod kann gegebenenfalls auch erfolgen über folgenden Arzt: Name und Anschrift des Arztes: 	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Anhang

3a. Ich bin damit einverstanden, dass meine Biomaterialien doppelt pseudonymisiert an Universitäten, Forschungsinstitute und forschende Unternehmen, ggf. auch im Ausland mit möglicherweise niedrigerem Datenschutzniveau (z.B. westliche Industriestaaten, Europäische Union o.ä.), zu Zwecken medizinischer Forschung weitergegeben werden dürfen.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
---	-----------------------------	-------------------------------

Anhang

Eine Kopie der Patienten-/Probandeninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH.

Unterschriften:

Patient:	
.....	
Name in Druckbuchstaben	
.....	
Ort, Datum (<i>vom Patienten einzutragen!!</i>)	Unterschrift des Patienten

Aufklärender Arzt:	
Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.	
.....	
Name in Druckbuchstaben	
.....	
Ort, Datum	Unterschrift des Arztes

Abschnitt XIII.02 Fragebogen Follow-Up *BioCVI*

(a) Telefonisch

Confidential

BioCVI
Page 1 of 3

Follow Up

Record ID _____

Follow-Up - Allgemein

Datum Follow Up _____

((Datum des letzten Patientenkontaktes oder
Todesdatum)

Lost to Follow-Up

- Nein
 Ja

In Endpunkt-Konferenz besprochen

- Nein
 Ja

Nur Todesfall besprochen

- Ja
 Nein

Datum Endpunkt-Konferenz _____

Ärztliche Teilnehmer Endpunkt-Konferenz

Ärztliche Teilnehmer Endpunkt-Konferenz - weitere _____

((Namen weiterer Teilnehmer durch Komma getrennt))

Follow-Up - Events (Death and MACE)

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

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

Event: Mortality, all-cause

- Nein
 Ja
 nicht erhoben
 unbekannt

Event: Mortality, all-cause - Datum _____

Event: Mortality, cardiovascular-cause

- Nein
 Ja
 nicht erhoben
 unbekannt

Event: Mortality, cardiovascular-cause - Datum _____

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

Event: PCI - Status

- Elective
- Urgent
- Emergency
- Salvage
- nicht erhoben
- unbekannt

Event: CABG

- Nein
- Ja
- nicht erhoben
- unbekannt

Event: CABG - Datum

Event: CABG - Status

-
- Elective
 - Urgent
 - Emergency
 - Salvage
 - nicht erhoben
 - unbekannt

Event: PVI

- Nein
- Ja
- nicht erhoben
- unbekannt

Event: PVI - Datum

Event: PVI - Status

-
- Elective
 - Urgent
 - Emergency
 - nicht erhoben
 - unbekannt

Event: General Hospitalization

- Nein
- Ja
- nicht erhoben
- unbekannt

Event: General Hospitalization - Datum

Event: General Hospitalization - Typ

-
- Wundheilungsstörung
 - Sonstige
 - nicht erhoben
 - unbekannt

Event: General Hospitalization - Typ - Sonstige

Vorhofflimmern

-
- Nein
 - Ja
 - nicht erhoben
 - unbekannt

Anhang

Haben die Beschwerden während der letzten 14 Tage an Häufigkeit und Intensität zugenommen? Ja Nein

Wie häufig treten die Beschwerden auf?

- mehrmals täglich
- täglich
- 3x/Woche
- 1-2x/Woche
- <1x/Woche

Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen Luftnot? Ja Nein

Wenn ja:

Haben die Beschwerden während der letzten 14 Tage an Häufigkeit und Intensität zugenommen? Ja Nein

Wie häufig treten die Beschwerden auf?

- mehrmals täglich
- täglich
- 3x/Woche
- 1-2x/Woche
- <1x/Woche

Verschlechtern sich die Beschwerden unter Belastung? Ja Nein

Wann treten die Beschwerden auf?

