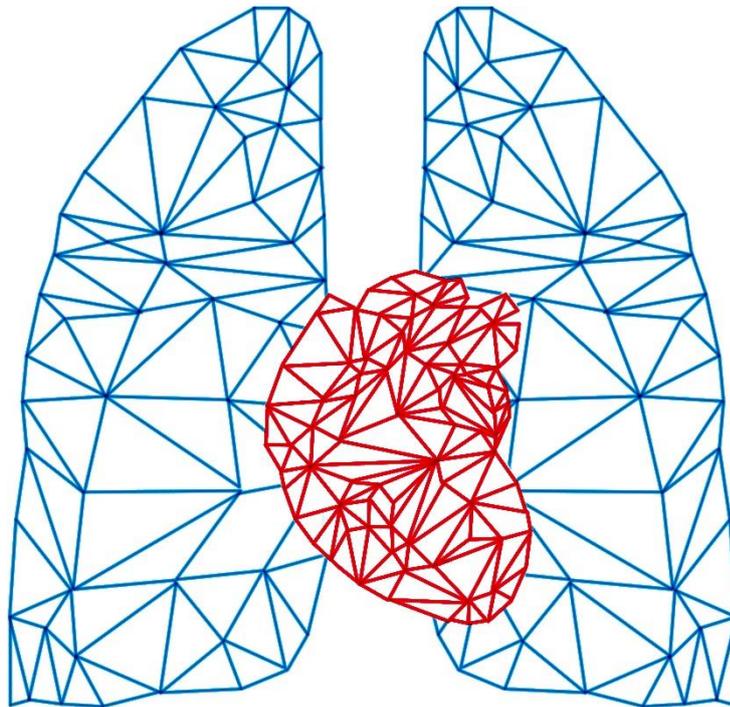


# **Die kardiale Magnetresonanztomographie zur Untersuchung des rechtsventrikulären Strains bei pulmonaler Hypertonie.**



Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Antonia Dalmer

aus Lingen (Ems)

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin,

Medizinische Klinik II

Gutachter: PD Dr. Khodr Tello

Gutachterin: Prof. Dr. Gabriele A. Krombach

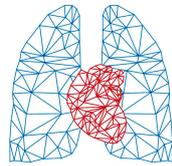
Tag der Disputation: 12.05.2022

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie .....	1
1.2 Definition der Rechtsherzinsuffizienz .....	1
1.3 Anatomie und Physiologie des rechten Ventrikels.....	2
1.4 Pathophysiologie .....	5
1.5 Klinik.....	7
1.6 Diagnostik.....	8
1.6.1 Spezielle Diagnostik bei pulmonaler Hypertonie .....	8
1.6.2 Rechtsherzkatheter .....	9
1.6.3 Echokardiographie .....	10
1.6.4 Kardio-MRT .....	10
1.6.4.1 Volumetrie, Messungen der Pulmonalarterie und T1- und T2-Mapping.	10
1.6.4.2 Strain-Analyse .....	12
1.6.5 Conductance-Katheter.....	13
1.7 Fragestellungen.....	13
2. Material und Methoden .....	15
2.1 Studiendaten .....	15
2.2 Verfahren .....	15
2.2.1 Kardio-MRT und Strain-Analyse .....	15
2.2.2 Rechtsherzkatheter .....	18
2.2.3 Conductance-Katheter.....	18
2.3 Statistische Auswertung .....	19
3. Ergebnisse .....	21
3.1 Patientenkollektiv .....	21
3.2 Übersicht aus MRT, Rechtsherz- und Conductance-Katheter.....	22

3.3 Spezifische Auswertung .....	23
3.3.1 Globaler Strain .....	23
3.3.2 Strain und RV-Maladaption .....	24
3.3.2.1 Beispielpatienten .....	24
3.3.2.2 Rechtsventrikuläre Masse und Strain .....	26
3.3.2.3 Rechtsventrikuläre EF und Strain .....	27
3.3.2.4 Rechtsventrikuläre EDV/BSA und Strain .....	28
3.3.2.5 Stiffness der Pulmonalarterie und Strain.....	30
3.3.3 Strain und die diastolische Funktion.....	30
3.3.3.1 Tau und Strain .....	31
3.3.3.2 $E_a$ und Strain.....	31
3.3.3.3 $E_{ed}$ und Strain.....	33
3.3.3.4 RV GLS/(RV EDV/BSA) als Parameter der diastolischen Stiffness.....	34
3.3.4 Strain und $E_{es}$ .....	37
3.3.5 Strain und RV-PA-Coupling.....	38
4. Diskussion .....	41
4.1 Schlussfolgerungen.....	41
4.2 Limitationen der Methoden .....	46
4.3 Fazit .....	46
Zusammenfassung .....	a
Abstract.....	b
Abkürzungsverzeichnis .....	c
Genehmigung zur Verwendung von Tabellen und Grafiken .....	f
Tabellenverzeichnis.....	f
Abbildungsverzeichnis .....	f
Literaturverzeichnis.....	h

Publikationsverzeichnis.....	f
Eidesstattliche Erklärung zur Dissertation .....	t
Danksagung .....	u



# 1. Einleitung

## 1.1 Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Das Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie beschreibt einen Bluthochdruck im pulmonalen Gefäßsystem. Dabei spricht man von einer pulmonalen Hypertonie bei einem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) von größer gleich 25 mmHg, gemessen während einer Rechtherzkatheter-Untersuchung. Neuere Studien empfehlen bereits einen mPAP ab 20 mmHg, so auch beim letzten sechsten Weltsymposium diskutiert. [2, 3]

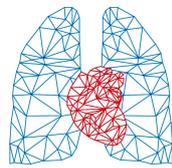
Die pulmonale Hypertonie kann unterschiedlicher Genese sein. Aktuell klassifiziert man sie in fünf klinische Gruppen nach NIZZA 2013:

1. Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)
  - 1' Pulmonale veno-okklusive Erkrankungen und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose
  - 1'' Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)
2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen
3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
4. Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) und andere pulmonalarterielle Obstruktionen
5. Pulmonale Hypertonie mit unklarer und/oder multifaktoriellem Mechanismus

Gruppenabhängig soll auch die Therapie erfolgen. [4–7]

## 1.2 Definition der Rechtsherzinsuffizienz

Eine Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf führt langfristig zu einer übermäßigen Belastung des rechten Ventrikels (RV), dies führt zu einer Hypertrophie oder im weiteren Verlauf zu einer Dilatation desselben im Sinne einer Maladaptation und bestimmt die Prognose der pulmonalen Hypertonie. Man spricht von einem sogenannten Cor pulmonale. [8, 9]



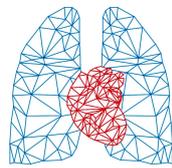
### 1.3 Anatomie und Physiologie des rechten Ventrikels

Der rechte Ventrikel schmiegt sich halbmondförmig an den linken Ventrikel (LV). [10, 11] Das Septum interventricularis, welches die beiden Kammern voneinander trennt, wölbt sich im gesunden Herzen zum rechten Ventrikel hin. Die Wand der rechten Herzkammer ist dünner und seine Masse entspricht nur etwa einem Sechstel der des linken Ventrikels. [12]

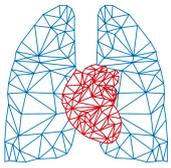
Die Funktion des rechten Ventrikels besteht darin, Blut aus dem Körperkreislauf in den Lungenkreislauf zu pumpen. Um dies zu gewährleisten, muss der rechte Ventrikel die gleiche Menge Blut wie der linke Ventrikel befördern. Indes pumpt der rechte Ventrikel in einem gesunden System gegen einen geringeren pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR, pulmonary vascular resistance) an. Dieser Widerstand entspricht in etwa einem Sechstel des Widerstandes im ‚großen‘ Körperkreislauf. Dazu kommt, dass die Lungengefäße elastischer sind und die Blutdruckamplitude geringer ist. Somit muss der rechte Ventrikel weniger Arbeit aufwenden, um ausreichende Bewegungsenergie zu bewirken. Dementsprechend hat er eine geringere Wanddicke, da für weniger Kraft weniger Muskelmasse benötigt wird. [10, 12–15]

Man unterscheidet in der rechten Herzkammer eine tiefe und eine oberflächliche Muskelschicht. Die äußere Schicht der Muskelfasern ist ringförmig beziehungsweise zirkulär um das Herz orientiert. Die innere Schicht ist längsseits orientiert, verläuft also von der Spitze des Ventrikels zur Basis. [10] Die Volumenabnahme im Ventrikel in der Systole beruht stärker auf einer Längenverkürzung denn einer Abnahme des Innenradius. [16]

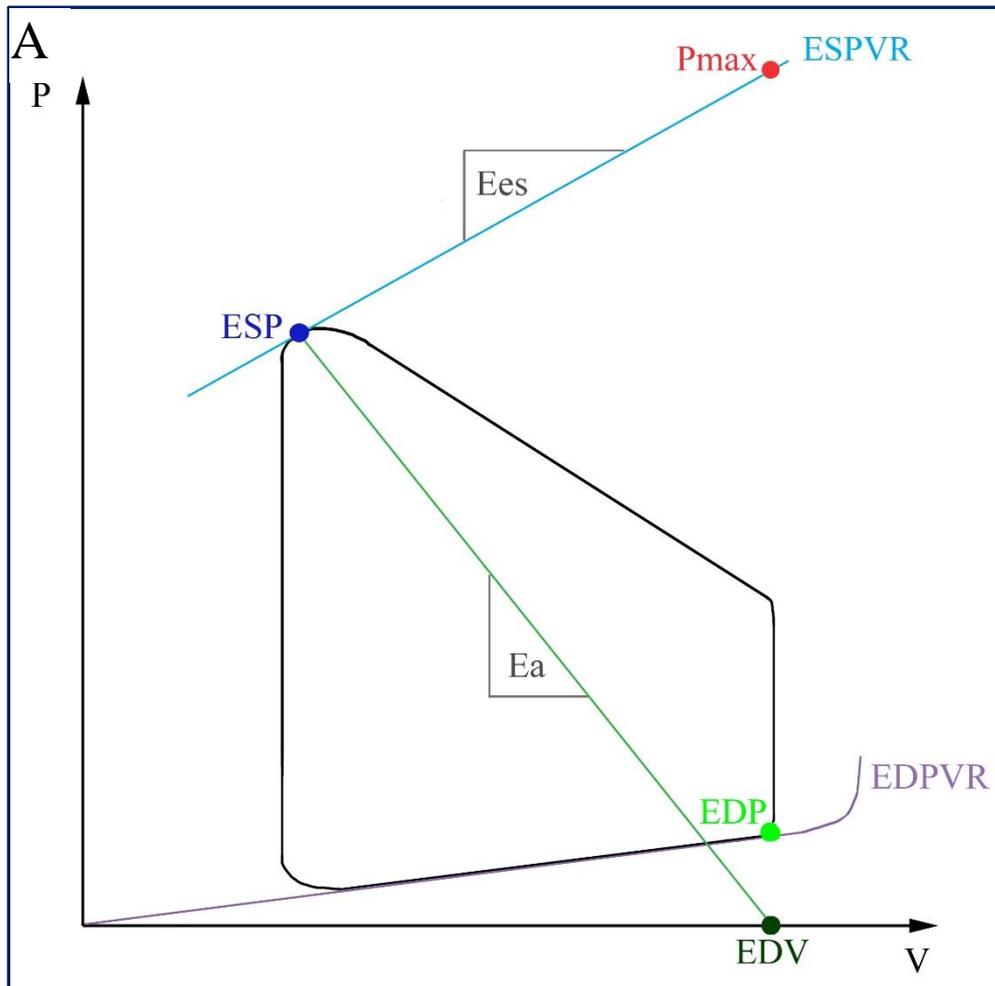
Die Physiologie des rechten Ventrikels lässt sich gut mit Druck-Volumen-Kurven (Pressure-Volume Loop, PV loop) beschreiben. Bei *Abbildung 1A* handelt es sich um ein Druck-Volumen-Diagramm, welches eine Herzaktion in Form einer solchen Druck-Volumen-Kurve darstellt. Die kurze isovolumetrische Anspannungsphase bedingt die typische trianguläre Form des PV loops im rechten Ventrikel [17, 18]. Dies ist physiologisch, denn der rechte Ventrikel muss, wie oben beschrieben, weniger Arbeit aufwenden, um den geringeren Gefäßwiderstand zu überwinden und den niedrigeren pulmonalarteriellen Druck zu erreichen. Die physikalische Arbeit besteht in der Beschleunigung des Blutes ins Gefäßsystem und entsteht durch die Kontraktion der Myozyten. Die PV loops bewegen sich je nach Vor- beziehungsweise Nachlast in einem



linearen Zusammenhang. Der endsystolische Druck (ESP) ergibt eine Kurve der endsystolischen Druck-Volumenbeziehung (ESPVR) und bildet eine Gerade, deren Steigung als endsystolische Elastance ( $E_{es}$ ) definiert ist. Dieser Parameter wurde am linken Ventrikel erforscht und für den rechten Ventrikel übernommen. Um diese Gerade zu messen, müssen mehrere PV loops unter verschiedenen Vorlastbedingungen aufgezeichnet werden (Multi-Beat-Methode, siehe *Abbildung 1B*). Auf dieser Geraden liegt auch der theoretisch angenommene maximal mögliche Druckpunkt ( $P_{max}$ ) bei geschlossener Pulmonalklappe.  $P_{max}$  lässt sich mathematisch aus einem einzelnen Herzschlag kalkulieren (Single-Beat-Methode, siehe *Abbildung 1A*). Dabei wird unter Verwendung der Methode der kleinsten Quadrate eine Sinuskurve aus der rechtsventrikulären Druckkurve dieses Herzschlages hergeleitet. Der Hochpunkt der Sinuskurve entspricht  $P_{max}$ . Mit dem gegebenen ESP kann die  $E_{es}$  als Steigung der Geraden zwischen ESP und  $P_{max}$  errechnet werden ( $E_{es}=(P_{max}-ESP)/SV$ ). Die  $E_{es}$  wird als nachlastunabhängiges Maß für die Kontraktilität angenommen. Die Kontraktilität ist ein essenzieller Parameter zur Beurteilung der Funktion des Herzens. Die Steigung der Verbindungslinie von ESP zum enddiastolischen Volumen (EDV) wird als arterielle Elastance ( $E_a$ ) bezeichnet, welche die Nachlast widerspiegelt.  $E_a$  entspricht damit dem Quotienten aus ESP und dem Schlagvolumen (SV):  $E_a=ESP/SV$ . Entsprechend des Frank-Starling-Mechanismus beeinflussen die Vorlast und die Nachlast die Leistung des rechten Ventrikels. Bei zunehmender Last kommt es im gesunden Herzen zu einer Zunahme der Druck-Volumen-Arbeit. Daraus wurde abgeleitet, dass Vor- und Nachlast einen maßgeblichen Einfluss auf die Arbeitsweise des Ventrikels haben und eine Anpassungsreaktion auf bestimmte Bedingungen hervorrufen. Der Quotient  $E_{es}/E_a$  wird in der Literatur als das Ventriculo-Arterial-Coupling oder kurz RV-PA-Coupling bezeichnet. Dieses gibt an, ob die Kontraktilität zur Nachlast im Gleichgewicht steht. Ein weiterer wichtiger Parameter ist die diastolische Steifigkeit (diastolic stiffness), die durch die enddiastolische Druck-Volumenbeziehung (EDPVR) oder auch enddiastolische Elastance oder auch Stiffness ( $E_{ed}$ ) erfasst wird. Diese kann über eine mathematische Schätzung erfasst werden, entsprechend der Formel  $EDP = \alpha * EDV^\beta$  [19]. Dabei handelt es sich um eine exponentielle Kurve. Diese verhält sich zunächst annähernd linear. Die Steigung der anfangs annähernden Geraden kann ähnlich wie bei  $E_{es}$  als diastolische Druck-Volumenbeziehung bezeichnet werden. Als Parameter für die diastolische Herzfunktion wird häufig die isovolumetrische Relaxationsgeschwindigkeitskonstante T



(oder auch als Tau bezeichnet) angegeben. Diese ergibt sich klassischerweise aus Katheter-Daten. [14, 20–29]