- bei schwerer Belastung
- bei mittelschwerer Belastung
- bei leichter Belastung
- bereits in Ruhe

Leiden Sie an Vorhofflimmern? Ja Nein

Anhang

Fühlen Sie sich in den letzten vier Wochen **rascher erschöpft** oder **leistungsgemindert**? Ja Nein

Hatten Sie in den letzten vier Wochen Probleme mit **geschwollenen Beinen/Wassereinlagerungen**? Ja Nein

Hatten Sie in den letzten vier Wochen ein Gefühl von **Herzklopfen**? Ja Nein

Hatten Sie in den letzten vier Wochen ein Gefühl von **Herzrasen**? Ja Nein

Wenn ja:

Die Beschwerden fingen plötzlich an und/oder hörten plötzlich auf Ja Nein

Die Beschwerden kamen langsam und/oder hörten langsam auf Ja Nein

Sind Sie in den letzten Wochen **ohnmächtig geworden**? Ja Nein

Haben Sie sich einmal gefühlt, **als würden Sie gleich ohnmächtig werden**? Ja Nein

Hatten Sie in den letzten vier Wochen **Schwindel**? Ja Nein

Waren Sie seit dem **XX. XX.XXXX** wegen Herzrhythmusstörungen in ärztlicher Behandlung? Ja Nein

Anhang

Falls ja:

Diagnose	Behandelnder Arzt
Wie einschränkend empfinden Sie Ihre Beschwerden für Ihren Alltag?	<input type="radio"/> sehr stark <input type="radio"/> stark <input type="radio"/> moderat <input type="radio"/> wenig <input type="radio"/> sehr wenig
Wie zufrieden sind Sie mit ihrer aktuellen Therapie? (ärztliche Betreuung, Medikamenteneinstellung, etc.)	<input type="radio"/> sehr zufrieden <input type="radio"/> überwiegend zufrieden <input type="radio"/> mäßig zufrieden <input type="radio"/> überwiegend unzufrieden <input type="radio"/> sehr unzufrieden
War seit dem XX.XX.XXXX ein erneuter Aufenthalt in einer Klinik notwendig?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein

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

Anhang

Ich wurde vorstellig im Krankenhaus wegen:

- | | | |
|--|--------------------------|----------------------------|
| eines Herzinfarkts | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Brustschmerzen | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Herzstillstand mit Reanimation | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| einer Herzkatheteruntersuchung | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| einer Bypass-Operation | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Verschlechterung/Neuaufreten von
Herzschwäche | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| eines Schlaganfalls | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Rhythmusstörungen | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Implantation eines Defibrillators | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Auslösung meines implantierten Defibrillators | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Wegen Sonstigem: | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
-

Artikel XIV. Publikationsverzeichnis

- Rolf A, Keller T, Wolter JS, Kriechbaum S, Weferling M, Guth S, Wiedenroth C, Mayer E, Hamm CW, Fischer-Rasokat U, Treiber J. Right Ventricular Strain by Magnetic Resonance Feature Tracking Is Largely Afterload-Dependent and Does Not Reflect Contractility: Validation by Combined Volumetry and Invasive Pressure Tracings. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 16;12(12):3183. doi: 10.3390/diagnostics12123183. PMID: 36553190; PMCID: PMC9777736.
- Treiber J, Hausmann CS, Wolter JS, Fischer-Rasokat U, Kriechbaum SD, Hamm CW, Nagel E, Puntmann VO, Rolf A. Native T1 is predictive of cardiovascular death/heart failure events and all-cause mortality irrespective of the patient's volume status. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Feb 14;10:1091334. doi: 10.3389/fcvm.2023.1091334. PMID: 36865890; PMCID: PMC9971619.
- Wolter JS, Treiber JM, Fischer S, Fischer-Rasokat U, Kriechbaum SD, Rieth A, Weferling M, von Jeinsen B, Hain A, Hamm CW, Keller T, Rolf A. Native T2 Predicts Myocardial Inflammation Irrespective of a Patient's Volume Status. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jun 30;13(13):2240. doi: 10.3390/diagnostics13132240. PMID: 37443634; PMCID: PMC10340351.

Artikel XV. 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

Danksagung

Artikel XVI. Danksagung

Besonderer Dank geht an Frau Dr. med. Julia Treiber und Herrn PD Dr. med. Andreas Rolf für die tatkräftige Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meinen Mitdotorandinnen sowie dem gesamten MRT-Team der Kerckhoff-Klinik für die schöne Zusammenarbeit.

Ein herzliches Dankeschön auch an alle Patient:innen, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen und so unsere Forschung überhaupt ermöglicht haben.

Und zuletzt Danke an meine Familie, die immer hinter mir steht und mich unterstützt.