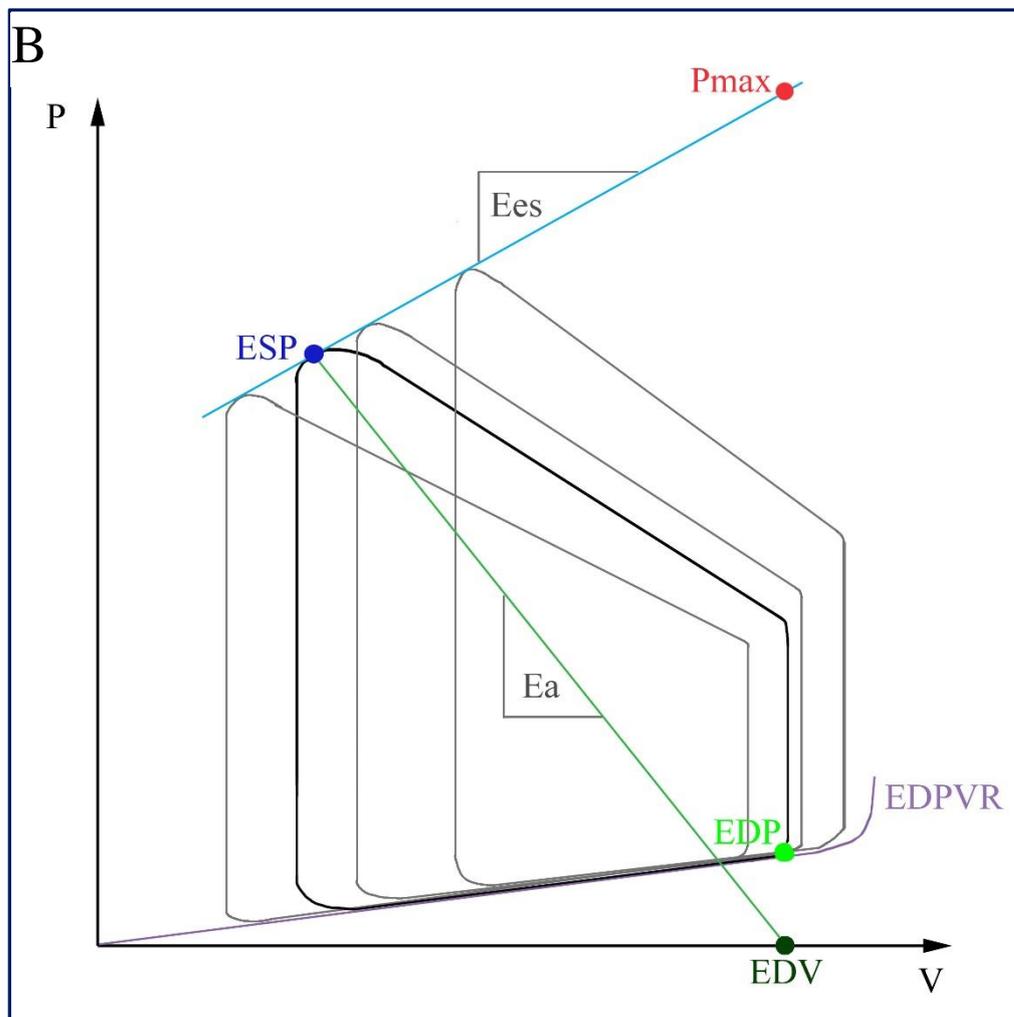
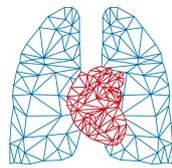


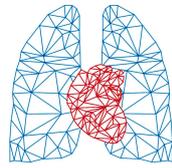
Abbildung 1: Druck-Volumen-Kurven

A: Single-beat - Druck-Volumen-Kurve, B: Multi-beat - Druck-Volumen-Kurve; Abkürzungen: P: Druck, V: Volumen, EDP: enddiastolischer Druck, ESP: endsystolischer Druck, EDV: enddiastolisches Volumen, Pmax: maximal möglicher Druck, Ea: arterielle Elastance, Ees: endsystolische Elastance, EDPVR: enddiastolische Druck-Volumenbeziehung; erstellt nach Beispielen aus den eigenen Daten und nach der Quelle [25]

## 1.4 Pathophysiologie

Die pulmonale Hypertonie geht mit einer Veränderung der pulmonalen Widerstandsgefäße einher. Durch einen erhöhten pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) steigt der pulmonal arterielle Druck (PAP). Molekulares Remodelling der Gefäße, wie zum Beispiel Fibrosierung, ist pathognomonisch. Ob diese Umbauten ursächlich für die PH sind oder umgekehrt, ist teilweise noch ungeklärt und abhängig von der klinischen Gruppe (Klassifikation nach Nizza 2013). [20, 30–33]

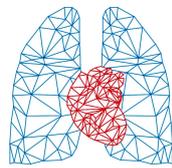
Ein steigender pulmonaler Gefäßwiderstand und eine Rarefizierung der Lungengefäße resultieren in eine Druckerhöhung im Lungenkreislauf und damit zu einer Nachlastserhöhung. Um ein adäquates Herzzeitvolumen (HZV, cardiac output, CO) zu



ermöglichen, muss der rechte Ventrikel einen höheren Druck aufbauen, damit der erhöhte PVR überwunden werden kann. Die Patienten und Patientinnen (im Verlauf der Doktorarbeit wird zur Vereinfachung lediglich die maskuline Form angewendet und bezieht sich auf beide Geschlechter) leiden häufig an Dyspnoe, da die adäquate Oxygenierung des Blutes gestört ist. Die Wanddickenzunahme durch Intima- und Mediaproliferation korreliert mit dem PVR und mit dem mittleren pulmonal arteriellen Druck. [31, 32, 34–37]

Die Pathophysiologie der PH ist noch nicht allumfassend erforscht und es ist noch größtenteils ungeklärt, wie bestimmte molekulare Veränderungen die Entstehung und das Fortschreiten dieser Erkrankung beeinflussen. [34]

„Der Unterschied zwischen dem RV [rechtsventrikulären] Herzversagen bei der PH [pulmonale Hypertonie] und dem linksventrikulären (LV) Herzversagen besteht darin, dass der RV nach einem Verlauf ausgeprägter Adaptation versagt, wobei die RV-Kontraktilität um das 4- bis 5-fache ansteigen kann.“ ([20] Vonk Noordegraaf et al., 2017, S. 236) Die Steigerung der Kontraktilität ( $E_{es}$ ) ist eine Antwort auf den langfristig erhöhten mPAP und PVR. Dieses wird beispielsweise durch eine Hypertrophie der Muskulatur und durch eine Zunahme der Herzfrequenz bewerkstelligt. Unter dieser Druckbelastung nimmt die diastolische Steifness zu und es kommt zu abnehmenden Tau-Werten. Der Ventrikel adaptiert, um ein gutes RV-PA-Coupling zu gewährleisten. Dabei muss er eine höhere Kontraktilität erbringen, um die erhöhte Nachlast ausgleichen zu können. Im Zuge des Fortschreitens der Grunderkrankung (PH) ist die Möglichkeit des Ventrikels erschöpft, das  $E_{es}$  weiter zu steigern und somit das RV-PA-Coupling in einem Normbereich von 1,5-2,0 zu halten. [21] Im weiteren Verlauf steigt die Nachlast und somit auch  $E_a$ . Die erhöhte Nachlast sowie eine zunehmende Erhöhung des PVR, führen zu einer Reduktion des  $E_{es}/E_a$ -Verhältnisses auf unter 1. Es kommt zu einem sogenannten ‚Uncoupling‘, also einer Entkopplung. In diesem Stadium leidet der Patient unter einer Leistungsminderung und zeigt weiteren klinischen Symptomen, wie beispielsweise Dyspnoe. Das Herz ist nicht mehr in der Lage, ausreichend Volumen durch die Lunge zu befördern. Eine adäquate Oxygenierung ist damit nicht mehr gewährleistet. Außerdem staut sich das Blut in den großen Kreislauf zurück. Um ein adäquates HZV beziehungsweise SV (Schlagvolumen) zu generieren, kommt es zu einer Dilatation des RV im Rahmen der Maladaptation. [8, 9, 20, 22, 25, 38–44]



Die Funktion des rechten Ventrikels ist somit ein maßgebliches Kriterium sowohl für die klinische Symptomatik als auch für das Überleben des Patienten. [45]

## 1.5 Klinik

Zur Erfassung des klinischen Schweregrades der Erkrankung wird die funktionelle NYHA-Klassifikation nach der WHO 1998 verwendet, beschrieben in *Tabelle 1*. [46]

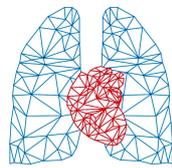
Tabelle 1: Funktionelle NYHA-Klassifikation

NYHA Klasse I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität Normale körperliche Belastung ohne vermehrte Dyspnoe, Müdigkeit, thorakale Schmerzen oder Schwächeanfälle
NYHA Klasse II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität Keine Beschwerden in Ruhe Normale körperliche Belastung mit vermehrter Dyspnoe, Müdigkeit und vermehrten thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen
NYHA Klasse III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität Keine Beschwerden in Ruhe Leichtere Belastungen bereits mit Dyspnoe, Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen
NYHA Klasse IV	Keine körperliche Belastung ohne Beschwerden Zeichen einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz In Ruhe Dyspnoe mit oder ohne Müdigkeit Verschlechterung bei jeglicher körperlichen Aktivität

WHO 1998; erstellt nach der Quelle [46]

Je nach klinischer Gruppe unterscheidet sich die Schwere des klinischen Bildes beziehungsweise die Schwere der Symptomatik der Patienten. Allgemein können neben schneller Erschöpfung und Dyspnoe ebenfalls Herzrhythmusstörungen und Synkopen auftreten. Je nach Ausprägung und Progression der Erkrankung kann es auch zu Zyanose und Brustschmerzen kommen. [8, 9]

Eine gefürchtete Komplikation der pulmonalen Hypertonie ist die Rechtsherzinsuffizienz, resultierend aus der andauernden Druck- und Volumenbelastung des rechten Ventrikels. Wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben, bestimmt das Rechtsherzversagen maßgeblich die Mortalität der Erkrankung. [45]

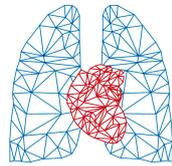


Schafft es der Ventrikel nicht mehr, das Blut suffizient gegen den erhöhten Widerstand zu pumpen, staut sich dieses durch das rechte Herz bis in den großen Körperkreislauf zurück. Anfangs geschieht dies vor allem bei körperlicher Belastung, bei der ein erhöhtes HZV benötigt wird, um den erhöhten Sauerstoffbedarf des Körpers zu decken. Daraus resultieren eine Leistungsminderung und eine Belastungsdyspnoe. Im dekompensierten Stadium treten klinische Symptome auch in Ruhe auf. Der Rückstau wird beispielsweise durch eine Stauung in den Halsvenen sichtbar. Periphere Ödeme führen zur Gewichtszunahme. Ein Rückstau bei einem Rückwärtsversagen in die Leber kann zu einer Schädigung dieser führen. Man spricht auch von einer Stauungsleber, welche Schmerzen und einen Ikterus verursachen kann. Im Verlauf kann es zu einer chronischen Schädigung der Leber im Sinne einer kardial bedingten Leberzirrhose kommen und als klinisches Bild in Erscheinung treten. Auch andere Organe, wie der Magen oder die Nieren, können geschädigt sein, beispielsweise in Form einer Stauungsgastritis. Die Symptome sind vielfältig und je nach Patient, klinischer Gruppe und Stadium unterschiedlich stark ausgeprägt. [8, 9, 46, 47]

## **1.6 Diagnostik**

### **1.6.1 Spezielle Diagnostik bei pulmonaler Hypertonie**

Als diagnostischer Standard der PH gelten neben der körperlichen Untersuchung und der Lungenfunktionsdiagnostik, vor allem der 6-Minuten-Gehtest (6MGT), die Spiroergometrie, die Rechtsherzchokardiographie und die Bestimmung des BNP (brain natriuretic peptide). Beim BNP handelt es sich um ein natriuretisches Hormon, welches sowohl in den Vorhöfen als auch im Ventrikel produziert wird. Es fördert die Natriuresis und wirkt vasodilatierend. Es führt zu einer Vor- und Nachlastsenkung. Bei einer Herzinsuffizienz lassen sich pathologisch erhöhte Werte messen, als Kompensationsmechanismus zur Entlastung des Herzens. Normale BNP-Werte schließen eine Herzinsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Alle diese Parameter dienen der Verlaufsdagnostik als auch zum Vergleich der Krankheitslast vor und nach einer Intervention oder medikamentösen Therapie. Des Weiteren werden umfassende Untersuchungen der Lunge und des Herzens, wie die Erhebung von Blutgasparametern, computertomographische Bildgebung (CT) und Röntgenuntersuchungen zur Diagnoseerhebung sowie zur Verlaufskontrolle durchgeführt. Die Verdachtsdiagnose einer PH lässt sich allerdings nur mittels einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung verifizieren und ist zur Diagnosestellung unverzichtbar. [6, 8, 9, 38, 46, 48]

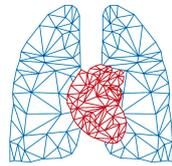


## 1.6.2 Rechtsherzkatheter

Der Rechtsherzkatheter gilt heute als Goldstandard zur Diagnose der PH. Dabei wird ein Katheter durch den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel bis in die Pulmonalarterie vorgeschoben. Währenddessen erfolgen Messungen der systolischen und diastolischen Drücke im rechten Atrium, im rechten Ventrikel sowie in der Pulmonalarterie. Ein kleiner Ballon an der Spitze dieses Katheters ermöglicht die Messung des pulmonal kapillären Verschlussdrucks (PCWP/Wedge-Druck). Durch das Aufblasen des Ballons kommt es zu einem vorübergehenden Verschluss eines kleinen pulmonalen Gefäßes. Somit sind Rückschlüsse auf die Druckverhältnisse im postkapillären System möglich. Damit kann zwischen den zwei hämodynamischen Gruppen der PH (prä- und postkapillären PH) unterschieden werden. Bei der präkapillären Form der PH sind ein mPAP von  $\geq 25$  bzw. 20 mmHg nach dem sechsten Weltsymposium sowie einem Wedge-Druck von  $\leq 15$  mmHg charakteristisch. Zu dieser Form werden die im Kapitel 1.1 *Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie* genannten klinischen Gruppen 1, 3, 4 und 5 gezählt. Die postkapilläre PH ist gekennzeichnet durch einen mPAP von  $\geq 25$  bzw. 20 mmHg und einem Wedge-Druck von  $> 15$  mmHg. Diese Art der PH wird der klinischen Gruppe 2 zugeordnet und ist Folge einer linksventrikulären Pathogenese. Somit kann die Untersuchung Hinweise auf die Zuordnung in die klinischen Gruppen geben. Des Weiteren ist die Erfassung des HZVs möglich. Dabei gibt es verschiedene Methoden, um dieses zu erfassen. Es kommen das Fick-Prinzip und das Thermodilutionsverfahren (indirektes Fick-Prinzip) zum Einsatz. Bei dem Fick-Prinzip wird die spirometrisch gemessene Sauerstoffaufnahme mit der Differenz aus der gemessenen Sauerstoffkonzentration des arteriellen Bluts mit dem gemischt-venösen Blut ins Verhältnis gesetzt. Bei der Thermodilution wird eine definierte Menge einer gekühlten Flüssigkeit in den proximalen Ausgang des Katheters (Lage im rechten Ventrikel) injiziert und die Temperatur bestimmt. Am distalen Teil des Katheters (Lage in einer pulmonalen Arterie) wird erneut die Temperatur gemessen. Der Temperaturunterschied wird im Verhältnis zur Zeit aufgetragen. Das Herzzeitvolumen korreliert mit der Fläche unter dieser Kurve. [3, 6, 36, 49, 50]

Der pulmonal vaskuläre Widerstand lässt sich über folgende Formel bestimmen und ergibt sich aus den gemessenen Parametern der Rechtsherzkatheter-Untersuchung.

$$PVR = \frac{(mPAP - PAWP)}{CO}$$



Dieser Parameter erlaubt Aussagen über krankhafte Maladaptationen des Lungengefäßsystems. [20, 36, 51]

Neben der Messung einiger weiterer Parameter ermöglicht eine Echtzeit-Messung auch, die Wirkung von Medikamenten unter laufender Untersuchung zu beobachten oder den Lungendruck unter Belastung zu überwachen.

### **1.6.3 Echokardiographie**

Die Echokardiographie ermöglicht eine non-invasive Diagnostik des Herzens. Durch die Form und Wanddicke des Ventrikels lassen sich Rückschlüsse auf eine mögliche Hypertrophie oder Dilatation ziehen. Es ist ebenso möglich, die Pumpfunktion und den Füllungszustand zu erfassen. Neben der Beurteilung lokaler Wandbewegungsstörungen, kann auch die diastolische und systolische Funktion untersucht werden. [52]

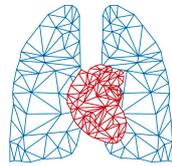
Eine verlässliche Untersuchung des rechten Ventrikels hat sich durch dessen besondere geometrische Form als anspruchsvoll erwiesen. Mittels dreidimensionaler Echokardiographie ist eine Volumenbestimmung möglich geworden. Diese Technik ist für den linken Ventrikel bereits erprobt und wird nun auch im rechten Ventrikel untersucht. [11]

### **1.6.4 Kardio-MRT**

#### **1.6.4.1 Volumetrie, Messungen der Pulmonalarterie und T1- und T2-Mapping**

Das Kardio-MRT (Kardio-Magnetresonanztomographie) ist ein nicht-invasives Diagnostikverfahren des rechten Ventrikels. Neben der Untersuchung der Herzmasse und der Herzfüllung ist es auch möglich, Rückschlüsse auf die Herzfunktion zu ziehen. Dabei ist dieses technische Verfahren sehr genau und weist eine gute Reliabilität auf. Im Vergleich zur klinisch gängigeren und häufiger angewandten Methode der Echokardiographie ist das Kardio-MRT der bildgebende Goldstandard für die Volumetrie, die Massen- und die Funktionsbestimmung. Die hohe Bildauflösung ermöglicht ohne Strahlenbelastung, Rückschlüsse auf die geometrische Form des Ventrikels zu ziehen. Sowohl die zwei- als auch die dreidimensionale Darstellung ist hoch präzise und reproduzierbar. [13, 53–55]

In den letzten Jahren haben die diagnostischen Möglichkeiten im Rahmen der MRT-Untersuchung weiter zugenommen. Es konnte gezeigt werden, dass nach Gabe von Gadolinium-haltigen Kontrastmittel ein sogenanntes ‚Late-Gadolinium-Enhancement‘ (LGE) an den rechtsventrikulären Insertionspunkten bei den Patienten auftrat, welche



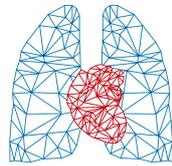
eine schlechte rechtsventrikuläre Funktion und Hämodynamik aufwiesen. Dies ist die Folge eines verspäteten Abflusses des Kontrastmittels aus dem Gewebe. Ein LGE ist ein Zeichen für ein vermehrtes extrazelluläres Zellvolumen (myocardial extracellular volume, ECV), zum Beispiel verursacht durch Fibrose oder Nekrose. [56] Als weitere Methode, welche Hinweise auf eine vermehrte Fibrose geben soll, hat sich das sogenannte T1-Mapping etabliert. Das T1-Mapping ist ein Parameter, welcher die einzelnen T1-Relaxationszeiten (longitudinale Wiederausrichtung des Kernspins der Atome in der Herzwand nach Ausrichtung im Magnetfeld) quantifiziert. Dieser Parameter korreliert ebenfalls mit dem ECV. Im Tiermodell von García-Álvarez et al. wurden bei den Herzen vermehrt erhöhte T1-Werte an den rechtsventrikulären Insertionspunkten gemessen (im Vergleich zur linksventrikulären Wand und zum Septum), bei denen die histologischen Untersuchungen anschließend eine erhöhte Kollagendichte an eben diesen Insertionspunkten zeigte. [57] Außerdem ist das T1-Mapping unter anderem assoziiert mit dem rechtsventrikulären Volumen, der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion und der pulmonalen Hämodynamik. Es konnte auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen den T1-Zeiten und der Schwere der PH festgestellt werden. [44, 57–60]

Das T2-Mapping quantifiziert analog zum T1-Mapping die einzelnen T2-Relaxationszeiten (transversale Wiederausrichtung des Kernspins der Atome in der Herzwand nach Ausrichtung im Magnetfeld). Mittels des T2-Mapping ist es möglich, Wasseransammlungen (Ödeme) im myokardialen Gewebe zu detektieren. Diese Ödeme sind Folge einer lokalen Entzündung und geben Hinweis auf ein strukturelles Defizit. [60–63]

Die Stiffness (Steifigkeit) der pulmonalen Arterie ergibt sich aus Daten vom Katheter und vom MRT. Dabei beschreibt die Stiffness die Steigung der Funktion des arteriellen Drucks zur arteriellen Dehnbarkeit. Bestimmt wird sie mit folgender Formel:

$$\text{Stiffness} = \frac{\text{Ln}\left(\frac{\text{sPAP}}{\text{dPAP}}\right)}{\frac{\text{maximale Fläche} - \text{minimale Fläche}}{\text{minimale Fläche}}}$$

[42]



#### 1.6.4.2 Strain-Analyse

Strain ist die englische Bezeichnung für Dehnung oder Deformation. Die Strain-Analyse findet Anwendung in bildgebenden Verfahren, wie der Echokardiografie oder dem Kardio-MRT. Häufig kommt das cine MRT zur Anwendung. Hierbei handelt es sich um ein dynamisches Funktions-MRT, welches die Aufzeichnung von Bewegungen, durch mehrere Aufnahmen in schneller Abfolge, ermöglicht. Es wird die Deformation bzw. Bewegung der Herzwand während der Systole beobachtet und die Geschwindigkeit der Formänderung erfasst, dies entspricht der sogenannten ‚Strain Rate‘. Es gibt verschiedene Strainparameter, dabei werden die Bewegungen in die drei Raumrichtungen sowie Scherbewegungen untersucht. Das Kardio-MRT liefert sehr präzise dreidimensionale Bilder, jedoch ist die kontinuierliche Bildgewinnung aufgrund der nötigen Aufnahmezeit anspruchsvoll. Die Echokardiographie liefert eine ungenauere Bildqualität, wenngleich die Bildaufnahme kontinuierlich erfolgt. [16, 64, 65]

Um eine Bewegung in eine definierte Richtung beschreiben zu können, bedarf es eines Koordinatensystems. Das Radial-Circumferential-Longitudinal (RCL) Koordinatensystem findet dabei häufig Anwendung. Die Deformation hat ein Ausmaß und eine Richtung, und wird mittels eines Vektors dargestellt. In einem dreidimensionalen Koordinatensystem ergeben sich daraus drei Strains in die drei Raumrichtungen (radial, circumferential und longitudinal). Ein positiver Strain beschreibt dabei eine Ausdehnung, ein negativer Strain eine Verkürzung. Scherbewegungen werden mithilfe der Auswertung von Winkeländerungen beschrieben. Hierbei wird der Winkel zwischen zwei definierten Vektoren im Zeitverlauf untersucht. Bei Scherbewegungen nimmt dieser ab oder zu. [16]

Die Zeitpunkte der Analysen sind variabel. Neben frame-to-frame Untersuchungen, kommen beispielsweise auch End-Systole zu End-Diastole als Zeitmarker in Frage. [16]

Puwanant et al. zeigten in der Echokardiographie signifikante Unterschiede zwischen PH-Patienten und der Kontrollgruppe beim longitudinalen Strain:

- Kontrollgruppe:  $-25.5 \pm 6.1 \%$
- PH-Patienten:  $-15.9 \pm 7.6 \%$  [66]

Die Studie von Jamal et al. konnte die Strain-Analyse als diagnostisches Mittel mit hohem Potenzial zur Untersuchung der Kontraktilität im rechten Ventrikel darstellen. [64] In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass beispielsweise der longitudinale Strain ein



prognostischer Faktor für das Rechtsherzversagen ist und die Mortalität bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie darstellt. Es wurden auch bereits Korrelationen vom longitudinalen Strain mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) oder auch dem BNP festgestellt. [67–69]

### **1.6.5 Conductance-Katheter**

Als Goldstandard zur Messung diverser rechtsventrikulärer Parameter sowie zur Untersuchung der Kontraktilität ( $E_{es}$ ) hat sich der Conductance-Katheter etabliert. Die Erfassung von Live Druck-Volumen-Kurven wird mit dieser Technik möglich. [70, 71]

Die Auswertung ermöglicht Rückschlüsse auf die rechtsventrikuläre Funktion in Bezug auf Vorlast, Nachlast und Kontraktilität. [12, 14]

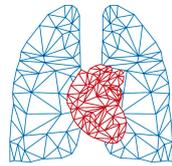
Maughan et al. stellten in ihrer Studie im rechten Ventrikel einen validen Zusammenhang zwischen Druck und Volumen fest. Damit eignet sich dieser Katheter gut zur Erfassung von Parametern zur Beurteilung der rechtventrikulären Funktion. [18]

Es finden, wie bereits im Kapitel *1.3 Anatomie und Physiologie des rechten Ventrikels* vorgestellt, unterschiedliche Methoden zur Bestimmung von  $E_{es}$  Anwendung. Kurz zusammengefasst wird dieses entweder mittels Multi-Beat-Methode unter verschiedenen Vorlast-Bedingungen oder mittels Single-Beat-Methode bestimmt. Bei der Multi-Beat-Methode erfolgt die Vorlastmodulation durch eine Vena-Cava-Okklusion oder ein Valsalva-Manöver. [20, 21, 29, 72, 73]

Die gemessenen und errechneten Parameter erlauben es, eine Aussage über die Kontraktilität und Leistungsfähigkeit des rechten Ventrikels zu treffen. In der akuten Medikamententestung können die erhobenen Daten vor und nach einer Intervention verglichen werden und das intraindividuelle Ansprechen eines Patienten auf ein Medikament evaluiert werden.

## **1.7 Fragestellungen**

Das Hauptziel dieser Arbeit ist die Evaluierung der MRT Strain-Analyse im Vergleich zu Conductance-Katheter-Daten. Die MRT-Untersuchung ist im Gegensatz zum Conductance-Katheter eine non-invasive Untersuchungsmethode, die ein erheblich geringeres Risikoprofil als ein Katheter aufweist. Die Strain-Analyse ist bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie bisher noch nicht umfassend erforscht. Daher untersuche ich in



dieser Doktorarbeit die Aussagekraft der Strain-Analyse für die rechtsventrikuläre Funktion.

Durch die pulmonale Hypertonie kommt es zu Maladaptation. Im Zuge dieser Maladaptation des rechten Ventrikels, die mit zunehmender Fibrose, eingeschränkter diastolische Funktion, eingeschränkter Kontraktilität und einer RV-PA-Entkopplung einhergeht, ist davon auszugehen, dass die Deformationen auf allen Ebenen, entsprechend dem Strain, eingeschränkt sind.

Um dies zu untersuchen, habe ich vier Fragestellungen untersucht.

#### Fragestellung 1:

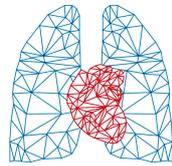
Gehen zunehmende maladaptive Vorgänge im rechten Ventrikel beim Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie mit einer verschlechterten Beweglichkeit des Myokards und damit schlechtere Strain-Werte einher? Um eine Maladaptation darzustellen, wurden folgende Messgrößen gewählt:

- die rechtsventrikuläre Masse als Maß für eine Hypertrophie
- die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) als Maß für die Auswurfsleistung
- das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen zur Körperoberfläche (RV EDV/BSA) als Maß für eine Dilatation
- die Stiffness der Pulmonalarterie als Maß für Maladaptation außerhalb des Ventrikels

#### Fragestellung 2:

Hier wird untersucht, inwieweit die Parameter der diastolischen Funktion mit den Messergebnissen der Strain-Analyse korrelieren. Verschlechtern sich die Strain Parameter bei fortschreitender Erkrankung und Abnahme der diastolischen Funktion des Herzens? Um die diastolische Funktion darzustellen, wurden folgende Messgrößen gewählt:

- die Relaxationsgeschwindigkeitskonstante ( $\tau$ )
- die arterielle Elastance ( $E_a$ ) als Maß für die Nachlast
- die enddiastolische Elastance ( $E_{cd}$ ) als Maß für die diastolische Stiffness



### Fragestellung 3:

Korreliert die Strain-Analyse mit der systolischen Funktion beziehungsweise der Kontraktilität, dargestellt durch die endsystolische Elastance ( $E_{es}$ )?

### Fragestellung 4:

Zuletzt wird die Strain-Analyse in Verbindung mit dem RV-PA-Coupling, dargestellt durch  $E_{es}/E_a$  untersucht. Liegt bei einer Entkopplung des Ventrikels eine schlechtere Beweglichkeit dessen vor und gehen dabei eingeschränkte Strainwerte mit einher?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendaten**

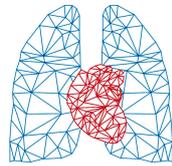
Die Right Heart 1 Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03403868) ist eine prospektive klinische Studie. In die Auswertung wurden Patienten im Zeitraum von Januar 2016 bis April 2018 für die Strain Analyse eingeschlossen. Die Studie entspricht den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und wurde von der Gießener Ethikkommission freigegeben (AZ.: 118/15). Dabei wurden Patienten mit pulmonaler Hypertonie vor allem pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) und chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH), entsprechend den aktuellen Guidelines [74], untersucht. Diese erhielten PH-spezifische Therapien nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft und dem medizinischen Standard sowie entsprechend ihrer persönlichen Situation. Sie wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt, erhielten schriftliche Informationen und wurden im Giessen Pulmonary Hypertension Registry aufgenommen. [75] Durchführung und Auswertung der Messungen erfolgte durch ein multidisziplinäres Team im Bereich der Inneren Medizin (vor allem aus der Pneumologie) und der Radiologie.

Die Untersuchungen der Patienten wurden nach dem folgenden Ablauf durchgeführt:

Tag 1:	Kardio-MRT inklusive Strain-Analyse
Tag 2 oder 3:	Messung mittels Swan-Ganz-Katheter und Conductance-Katheter

### **2.2 Verfahren**

#### **2.2.1 Kardio-MRT und Strain-Analyse**



Das Kardio-MRT erfolgte jeweils einen Tag vor der Katheter-Messung. Dabei wurde folgendes Gerät verwendet:

- 1.5 Tesla MAGNETOM Avanto, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland (gradient strength und slew rate: SQ-engine 45mT/m @ 200 T/m/s, six-element phased array cardiac coil)

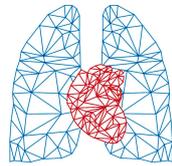
Folgende Aufnahmen wurden erhoben:

- Übersichtsaufnahmen (axial, coronal, sagittal)
- Balanzierte SSFP (steady state free precession) Cine Sequenzen
  - o 2-Kammerblick
  - o 3-Kammerblick
  - o 4-Kammerblick
  - o Short axis (kurze Achse)
  - o Transaxial
- T2-Mapping (blackblood T2 turbo spin-echo)
- T1-Mapping (modified look locker inversion recovery; MOLLI; in-line motion correction mittels Siemens postprocessing workstation; Aufnahmen in kurzer Achse: basal, midventricular und apikal)
  - o Vor Kontrastmittelgabe
  - o 12 Minuten nach Kontrastmittelgabe (T1 gradient echo mit inversion recovery; Frage nach: Late gadolinium enhancement (LGE), Wirkstoff: Gadoteridol, BOPTA, BRACCO Imaging, Milan, Italien; Dosis: 0,15 mmol/kg Körpergewicht)

Das T1- und T2-Mapping erfolgte nicht nur global, sondern zudem am oberen und unteren Insertionspunkt des rechten Ventrikels an den linken Ventrikel (RVIP), am Septum und an der lateralen rechts- sowie linksventrikulären Wand.

Die SSFP-Messungen erfolgten unter angehaltener Luft. Folgende Standards wurden angewendet:

- Slice thickness: 8mm
- Field of view: 300 x 400 mm
- Matrix: 256 x 154
- Zeitliche Auflösung (temporal resolution, TR): 59,62 ms



- Echozeit (TE): 1,15 ms

Beim Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) waren es folgende Standards:

- Slice thickness: 8 mm
- Field of view: 293 x 360 mm
- Matrix: 256 x 156
- Zeitliche Auflösung (temporal resolution, TR): 843,2 ms
- Echo time (TE): 3,19 ms

Die Bilder wurden auf Artefakte (beispielsweise bedingt durch Bewegung während der Atmung und Diaphragma- oder Herzmuskelkontraktion) und auf Qualität geprüft.

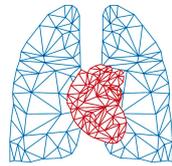
Die Ausmessung der Bilddaten erfolgte mittels:

- Cvi42 software package mit feature/tissue tracking, Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada

Die rechtsventrikulären Volumendaten wurden aus den cine Aufnahmen der kurzen Achse und den transaxialen cine Aufnahmen bestimmt. Dabei wurden das endsystolische Bild (Bild mit der am visuell kleinsten Querschnittsfläche) und das diastolische Bild (kurz auf die R-Zacke folgendes Bild) ausgemessen. Dies erfolgte unter Markierung der rechtsventrikulären Wand sowohl endokardial als auch epikardial. Die Markierung verlief semiautomatisch. Das Programm erfasste grobe Wandkonturen, welche manuell präzisiert wurden. Dabei wurden die Papillarmuskeln und die Trabekel ausgespart. Die Volumenbestimmung im Ventrikel erfolgte mittels der Simpsonschen Methode. Die Ejektionsfraktion ergab sich aus dem Quotienten vom Schlagvolumen (Differenz aus enddiastolischem Volumen (EDP) und endsystolischem Volumen (ESP)) zum enddiastolischen Volumen:

$$EF = \frac{EDV-ESV}{EDV}$$

Die Strain-Analyse erfolgte an den cine Aufnahmen der kurzen Achse (short axis; acht bis zehn Schnitte, je nach Patient und Herzgröße) und jeweils am 2-, 3- und 4-Kammerblick (Aufnahmen der langen Achse, long axis). Dabei wurde die feature/tissue tracking Funktion der Software genutzt. Zur Auswertung wurden der maximale radiale, der maximale circumferentiale und der maximale longitudinale Strain in Prozent genutzt.



Die Stiffness (Index  $\beta$ ) ergab sich wie bereits in der Einleitung beschrieben folgendermaßen:

$$\text{Stiffness} = \frac{\text{Ln}\left(\frac{\text{sPAP}}{\text{dPAP}}\right)}{\frac{\text{maximale Fläche} - \text{minimale Fläche}}{\text{minimale Fläche}}}$$

Dabei entspricht die angegebene Fläche, je der Fläche der pulmonalen Arterie. [42]

Die Auswertung der Messungen erfolgte durch zwei Forscher im Konsens.

### **2.2.2 Rechtsherzkatheter**

Die Katheteruntersuchung mittels Swan-Ganz-Katheter erfolgte unmittelbar vor der Untersuchung mit dem Conductance Katheter. Eine 8 French (F) Einführschleuse wurde unter örtlicher Betäubung (in der Regel Lidocain) mittels Seldinger-Technik in die Vena jugularis interna eingeführt. Über diese Schleuse wurde sowohl der Swan-Ganz-Katheter als auch im Anschluss der Conductance-Katheter geschoben. Der Swan-Ganz-Katheter wurde über das rechte Atrium und den rechten Ventrikel in eine pulmonale Arterie geführt.

Während der Messung mittels Swan-Ganz-Katheter wurde fortlaufend der pulmonale Druck gemessen:

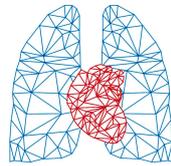
- systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP)
- diastolischer pulmonalarterieller Druck (dPAP)
- pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP)

Es erfolgten zwei bis fünf Einzelmessungen in Ruhe. Dabei wurden der Wedge-Druck und der cardiac output (mittels Thermodilution) erfasst. Der PVR ließ sich anschließend mit der in der Einleitung bereits beschriebenen Formel  $\text{PVR} = (\text{mPAP} - \text{PAWP}) / \text{CO}$  berechnen. [74]

### **2.2.3 Conductance-Katheter**

Nachdem der Swan-Ganz-Katheter aus der 8 F Schleuse entfernt wurde, konnte über eben diese Schleuse ein 4 F Conductance-Katheter eingeführt werden:

- Conductance-Katheter: CA-Nr. 41063, CD Leycom, Zoetermeer, Niederlande



Die Spitze des Katheters, den sogenannten ‚pigtail‘, wurde im Apex des rechten Ventrikels positioniert. Die korrekte Positionierung wurde mittels transthorakaler Echokardiographie überprüft und gegebenenfalls korrigiert.

Die Informationen aus dem Katheter verarbeitete ein sogenannter ‚intracardiac analyzer‘:

- Intracardiac analyzer: INCA®, CD Leycom, Zoetermeer, Niederlande

Der Katheter hat fortlaufend Druck und Volumen im rechten Ventrikel gemessen. Daraus entstanden zeitgleich Druck-Volumen-Kurven. Die Messungen wurden in mehreren Einzelaufnahmen gespeichert. Bei der Basismessung (base) blieb der Patient für einige Sekunden in expiratorischer Stellung und es erfolgte die Aufnahme von 10 bis 15 Herzschlägen in Ruhe.

Die Katheter-Daten wurden mit den Volumendaten aus dem Kardio-MRT geeicht.

Aus den ermittelten Daten erfolgte die Bestimmung der Elastance-Parameter:

- $E_{es}$  (Single-Beat-Methode) [29]
- $E_a = ESP/SV$  (ESP: endsystolischer Druck; SV: Schlagvolumen). [29]
- $E_{es}/E_a$  (rechtsventrikuläres-arterielles (RV-PA-)Coupling) [20]

Die enddiastolische Elastance ( $E_{ed}$ ) wurde mithilfe des Elastance Koeffizienten  $\beta$  mit dem Programm MATLAB (MathWorks, Natick, Massachusetts) bestimmt. Dabei wurde am diastolischen Abschnitt eines einzelnen PV loops eine exponentielle Kurve ( $P = \alpha(e^{\beta V} - 1)$ ) abgeschätzt. Dazu wurden drei Punkte verwendet (origin (0,0), Beginn der diastolischen Kurve und das Ende der diastolischen Kurve).  $E_{ed}$  ergab sich aus folgendem Verhältnis:  $dP/dV = \alpha\beta x e^{\beta x EDV}$ . [22, 23, 41]

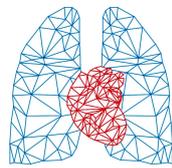
## 2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels:

- SPSS, Version 23.0, IBM, Armonk NY, USA
- R, Version 3.4.3, The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich

Unterschiede in den Patientengruppen (between-group differences) wurden getestet mittels:

- (Student's) t-Test
- Mann-Whitney-U-Test



- Pearson Chi-Quadrat-Test

Um Korrelationen zwischen dem Strain und den hämodynamischen Parametern und anderen Daten (z.B. MRT-Daten) zu analysieren, wurden des Weiteren der Korrelationskoeffizient (Pearson-Korrelation) und der Rangkorrelationskoeffizient (Spearman's Rho) erhoben.

Mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test wurde ermittelt, ob Messwerte eine Gauß-/Normal-Verteilung aufwiesen.

Die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) und der Youden-Index wurden genutzt, um Testtrennwerte (Cut-offs) für  $E_{es}/E_a$ ,  $E_a$  und  $E_{ed}$  festzulegen. Sie ergaben sich aus einer vorangegangenen Studie unserer Forschungsgruppe. [76] Diese Parameter sollen rechtsventrikuläre maladaptive Vorgänge aufzeigen. Diese Vorgänge sind durch folgende Parameter definiert worden:

- Median des enddiastolischen Volumens (EDV) normalisiert zur Körperoberfläche (BSA) mit und ohne Anpassung von Normwerten für Geschlecht und Alter [77]
- Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) <35% [54, 55]
- Schlagvolumen (SV) / endsystolisches Volumen (ESV) <0,54 [78]

Die Testtrennwerte aus den Conductance-Daten sind wie folgt definiert worden:

- $E_{es}/E_a$  bei 0,805
- $E_a$  bei 0,66
- $E_{ed}$  bei 0,124

Außerdem wurde die ROC-Kurve zur Suche nach relevanten Parametern, die am sensibelsten und spezifischsten eine rechtsventrikuläre Entkopplung detektieren, angewendet. Als Referenzparameter, welche Entkopplung und diastolische Stiffness darstellen sollen, wurden die Cut-offs von  $E_{es}/E_a$ ,  $E_a$  und  $E_{ed}$  genutzt.

Das RV enddiastolische Volumen (normalisiert zur Körperoberfläche; RV EDV/BSA) wurde in drei Gruppen eingeteilt. Patienten in der Gruppe Tertial 1 wurden als Referenzgruppe für einen nicht-dilatierten Zustand des Ventrikels definiert. Die Ventrikel der Patienten aus Tertial 2 und 3 wurden als dilatiert angenommen. Dabei sind Patienten in Tertial 3 höhergradig dilatiert als Patienten aus Tertial 2. Damit soll erfasst werden, welcher Strain-Parameter sich bei rechtsventrikulärer Dilatation am meisten



verschlechtert. Der RV Strain bei diesen Patienten wurde anschließend als Prozent zum Median des Strains aus der Referenzgruppe angegeben.

Zur Untersuchung von Korrelationen wurden folgende zwei statistische Analysetechniken angewendet:

- Logistische Regression
- Lineare Regression

Dabei wurde für alle Analysen ein  $P < 0,05$  als statistisch relevant bewertet.

### 3. Ergebnisse

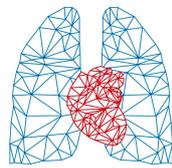
#### 3.1 Patientenkollektiv

Für die Strain-Analyse wurden 38 Patienten ausgewertet. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug  $54 \pm 26,1$  Jahre. Es gab mehr weibliche Teilnehmer (weiblich:männlich, n:n, 21:17). Ein Großteil der Patienten hatte eine idiopathische pulmonale Hypertonie. Über die Hälfte der Patienten erhielten bereits zwei oder mehrere spezifische Medikamente gegen die pulmonale Hypertonie. Eine Übersicht über die Diagnosen und Therapien sind in *Tabelle 2* zu finden.

Tabelle 2: Übersicht der Diagnosen und Therapien [1]

		Einheit	Gesamt (n=38)
Diagnosen	IPAH	n (%)	25 (65,8)
	CTEPH	n (%)	6 (15,8)
	PH assoziiert mit HIV	n (%)	1 (2,6)
	PH assoziiert mit portaler Hypertension	n (%)	2 (5,3)
	PH assoziiert mit Kollagenosen	n (%)	3 (7,9)
	PH assoziiert mit angeborenen Herzerkrankungen	n (%)	1 (2,6)
Therapie	Duale Therapie	n (%)	12 (31,6)
	Triple Therapie	n (%)	9 (23,7)

Abkürzungen: IPAH: Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie, CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH: pulmonale Hypertonie, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

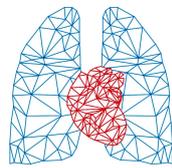


### 3.2 Übersicht aus MRT, Rechtsherz- und Conductance-Katheter

Eine Übersicht über die Rechtsherzkatheter-Daten, die Conductance-Daten und die allgemeinen MRT-Daten sind in *Tabelle 3* abgebildet. Ob Patienten einen hypertrophierten oder dilatierten rechten Ventrikel haben, wurde an der Masse und einem hohen enddiastolischen Volumen definiert.

Tabelle 3: Allgemeine Daten vom MRT, Rechtsherz- und Conductance-Katheter [1]

		Patienten (n)	Einheit	Daten
Rechtsherzkatheter	mPAP	38	mmHG	41,5 [34,0 - 50,3]
	PAWP	38	mmHG	8,5 ± 3,3
	CO	38	l/min	5,0 ± 1,4
	PVR	38	dyne×s/cm <sup>5</sup>	558,7 ± 281,8
	RAP	38	mmHG	7,0 [5,0 - 9,0]
Conductance-Katheter	ESP	38	mmHg	63,3 ± 24,4
	EDP	38	mmHg	6,5 [3,0 – 11,0]
	Tau	38	ms	36,0 [28,0 – 44,0]
	E <sub>cs</sub>	38	mmHg/ml	0,6 ± 0,37
	E <sub>a</sub>	38	mmHg/ml	0,81 ± 0,46
	E <sub>cs</sub> /E <sub>a</sub>	38	keine	0,83 ± 0,51
	E <sub>ed</sub>	33	mmHg/ml	0,124 [0,047 – 0,262]
Allgemeine rechtsventrikuläre MRT-Daten	EF	38	%	38,7 ± 12,3
	RV M/V	38	g/ml	0,33 [0,25 – 0,44]
	RV SV/ESV	38	keine	0,76 ± 0,45
	RV ESV/BSA	38	ml/m <sup>2</sup>	61,4 [44,7 – 94,8]
	RV EDV/BSA	38	ml/m <sup>2</sup>	111,6 ± 38,8
	RV mass systolic/BSA	38	g/m <sup>2</sup>	35,2 ± 13,3
	RV mass diastolic/BSA	38	g/m <sup>2</sup>	33,8 [27,1 – 47,5]



	Stiffness	32	keine	4,6 [3,1 – 6,5]
	Index $\beta$			

Abkürzungen: mPAP: pulmonalarterieller Mitteldruck, PAWP: pulmonalarterieller Wedge-Druck, CO: cardiac output, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, RAP: rechter Vorhofdruck, ESP: endsystolischer Druck, EDP: enddiastolischer Druck,  $E_{es}$ : endsystolische Elastance,  $E_a$ : arterielle Elastance,  $E_{ed}$ : enddiastolische Elastance, EF: Ejektionsfraktion, MRT: Magnetresonanztomografie, RV: rechtsventrikulär, M: Masse, V: Volumen, SV: Schlagvolumen, ESV: endsystolisches Volumen, BSA: Körperoberfläche, EDV: enddiastolisches Volumen; Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung oder Median und [Interquartilsabstand]

### 3.3 Spezifische Auswertung

#### 3.3.1 Globaler Strain

Aus den Aufnahmen der kurzen Achse ergaben sich ein radialer und ein circumferentialer Strain, für die Aufnahmen der langen Achse ein longitudinaler und ebenso ein radialer Strain. Die Durchschnittsprozentwerte plus Standardabweichung beziehungsweise Interquartilsabstand für den rechten Ventrikel sind wie folgt:

- Kurze Achse
  - Radialer Strain:  $15,6 \pm 6,2$  %
  - Circumferentialer Strain:  $-9,8 \pm 3,5$  %
- Lange Achse
  - Radialer Strain:  $28,9$  [17,4 – 46,6] %
  - Longitudinaler Strain:  $-18,0 \pm 7,0$  %

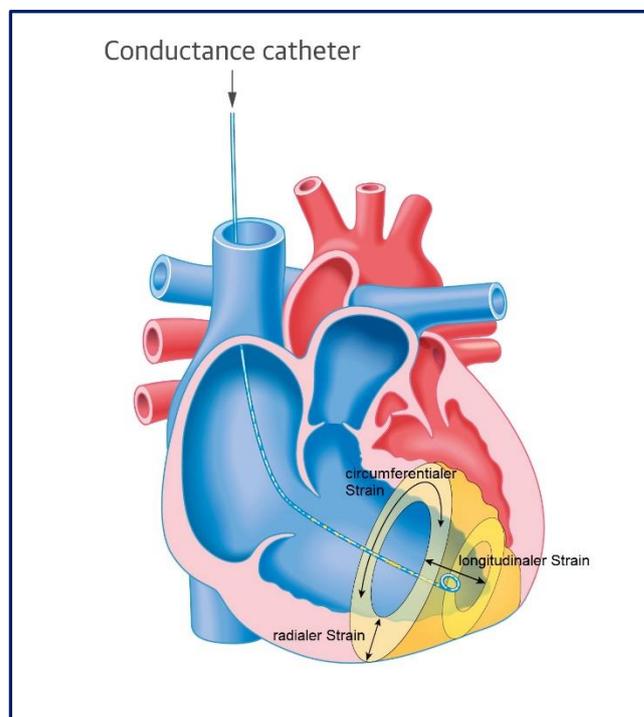
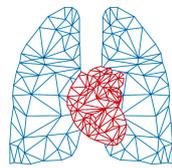


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Strainmessungen [1]



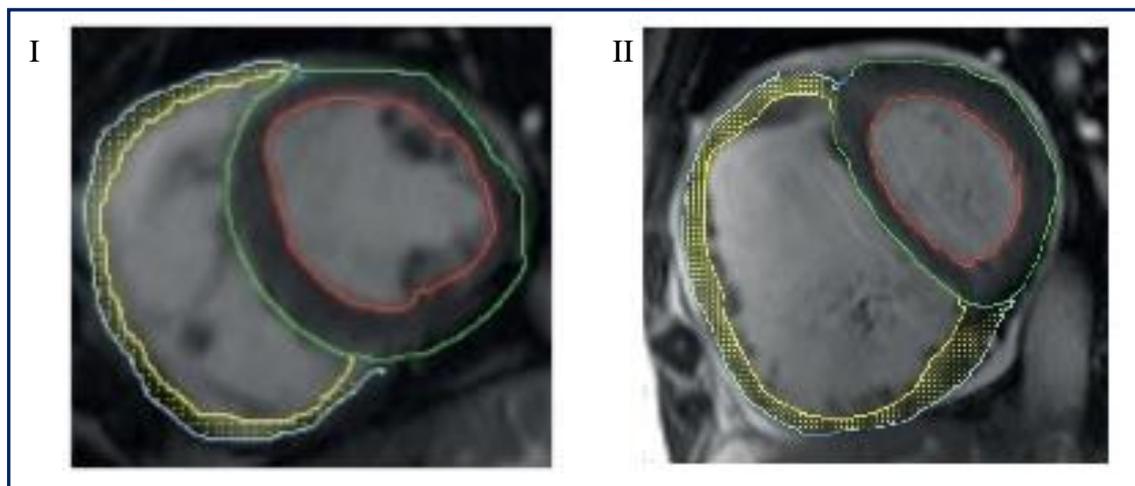
Die Werte spiegeln den Vektor während der Systole wider. In *Abbildung 2* sind die jeweiligen Strainmessungen schematisch dargestellt. Der longitudinale Strain wird negativ bei einer systolischen Längenverkürzung. Der circumferentiale Strain wird negativ bei einer Abnahme des Innenradius des Ventrikels und der radiale Strain wird positiv bei einer Dickenzunahme des Myokards.

### 3.3.2 Strain und RV-Maladaptation

In diesem Kapitel werden zunächst zwei Beispielpatienten, der eine mit normal konfigurierterem Ventrikel und der andere mit adaptiv verändertem Ventrikel exemplarisch vorgestellt. Daraufhin werden Parameter für Maladaptationen des rechten Ventrikels mit dem Strain korreliert. Zuletzt wird die Assoziation zwischen der Stiffness der Pulmonalarterie, als Maß für eine extraventrikuläre Maladaptation, mit dem Strain beleuchtet.

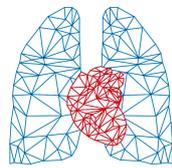
#### 3.3.2.1 Beispielpatienten

Zunächst werden die MRT-Bilder, PV loops und Strainmessungen von zwei Beispielpatienten vorgestellt. Der Patient I weist ein gutes RV-PA-Coupling auf und zeigt im MRT einen normal konfigurierten Ventrikel. Der Patient II hat einen entkoppelten und deutlich dilatierten Ventrikel.

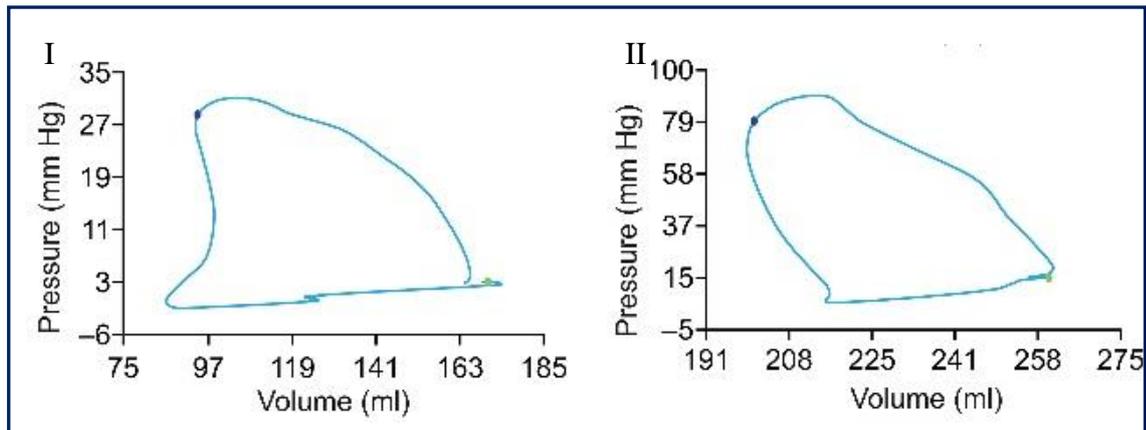


*Abbildung 3: MRT-Bilder der Strain-Analyse zweier Beispielpatienten  
Patient I (kompensiert) und Patient II (dilatiert); gelb: Endokard des rechten Ventrikels, hellblau: Epikard des rechten Ventrikels, rot: Endokard des linken Ventrikels, grün: Epikard des linken Ventrikels*

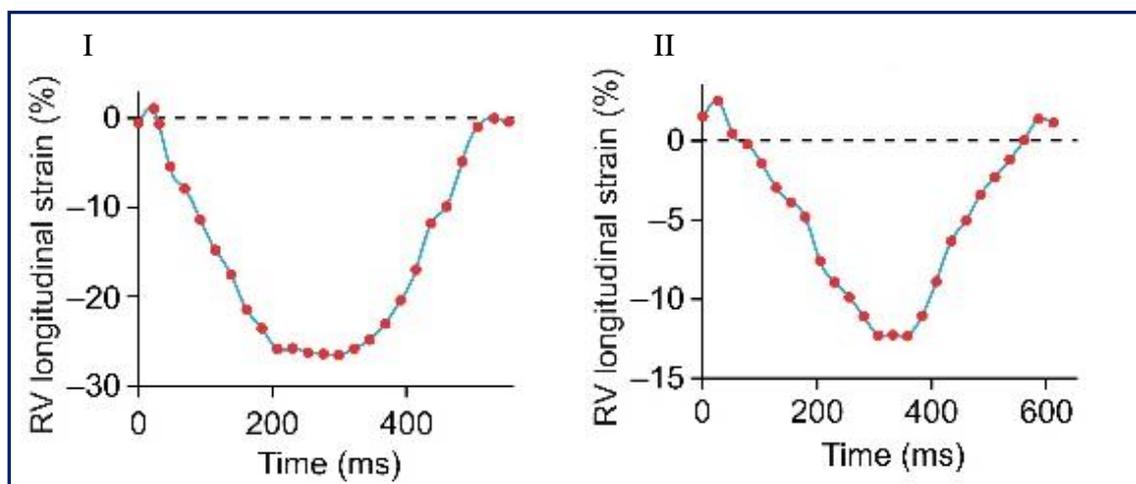
In *Abbildung 3* sind die Ventrikel der zwei Beispielpatienten abgebildet. Der Ventrikel von Patient I ist kompensiert und gekoppelt/gecouplet (normale  $E_{es}/E_a$ ,  $E_a$  und  $E_{ed}$ ). Patient II hat einen deutlich dilatierten rechten Ventrikel (gelbe und hellblaue Markierung) und ist nicht gekoppelt (abnorme  $E_{es}/E_a$ ,  $E_a$  und  $E_{ed}$ ). Beide Ventrikel sind



einer chronischen Druckbelastung ausgesetzt. In *Abbildung 4* ist jeweils ein PV loop abgebildet.



*Abbildung 4: PV loops zweier Beispielpatienten  
Patient I (kompensiert) und Patient II (dilatiert)*



*Abbildung 5: Longitudinaler Strain zweier Beispielpatienten  
Patient I (kompensiert) und Patient II (dilatiert)*

In *Abbildung 5* ist der longitudinale prozentuale Strain im Verhältnis zur Zeit dargestellt. Es ist ein Herzschlag abgebildet. Die Kurvenmorphologie von Patient I ist breitbasig und zeigt einen größeren negativen Ausschlag als bei Patient II. Die Ventrikelwand des kompensierten Patienten bewegt sich deutlich mehr, die Bewegung ist über die Zeit gleichmäßiger und das Maximum wird schneller erreicht. Der longitudinale Strain ist spitzgipflig, also bleibt der maximale Ausschlag wesentlich kürzer erhalten.

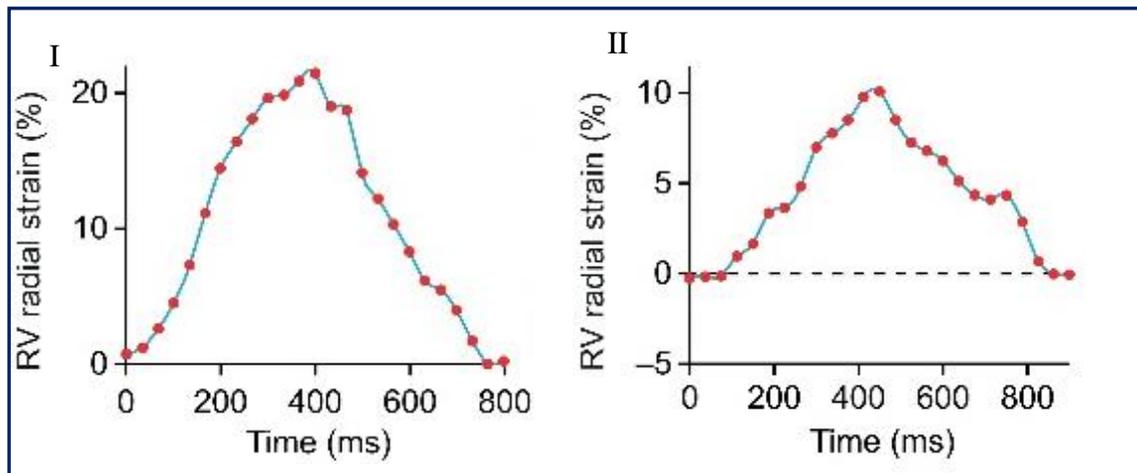
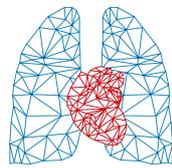


Abbildung 6: Radialer Strain zweier Beispielpatienten  
Patient I (kompensiert) und Patient II (dilatiert)

In *Abbildung 6* ist der radiale Strain der beiden Beispielpatienten im Verhältnis zur Zeit abgebildet. Der Anstieg des kompensierten Patienten (I) ist gleichmäßig, während bei Patient II die positive und negative Steigung stufig und ungleichmäßig wirkt. Der Strain des gekoppelten Patienten I ist annähernd doppelt so groß, wie der von Patient II, also kommt es zu einer größeren radialen Bewegung bei Patient I.

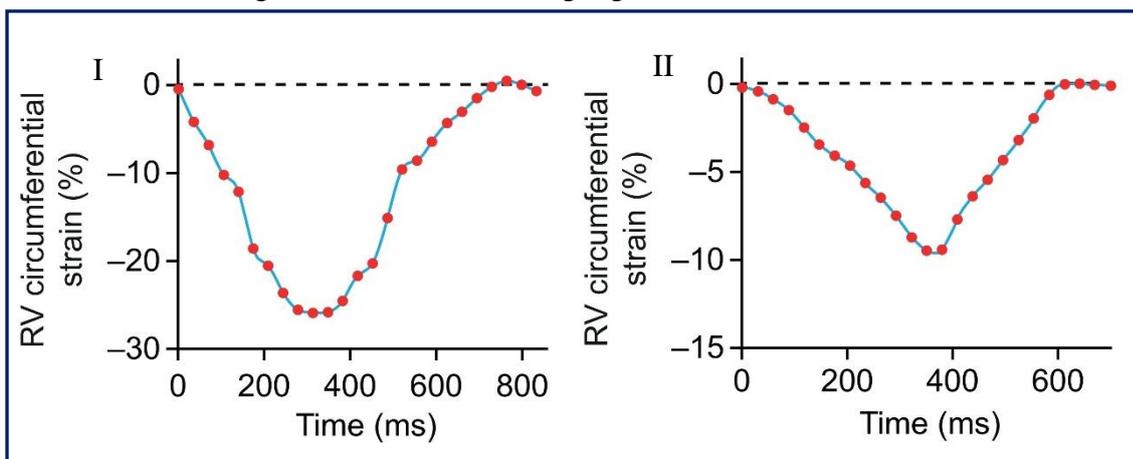
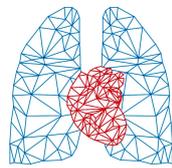


Abbildung 7: Circumferentialer Strain zweier Beispielpatienten  
Patient I (kompensiert) und Patient II (dilatiert)

In *Abbildung 7* ist der circumferentielle Strain eines Herzschlages dargestellt. Ähnlich wie beim longitudinalen Strain ist bei Patient I die Kurve breitbasiger, hält länger den maximalen Strain, erreicht das Maximum früher und zeigt einen größeren negativen Ausschlag als bei Patient II. Die Kurve vom dilatierten Patienten (II) ist nach rechts verschoben und hat eine trianguläre Form.

### 3.3.2.2 Rechtsventrikuläre Masse und Strain

Der erste untersuchte Parameter zum Vergleich maladaptiver Veränderungen mit dem Strain ist die rechtsventrikuläre Masse als Maß für eine Hypertrophie. In *Abbildung 8* ist



der globale longitudinale Strain aus der langen Achse zur diastolischen rechtsventrikulären Masse normalisiert zur Körperoberfläche aufgetragen. Hier liegt eine signifikante positive Korrelation ( $P = 0,016$ ) vor. Dabei zeigte sich, dass eine hohe RV Masse mit einem eingeschränkten longitudinalen Strain einherging. Je größer die RV Masse war, also desto hypertrophierter der Ventrikel, desto geringer war die longitudinale Bewegung.

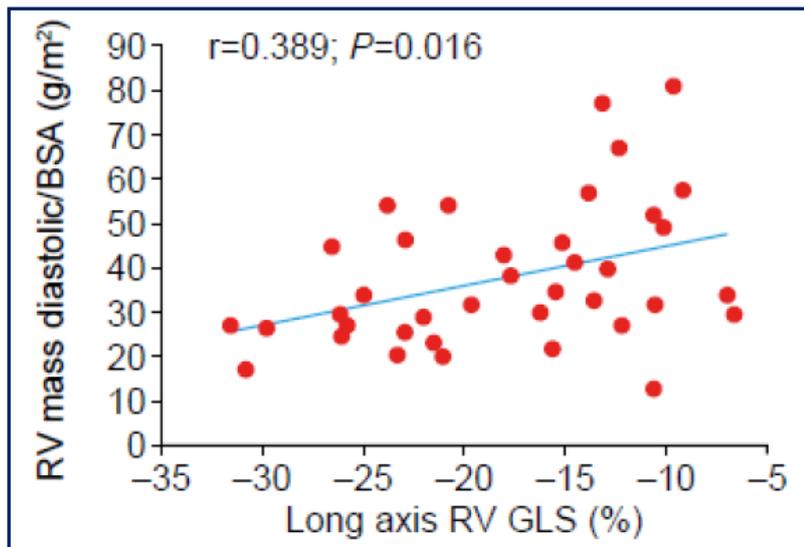


Abbildung 8: Strain zu RV Masse [1]  
Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, BSA: Körperoberfläche, GLS: globaler longitudinaler Strain

### 3.3.2.3 Rechtsventrikuläre EF und Strain

Der nächste Parameter für eine Maladaptation ist die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, als Maß für die Auswurfsleistung des Ventrikels. In *Abbildung 9* ist der globale longitudinale Strain zur rechtsventrikulären Ejektionsfraktion abgebildet. Es liegt eine signifikante negative Korrelation ( $P < 0,001$ ) vor. Daraus folgte, je geringer die Ejektionsfraktion war, desto geringer war der negative Ausschlag beim longitudinalen Strain, also die Längenverkürzung des Ventrikels.

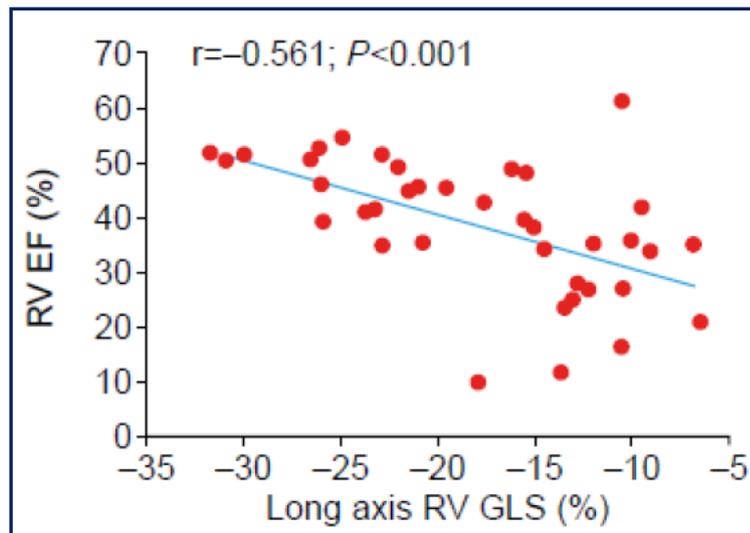
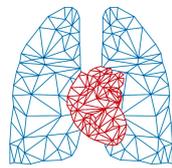


Abbildung 9: Strain zu RV EF [1]

Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, EF: Ejektionsfraktion; GLS: globaler longitudinaler Strain

### 3.3.2.4 Rechtsventrikuläre EDV/BSA und Strain

Wie im Kapitel 2.3 *Statistische Auswertung* beschrieben, ist die Dilatation des rechten Ventrikels, definiert durch RV EDV/BSA, ein weiterer Parameter für eine ventrikuläre Maladaptation. Der Peak-Strain, also der Höchstwert der Strainrichtungsmessungen, korreliert mit der rechtsventrikulären Dilatation definiert durch den Quotienten aus enddiastolischen Volumen (EDV) und der Körperoberfläche (BSA). In *Abbildung 10* ist der globale radiale Strain aus der Aufnahme der kurzen Achse zu RV EDV/BSA aufgetragen. Es zeigt sich eine signifikante negative Korrelation ( $P = 0,001$ ) zwischen den beiden Parametern. Folgendes Ergebnis war festzuhalten: Je größer das zur Körperoberfläche normalisierte enddiastolische Volumen war, also je dilatierter der Ventrikel, desto geringer war der Strain des Patienten. Der radiale Strain, also die Dickenzunahme des Myokards, ist bei dilatiertem Ventrikel signifikant geringer.

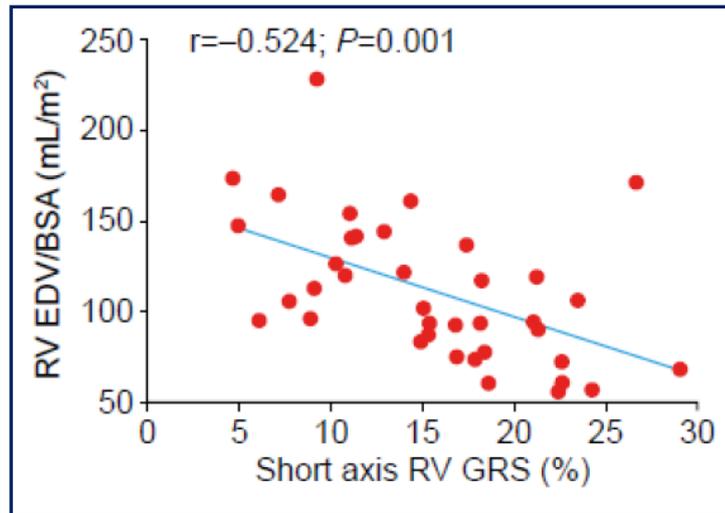
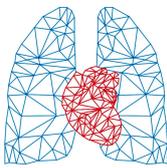


Abbildung 10: Strain zu RV EDV/BSA [1]  
 Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, EDV: enddiastolisches Volumen,  
 BSA: Körperoberfläche, GRS: globaler radialer Strain

Zur schematischen Einteilung der dilatativen Zustände der Patienten wurden die Daten in drei Tertiale geteilt (Tertial 1: nicht dilatiert, Tertial 2: dilatiert, Tertial 3: ausgeprägte Dilatation):

- Tertial 1:  $< 92,9 \text{ ml/m}^2$
- Tertial 2:  $92,9 \text{ bis } 121,7 \text{ ml/m}^2$
- Tertial 3:  $\geq 121,7 \text{ ml/m}^2$

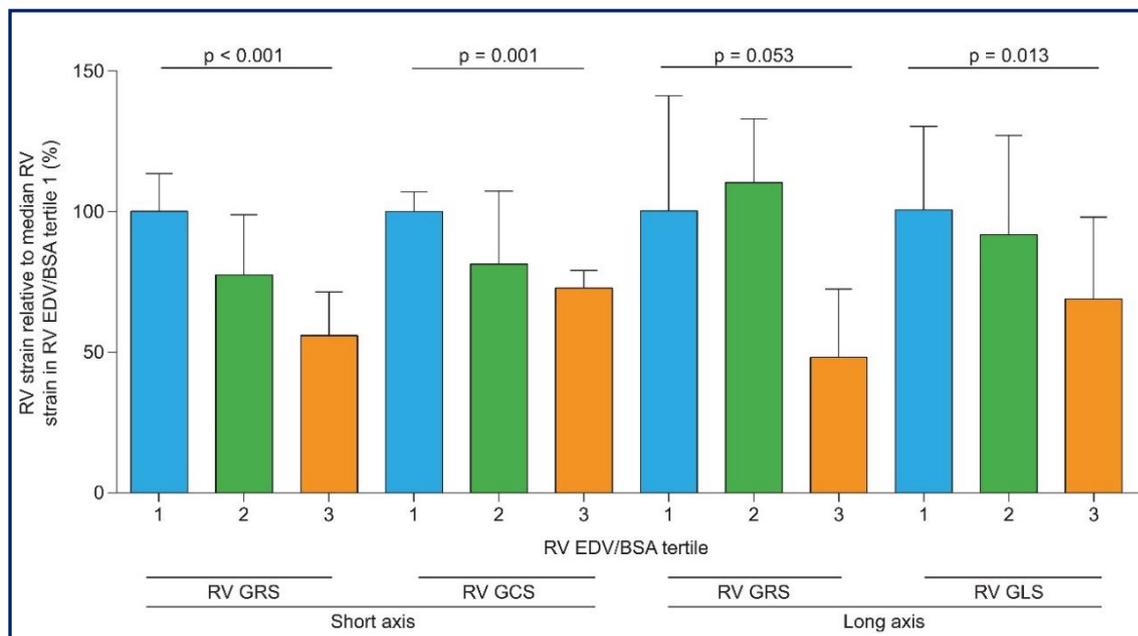
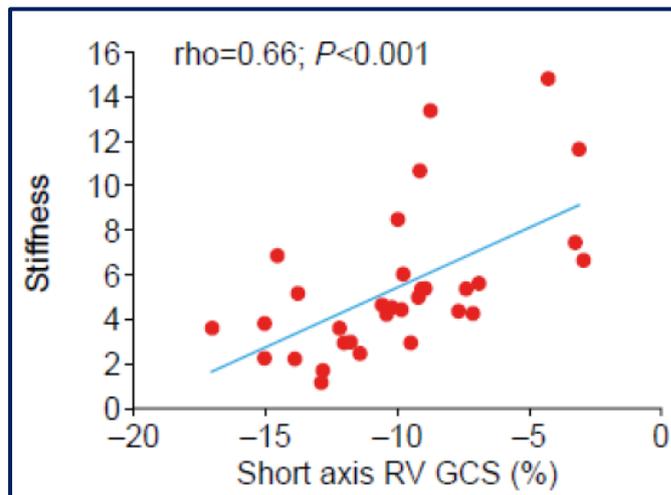


Abbildung 11: Strain in den Tertialen, definiert nach dem Ausmaß der Dilatation  
 Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, EDV: enddiastolisches Volumen, BSA: Körperoberfläche, GRS: globaler radialer Strain, GCS: globaler circumferentialer Strain, GLS: globaler longitudinaler Strain



In *Abbildung 11* sind die Strain-Werte für die Aufnahmen der kurzen und der langen Achsen zum Median des Strains von Tertial 1, für jedes der Tertiale abgebildet. Dementsprechend liegt der Wert im Tertial 1 bei 100%. Sowohl der longitudinale, der radiale als auch der circumferentielle Strain in beiden Achsen-Aufnahmen zeigen einen Abfall im dilatierten dritten Tertial, verglichen mit dem nicht dilatierten ersten Tertial. Dabei zeigte der radiale Strain vor allem in den Aufnahmen der langen Achse mit einer Reduktion von über 50% die deutlichste Absenkung von Tertial 1 gegenüber Tertial 3. Signifikant waren die Unterschiede in der kurzen Achse beim radialen ( $P < 0,001$ ) und circumferentialen ( $P = 0,001$ ) Strain, sowie in der langen Achse beim longitudinale Strain ( $P = 0,013$ ). Es ergaben sich besonders eingeschränkte radiale Strains je dilatierter der Ventrikel war.

### 3.3.2.5 Stiffness der Pulmonalarterie und Strain

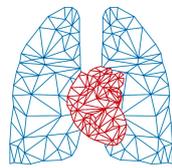


*Abbildung 12: Korrelation der Stiffness mit dem longitudinalen Strain [1]  
Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, GCS: globaler circumferentieller Strain*

Auch außerhalb des Ventrikels kommt es zu maladaptiven Vorgängen, so auch in der Pulmonalarterie. In *Abbildung 12* ist eine signifikante lineare Korrelation ( $P < 0,001$ ) zwischen der Stiffness der Pulmonalarterie und dem circumferentialen Strain abgebildet. Daraus folgt, je geringer die Stiffness, desto höher der negative Peak-Strain, also die Beweglichkeit des Ventrikels.

### 3.3.3 Strain und die diastolische Funktion

In diesem Kapitel wird der Strain im Zusammenhang mit der diastolischen Funktion untersucht. Als Parameter werden die Relaxationsgeschwindigkeitskonstante (Tau), die arterielle Elastance ( $E_a$ ) als Maß für die Nachlast und die enddiastolische Elastance ( $E_{ed}$ ) als Maß für die diastolische Stiffness betrachtet. In den Daten zeigte sich ein alternativer



Parameter für die diastolische Stiffness. Dieser wird im letzten Unterkapitel dieses Abschnitts erläutert.

### 3.3.3.1 Tau und Strain

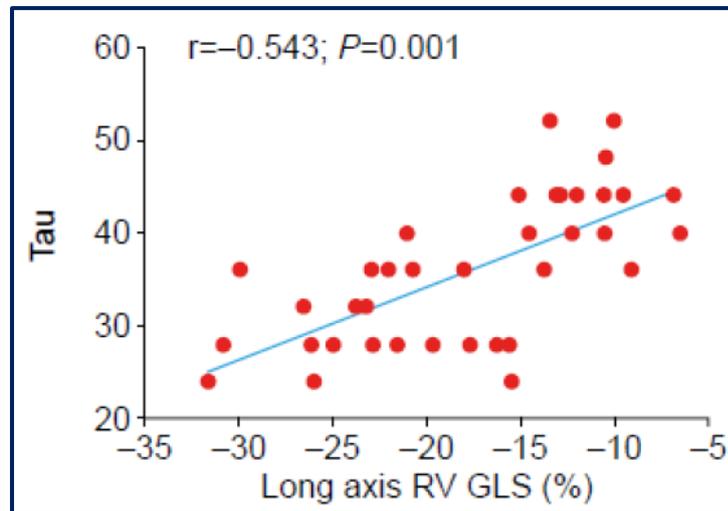


Abbildung 13: Korrelation von Tau mit dem longitudinalen Strain [1]  
Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, GLS: globaler longitudinaler Strain

Die Relaxationskonstante Tau wird als Parameter der diastolischen Funktion in Bezug auf den Strain untersucht. In *Abbildung 13* ist die positive Korrelation von Tau zum globalen longitudinalen Strain (*Abbildung 13 B*;  $P=0,001$ ) dargestellt. Daraus folgt, ein eingeschränkter longitudinaler Strain geht mit erhöhten Tau-Werten einher.

### 3.3.3.2 $E_a$ und Strain

Die diastolische Funktion wird auch durch die Nachlast und damit durch  $E_a$  mitdefiniert. Daher wird hier dieser Parameter mit dem Strain korreliert. In *Abbildung 14 A bis D* sind die Durchschnittswerte mit Standardabweichungen beziehungsweise Mediane mit Interquartilsabständen bei einem Cut-off für  $E_a$  von 0,66 dargestellt. Es zeigen sich bei allen vier Strain-Richtungen, dass in der Patientengruppe mit einer Nachlast oberhalb dem Cut-off ( $E_a < 0,66$ ) eine eingeschränkte Beweglichkeit vorliegt. Beim radialen Strain der kurzen Achse (*A*) und beim longitudinalen Strain der langen Achse (*D*) zeigten sich im t-Test signifikante Unterschiede (*A*:  $P=0,0249$ ; *D*:  $P=0,0086$ ). Beim radialen Strain der langen Achse zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $P = 0,0148$ ). Dementsprechend korreliert die Nachlast mit der Beweglichkeit des Ventrikels.

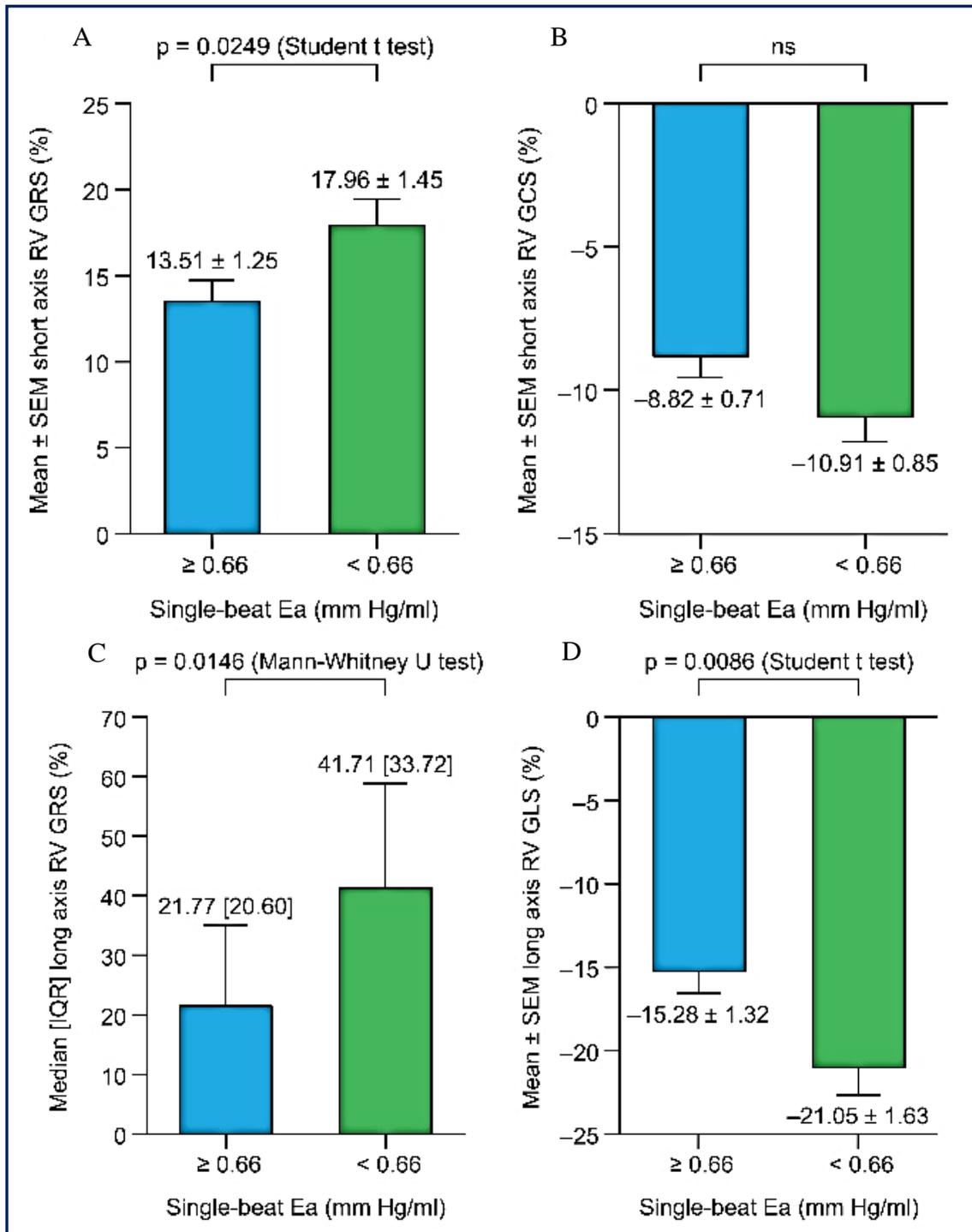
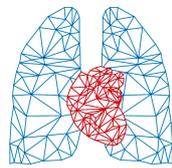
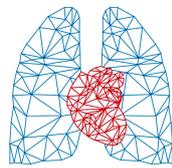


Abbildung 14: Strainparameter nach dem Cut-off von  $E_a$   
 Der  $E_a$ -Cut-off korreliert mit short axis radialen (A) und circumferentialen (B) Strain, sowie mit long axis radialen (C) und longitudinalen (D) Strain; Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, EDV: enddiastolisches Volumen, BSA: Körperoberfläche, GRS: globaler radialer Strain, GCS: globaler circumferentieller Strain, GLS: globaler longitudinaler Strain,  $E_a$ : arterielle Elastance, mean  $\pm$  SEM: Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung, median  $\pm$  IQR: Median  $\pm$  Interquartilsabstand, ns: nicht signifikant



### 3.3.3.3 $E_{ed}$ und Strain

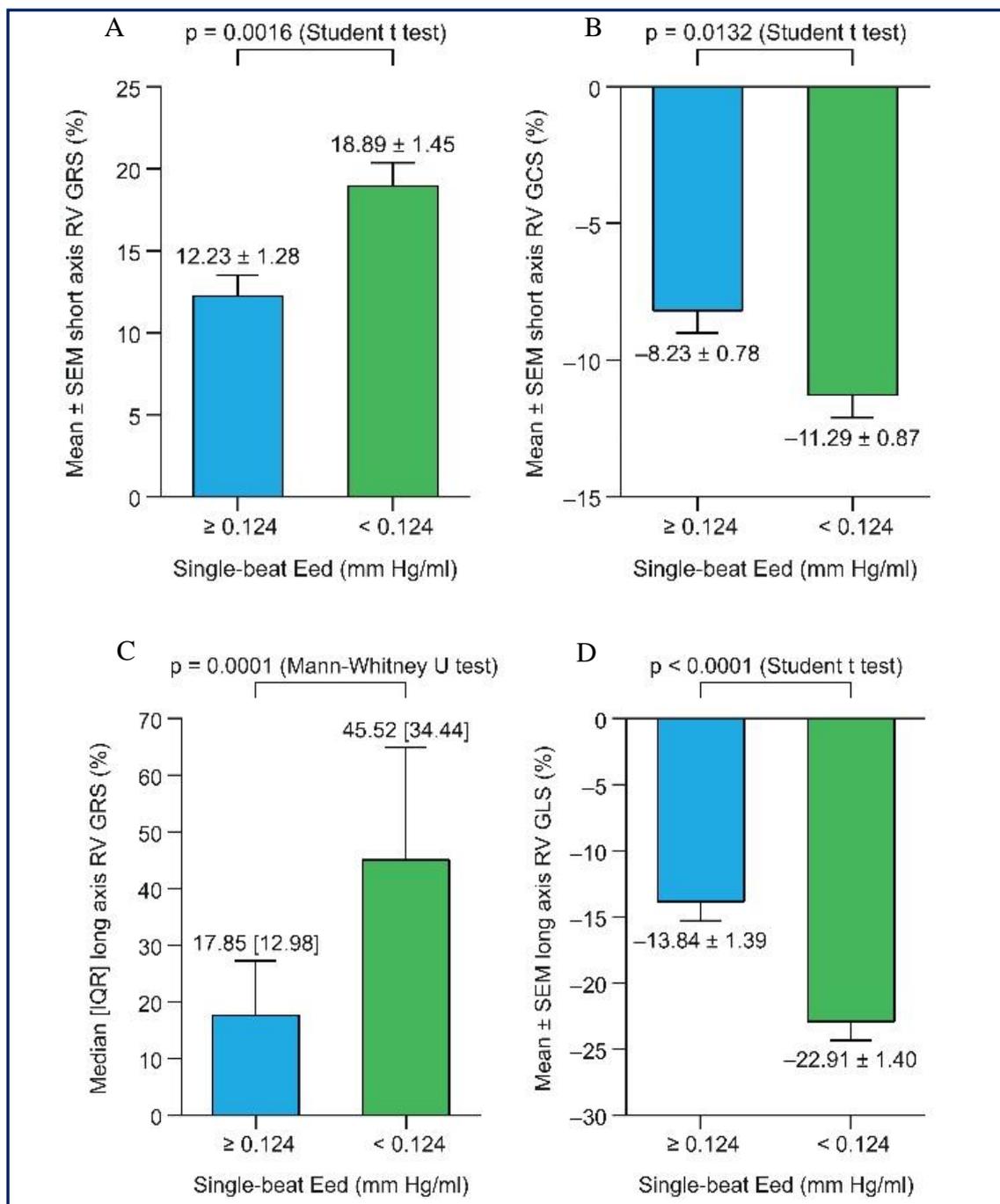


Abbildung 15: Strainparameter nach dem Cut-off von  $E_{ed}$

Der  $E_{ed}$  Cut-off korreliert mit dem short axis radialen (A) und circumferentialen (B) Strain, sowie mit dem long axis radialen (C) und longitudinalen (D) Strain; Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, EDV: enddiastolisches Volumen, BSA: Körperoberfläche, GRS: globaler radialer Strain, GCS: globaler circumferentialer Strain, GLS: globaler longitudinaler Strain,  $E_{ed}$ : enddiastolische Elastance, mean  $\pm$  SEM: Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung, median  $\pm$  IQR: Median  $\pm$  Interquartilsabstand

Zuletzt wird  $E_{ed}$  im Zusammenhang mit dem Strain untersucht.  $E_{ed}$  ist ein invasiver Parameter für die diastolische Steifness. In *Abbildung 15 A bis D* sind die Strain-Werte zum  $E_{ed}$  Cut-off (Cut-off bei 0,124) abgebildet, in *Abbildung A* ist  $E_{ed}$  zum radialen Strain der kurzen Achse aufgetragen, in *B* zum circumferentialen Strain der kurzen Achse, in *C*



zum radialen Strain der langen Achse und schlussendlich in D zum longitudinalen Strain der langen Achse. In der Gruppe  $E_{ed} < 0,124$  zeigten alle Strain-Messungen ein signifikant eingeschränktes Ausmaß (entsprechend in positiver oder negativer Richtung). Das Ergebnis zeigt, je größer die enddiastolische Elastance ist, umso eingeschränkter ist der Strain und damit zeigt sich eine schlechtere Beweglichkeit des rechten Ventrikels.

### 3.3.3.4 RV GLS/(RV EDV/BSA) als Parameter der diastolischen Stiffness

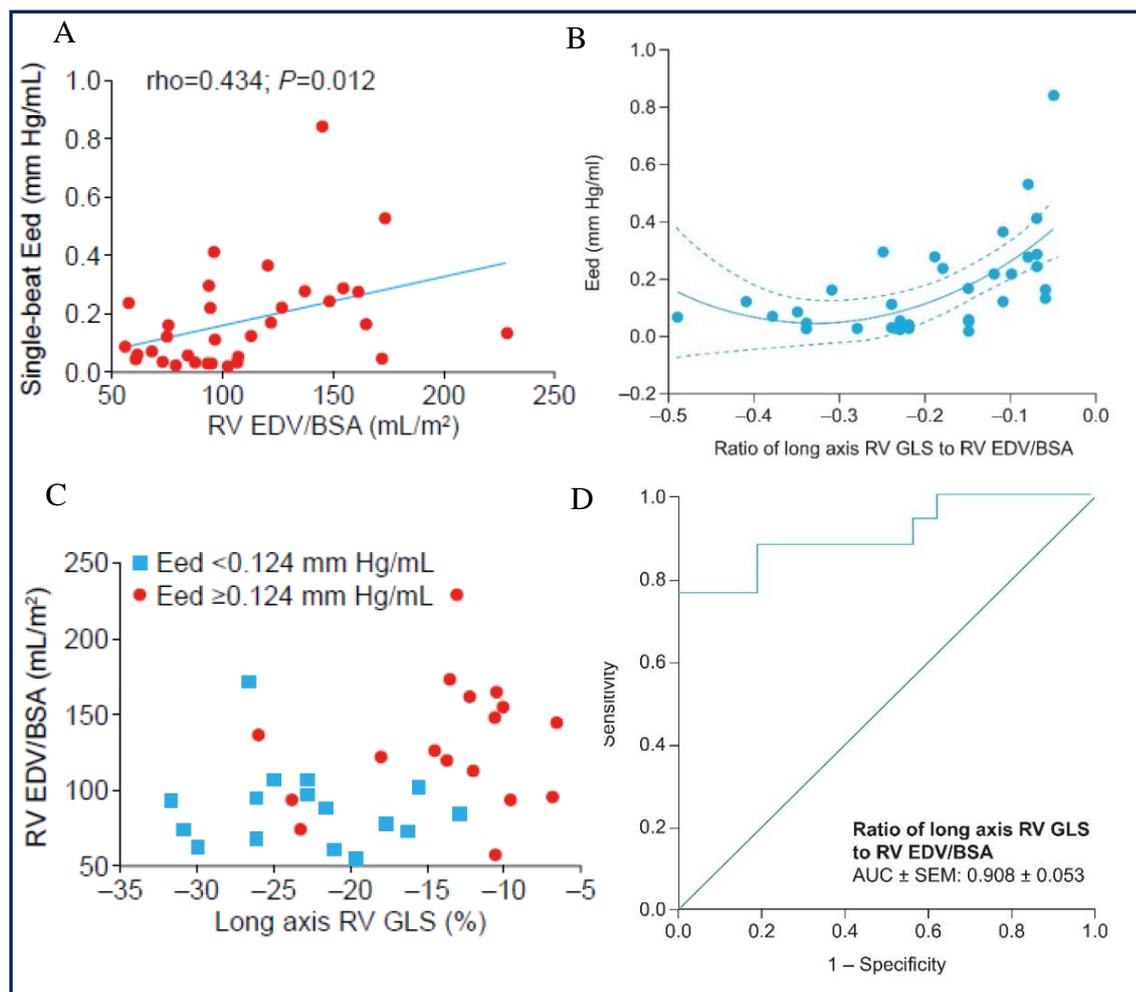
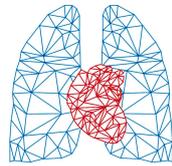


Abbildung 16: Korrelationen von  $E_{ed}$  mit Strainparametern [1]

A: Korrelation von  $E_{ed}$  mit RV EDV/BSA, B: Korrelation von  $E_{ed}$  und dem Quotient aus longitudinalem Strain und RV EDV/BSA, C: Gruppierung mittels  $E_{ed}$ , D: ROC-Analyse; AUC des Quotienten zur Diskriminierung der diastolischen Stiffness ( $E_{ed}$  bei 0,124 mmHg/ml dichotomisiert); Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, EDV: enddiastolisches Volumen, BSA: Körperoberfläche, GLS: globaler longitudinaler Strain,  $E_{ed}$ : enddiastolische Elastance, mean  $\pm$  SEM: Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung, AUC: area under the curve

Zwischen  $E_{ed}$  und RV EDV/BSA gibt es, wie in *Abbildung 16 A* zu sehen, eine signifikante positive Korrelation ( $P = 0,012$ ). Der Parameter für die Dilatation korreliert mit  $E_{ed}$  einem Parameter für die diastolische Stiffness.

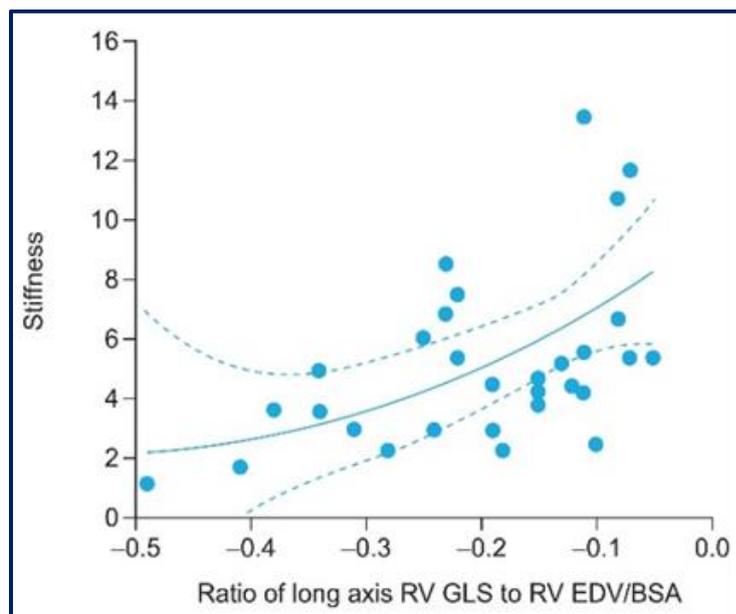
Der longitudinale Strain (GLS) zeigt auch Assoziationen mit  $E_{ed}$  ( $E_{ed}$  dichotomisiert bei 0,124 mmHg/ml;  $P = 0,002$ ; multivariantes Odds-Ratio bei 1,23; 95%-Konfidenzintervall



bei 1,1 bis 1,51). Je dilatierter der rechte Ventrikel, desto schlechter ist der longitudinale Strain.

Es erfolgte die Normalisierung des Strain mit EDV/BSA, um die Dilatation einzubeziehen.  $E_{ed}$  weist eine sehr gute Korrelation mit dem Quotienten (longitudinaler Strain zu RV EDV/BSA) auf. In *Abbildung 16 B* ist dies abgebildet, diese ist allerdings eine nicht-lineare Korrelation. Je mehr der Quotient gegen Null (dilatiert und schlechte Beweglichkeit) geht, desto höher die enddiastolische Stiffness.

Teilt man die Patienten nach  $E_{ed}$  (dichotomisiert bei 0,124 mmHg/ml) ein, zeigt sich eine deutliche Gruppierung in der *Abbildung 16 C*. Die ROC-Analyse in *Abbildung 16 D* zeigt, dass der Quotient die enddiastolische Stiffness hochsensitiv und spezifisch diskriminiert ( $P < 0,001$ ). Damit zeigte sich die normalisierte GLS als sehr sensibler Parameter für die diastolische Stiffness.



*Abbildung 17: Korrelation von der Stiffness mit dem Quotienten des longitudinalen Strains zum RV EDV/BSA [1]  
Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, EDV: enddiastolisches Volumen, BSA: Körperoberfläche, GLS: globaler longitudinaler Strain*

Zeigt sich ventrikulär eine hohe diastolische Stiffness, ist es auch interessant, die Stiffness der Pulmonalarterie in diesem Bezug zu beleuchten. *Abbildung 17* stellt eine nicht-lineare Korrelation zwischen der Stiffness und dem Quotienten des longitudinalen Strains mit RV EDV/BSA dar. Tatsächlich zeigt sich also auch eine Korrelation zwischen diesen



beiden Parametern. Das Ergebnis war, je ausgeprägter die Stiffness der Pulmonalarterie, desto ausgeprägter ist auch die diastolische Stiffness des rechten Ventrikels.

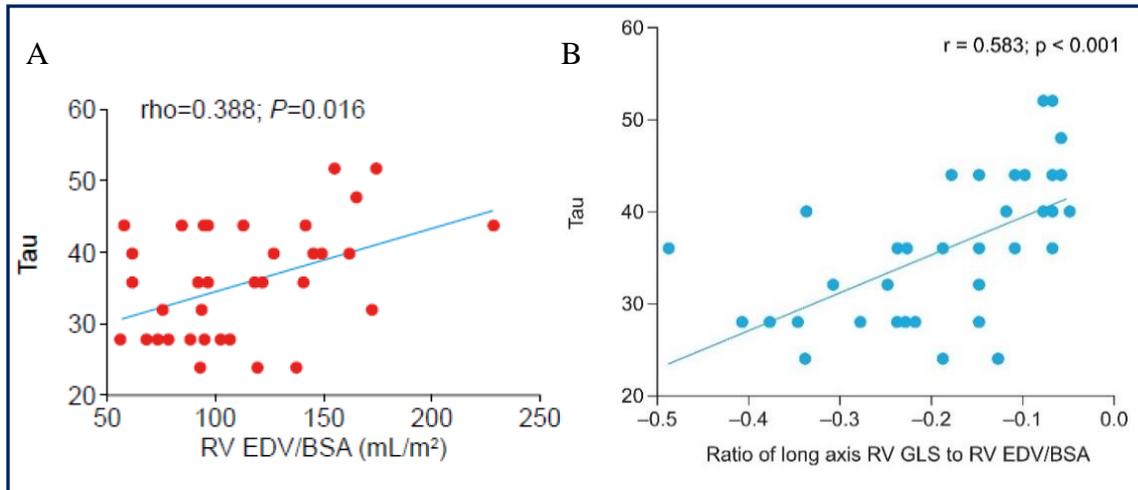


Abbildung 18: Korrelationen mit Tau [1]  
 Korrelation von Tau mit RV EDV/BSA (A) und dem Quotienten aus longitudinale Strain und RV EDV/BSA (B);  
 Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, EDV: enddiastolisches Volumen, BSA: Körperoberfläche, GLS: globaler longitudinaler Strain

Auch die Relaxationskonstante Tau in Bezug auf diesen Quotienten zeigt eine Korrelation. In *Abbildung 18 A* ist die positive Korrelation von Tau zu RV EDV/BSA (*Abbildung 18 A*;  $P = 0,016$ ) dargestellt. In *Abbildung 18 B* ist Tau zu dem Quotienten aus dem longitudinalen Strain und RV EDV/BSA aufgetragen. Es resultiert, Tau ist erhöht, wenn der Ventrikel dilatiert und die diastolische Stiffness erhöht ist. Die normalisierte GLS zeigt hier eine gute Korrelation mit einem diastolischen Parameter.

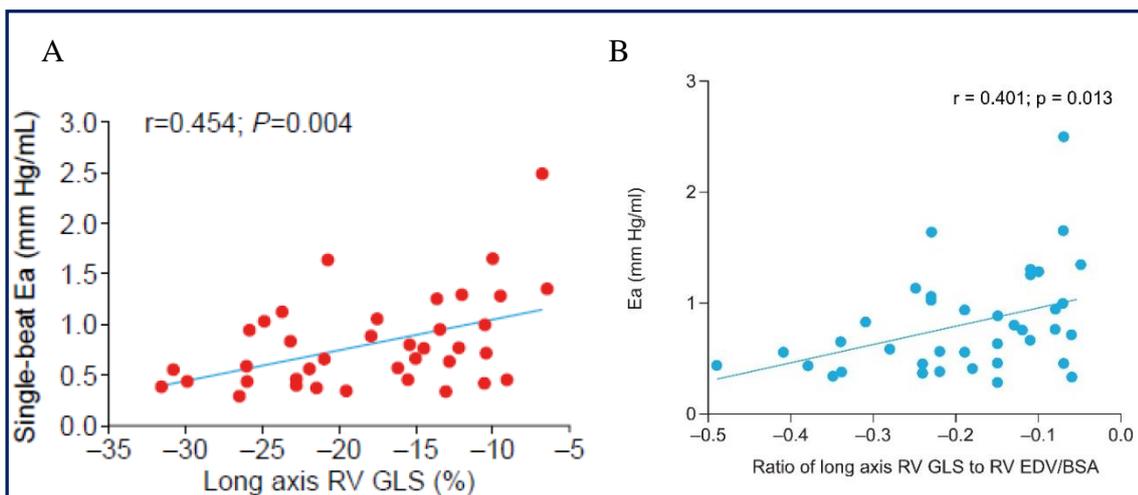
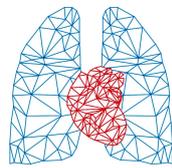


Abbildung 19: Korrelation von  $E_a$  mit Strainparametern [1]  
 Korrelation von  $E_a$  mit longitudinale Strain (A) und dem Quotienten aus longitudinale Strain und RV EDV/BSA (B);  
 Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, EDV: enddiastolisches Volumen, BSA: Körperoberfläche, GLS: globaler longitudinaler Strain,  $E_a$ : arterielle Elastance



Auch die arterielle Elastance  $E_a$  zeigt eine signifikante positive Korrelation mit dem Strain, dies ist in *Abbildung 19 A* abgebildet. Es zeigte sich eine geringere longitudinale Bewegung bei erhöhter Nachlast. In *Abbildung 19 B* ist die arterielle Elastance zu dem Quotienten (longitudinaler Strain zu RV EDV/BSA) dargestellt. Auch hier liegt eine positive Korrelation vor ( $P = 0,013$ ). Es zeigte sich, dass ein weiterer diastolischer Parameter gut mit der normalisierten GLS korreliert.

### 3.3.4 Strain und $E_{es}$

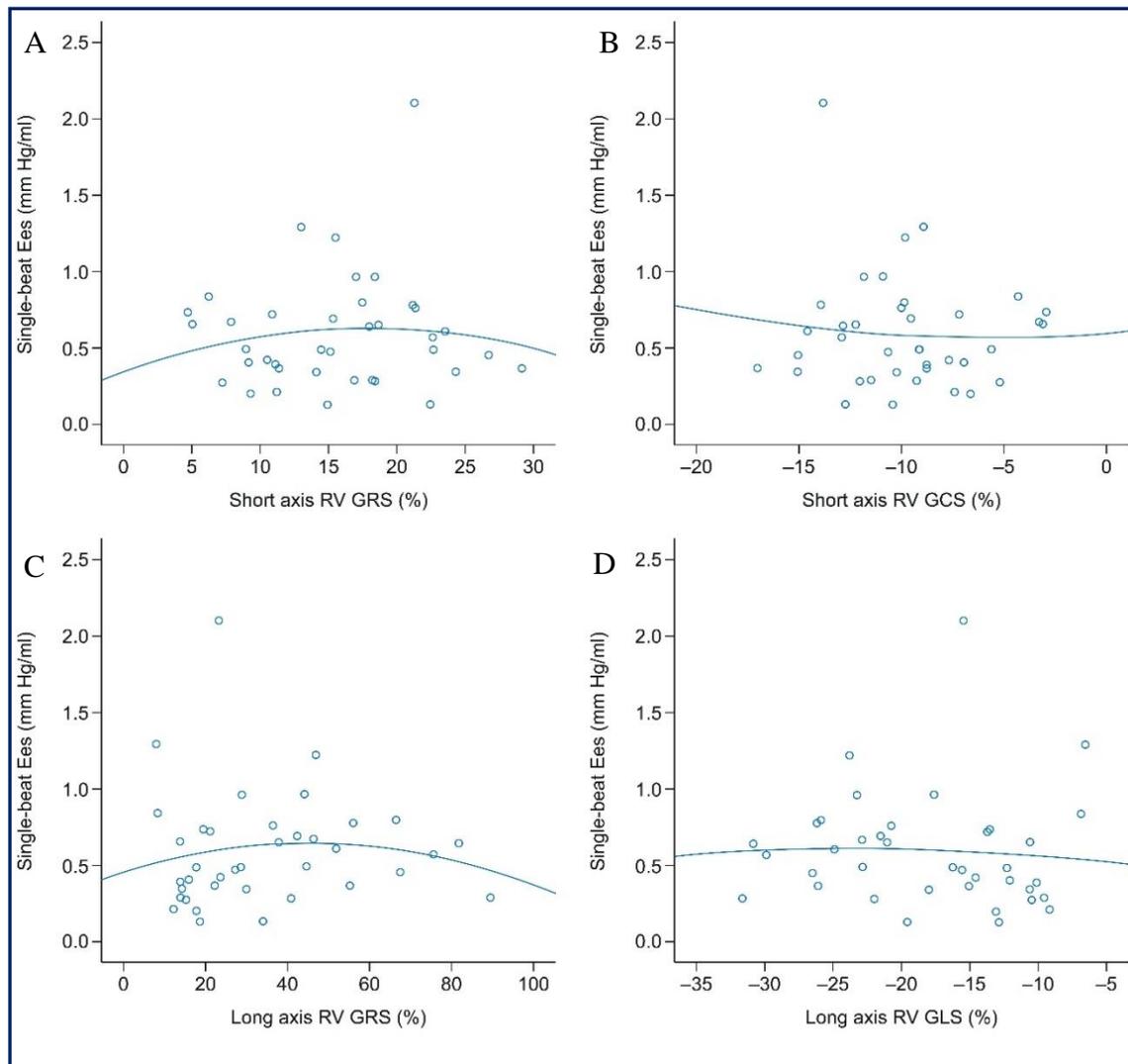
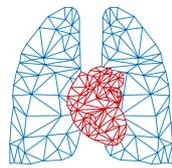


Abbildung 20:  $E_{es}$  korreliert mit dem Strain [1]

$E_{es}$  korreliert mit radialen (A) und circumferentialen (B) Strain aus der short axis Aufnahme sowie mit radialen (C) und longitudinalen (D) Strain aus der long axis Aufnahme; Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, GLS: globaler longitudinaler Strain, GRS: globaler radialer Strain, GCS: globaler circumferentialer Strain

Um die dritte Fragestellung zu untersuchen, wurde hier die endsystolische Elastance  $E_{es}$  als systolischer Parameter für die Kontraktilität mit dem Strain korreliert.  $E_{es}$  zeigte jedoch keine Korrelationen mit dem Strain, weder mit dem radialen Strain (*Abbildung 20 A*), noch mit dem circumferentialen Strain der kurzen Achse (*Abbildung 20 B*) oder dem



radialen (Abbildung 20 C) oder dem longitudinalen Strain der langen Achse (Abbildung 20 D). Das Ergebnis zeigte, dass der Strain als Parameter für die Beweglichkeit nicht mit  $E_{es}$  als Parameter für die Kontraktilität korrelierte.

### 3.3.5 Strain und RV-PA-Coupling

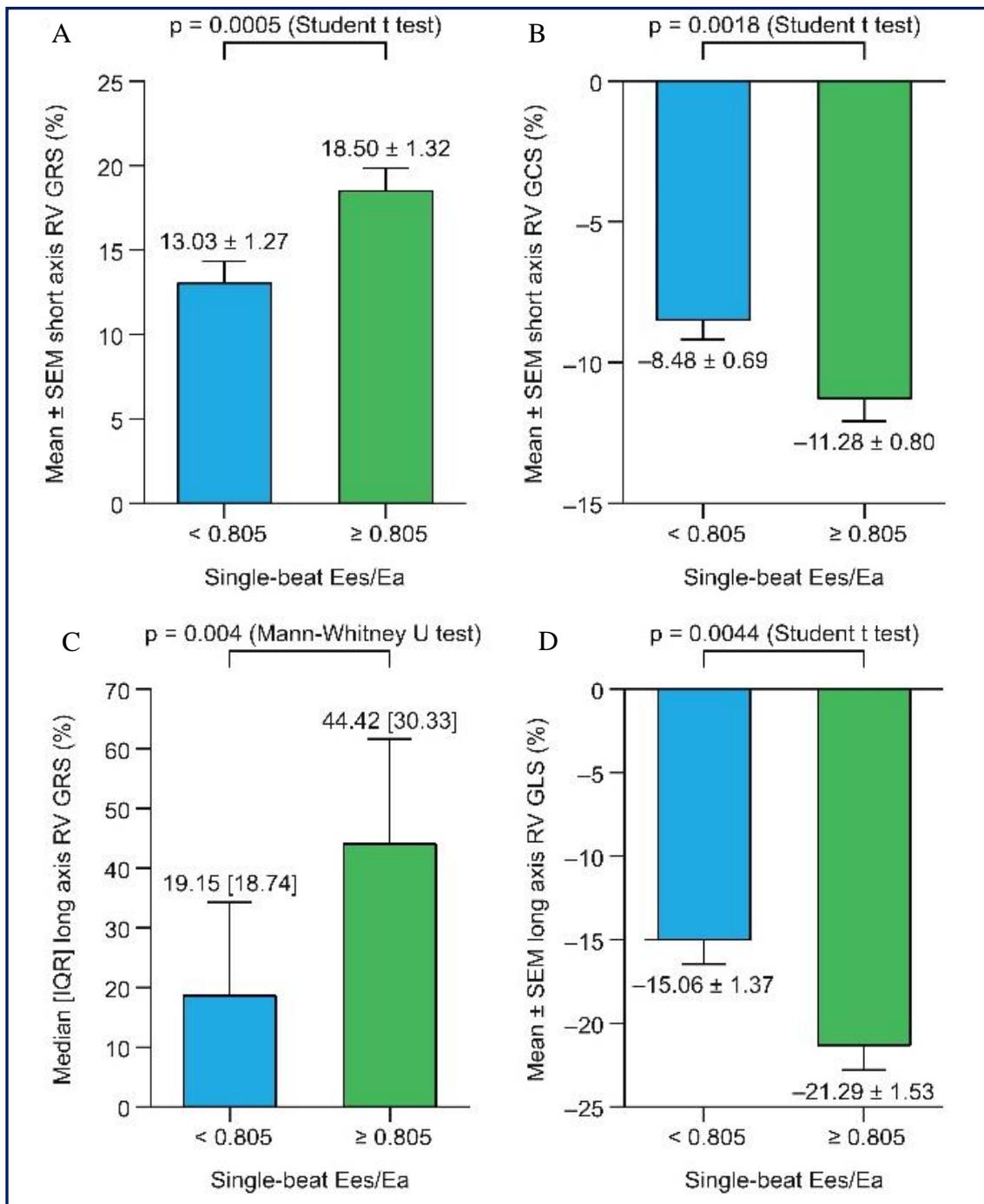


Abbildung 21: Der  $E_{es}/E_a$  Cut-off korreliert mit Strainparametern

Der  $E_{es}/E_a$  Cut-off zu short axis radialen (A) und circumferentialen (B) Strain, sowie zu long axis radialen (C) und longitudinalen (D) Strain; Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, EDV: enddiastolisches Volumen, BSA: Körperoberfläche, GRS: globaler radialer Strain, GCS: globaler circumferentialer Strain, GLS: globaler longitudinaler Strain,  $E_{es}$ : endsystolische Elastance,  $E_a$ : arterielle Elastance, mean  $\pm$  SEM: Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung, median  $\pm$  IQR: Median  $\pm$  Interquartilsabstand



Für die letzte Fragestellung wurde das RV-PA-Coupling mit dem Strain korreliert. Der Parameter  $E_{es}/E_a$ , der das RV-PA-Coupling darstellt, zeigt signifikante Korrelationen mit dem Strain. Der Cut-off für den Quotienten  $E_{es}/E_a$  liegt wie bereits beschrieben bei 0,805. In *Abbildung 21 A bis D* ist dargestellt, dass der Strain in jede Richtung signifikant die gekoppelten und nicht-gekoppelten Patienten unterscheiden konnte. Bei den nicht gekoppelten Patienten ( $E_{es}/E_a < 0,805$ ) sind die Strains geringer ausgeprägt und zeigten eine geringere Beweglichkeit.

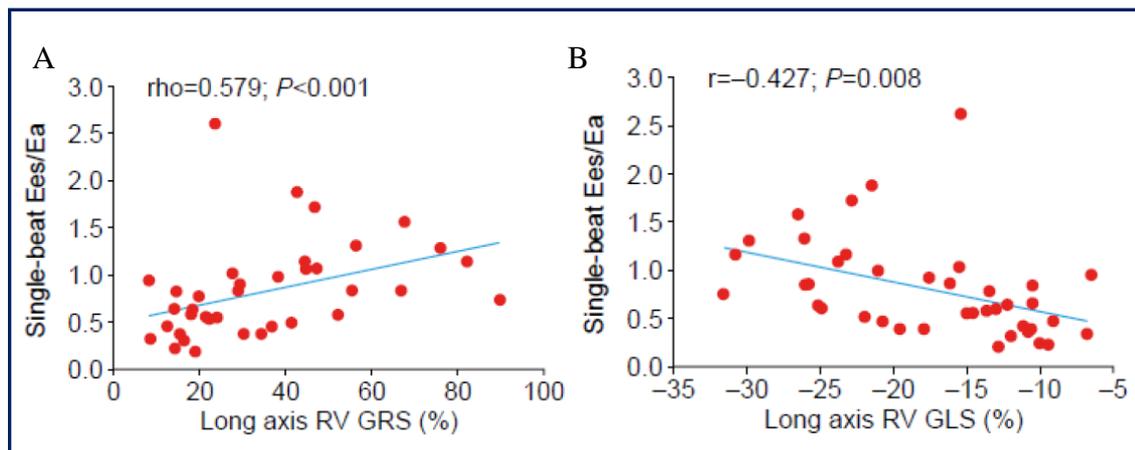


Abbildung 22: Die Korrelation von  $E_{es}/E_a$  mit Strainparametern [1]

A: Korrelation von  $E_{es}/E_a$  mit dem radialen Strain in der long axis Aufnahme, B: Korrelation von  $E_{es}/E_a$  mit dem longitudinalen Strain; Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, GLS: globaler longitudinaler Strain, GRS: globaler radialer Strain, GCS: globaler circumferentialer Strain

$E_{es}/E_a$  direkt aufgetragen zum Strain, zeigt bei radialem Strain aus der langen Achse mit  $P < 0,001$  eine signifikante positive Korrelation (*Abbildung 22 A*). Mit dem longitudinalen Strain zeigt sich ebenfalls eine deutlich signifikante Korrelation ( $P = 0,008$ ). Es ergab sich, je schlechter der Patient gekoppelt war, desto geringer war der negative longitudinale Strain (*Abbildung 22 B*).

Eine multivariante logistische Regressionsanalyse zeigte eine deutliche Verbindung vom radialen Strain in der langen Achse mit dem RV-PA-Coupling. Dabei war  $E_{es}/E_a$  bei 0,805 dichotomisiert ( $P = 0,01$ ; multivariante Odds-Ratio bei 5,5; 95%-Konfidenzintervall bei 1,5 bis 20,18) und  $E_a$  bei 0,66 mmHg/ml dichotomisiert ( $P = 0,026$ ; multivariante Odds-Ratio bei 0,96; 95%-Konfidenzintervall bei 0,92 bis 0,995).



Tabelle 4: Cut-offs für den Strain durch Differenzierung vom RV-PA-Coupling [1]

Aufnahme	Strain	Cut-off [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	AUC
Kurze Achse	Radialer Strain	15,01	83,3	70,0	0,756 ± 0,08
	Circumferentialer Strain	-10,57	80,0	61,1	0,75 ± 0,081
Lange Achse	Radialer Strain	22,81	88,9	65,0	0,781 ± 0,081
	Longitudinaler Strain	-15,29	70,0	88,9	0,781 ± 0,081

Bestimmung mittels ROC-Analyse und Youden-Index; RV-PA-Coupling definiert als:  $E_c/E_a \geq 0,805$  mmHg/ml; Abkürzungen: AUC: area under the curve, SEM: Standardabweichung; die Daten für die AUC entsprechen dem Durchschnitt ± der Standardabweichung

In *Tabelle 4* sind die Cut-offs (bestimmt mittels ROC-Analyse und Youden-Index) der Strain-Werte zur Diskriminierung vom RV-PA-Coupling dargestellt.

In *Abbildung 23 A bis D* ist jeweils die AUC aus der *Tabelle 4* visuell dargestellt. Alle ROC-Kurven bewegen sich weit über der Diagonalen und unterscheiden gut das RV-PA-Coupling. Die ROC-Kurven der langen Achse (*C* und *D*) zeigen etwas höhere Werte als die Kurven der kurzen Achse (*A* und *B*) und waren somit noch genauer in der Diskriminierung vom RV-PA-Coupling. Als Resultat zeigt sich, dass der Strain das RV-PA-Coupling gut diskriminierte.

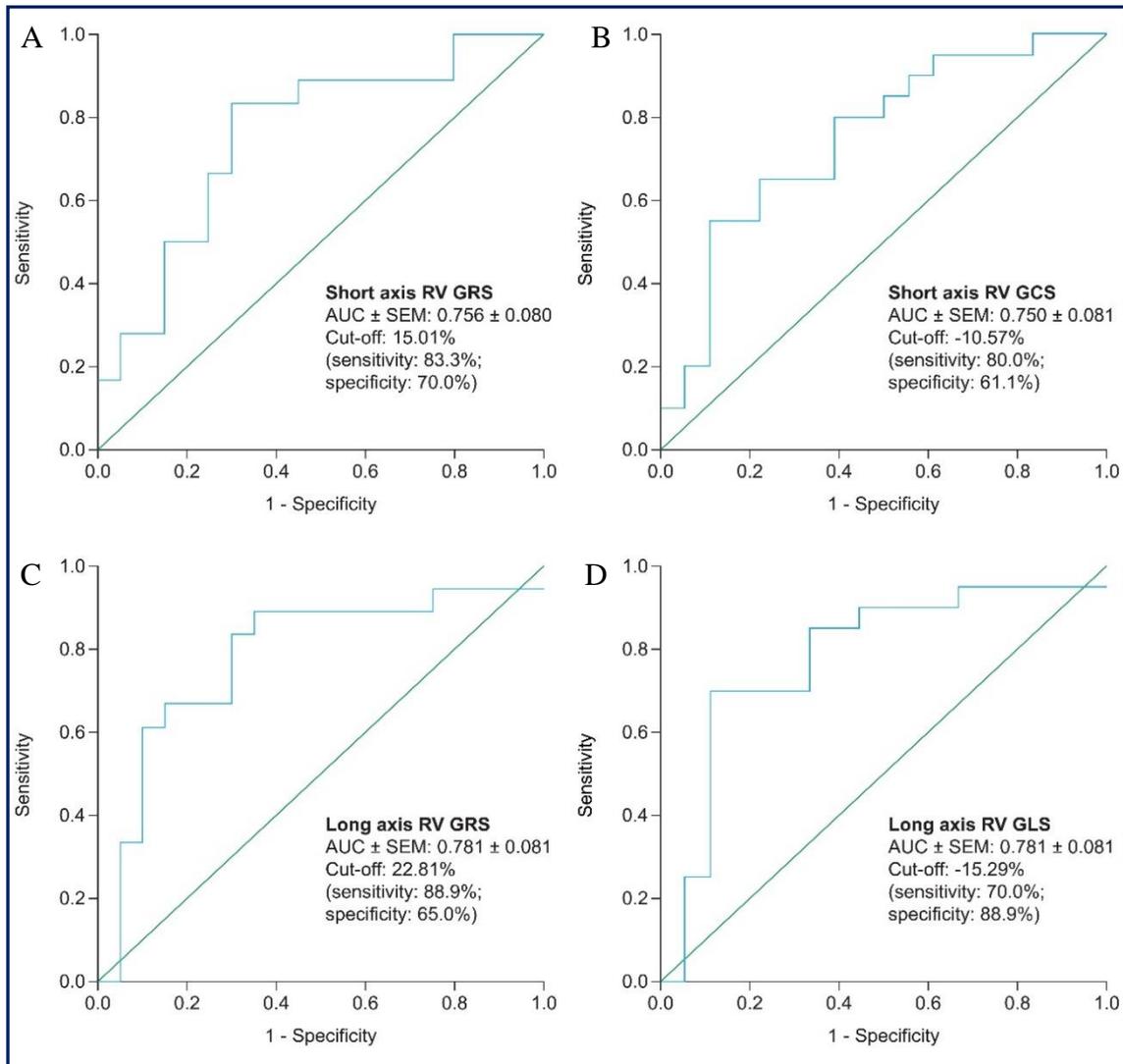
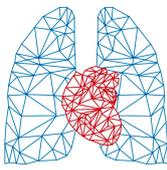


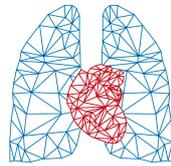
Abbildung 23: Area under the curve zur Diskriminierung vom RV-PA-Coupling für die Strainparameter [1]  
 Area under the curve zur Diskriminierung vom RV-PA-Coupling für A: short axis radialer Strain, B: short axis circumferentialer Strain, C: long axis radialer Strain und D: long axis longitudinaler Strain; RV-PA-Coupling definiert als:  $E_{es}/E_a \geq 0,805$  mmHg/ml; Abkürzungen: RV: rechtsventrikulär, GLS: globaler longitudinaler Strain, GRS: globaler radialer Strain, GCS: globaler circumferentialer Strain, AUC: area under the curve, SEM: Standardabweichung

## 4. Diskussion

### 4.1 Schlussfolgerungen

In dieser Doktorarbeit wurde die Strain-Analyse im MRT mit Parametern aus dem Conductance-Katheter verglichen. Um den Wert der non-invasiven Strain-Analyse im Zusammenhang mit invasiven rechtsventrikulären Parametern zu untersuchen, wurden vier Fragestellungen näher beleuchtet.

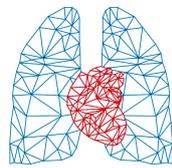
Erste Fragestellung: Gehen zunehmende maladaptive Vorgänge im rechten Ventrikel beim Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie mit einer verschlechterten Beweglichkeit des Myokards und damit schlechtere Strain-Werte einher?



RV EDV/BSA, RV Masse und die Ejektionsfraktion sind Parameter, die eine Maladaptation des rechten Ventrikels darstellen und definieren können. Die Maladaptation zeigt sich morphologisch als Dilatation (RV EDV/BSA), Hypertrophie (RV mass) und eingeschränkte Pumpleistung (RVEF). Auch außerhalb des rechten Ventrikels kommt es zu Maladaptationen, vor allem des pulmonalen Systems. Dies zeigt sich in einer zunehmenden Stiffness der Pulmonalarterie. Alle Parameter korrelieren signifikant mit dem Strain. RV EDV/BSA, als Parameter für einen dilatierten rechten Ventrikel, zeigt wie erwartet eine negative Korrelation mit dem Strain. Ist der Ventrikel dilatiert, ist ein geringeres Bewegungsausmaß festzustellen. Dies zeigten auch die Daten, bei denen die Patienten in Tertiale entsprechend ihrem RV EDV/BSA eingeteilt wurden. Alle Patienten im dritten Tertial, also mit einem deutlich dilatierten rechten Ventrikel, zeigten kleinere Strain-Werte als im ersten nicht-dilatierten Tertial. Der radiale Strain zeigt dabei die größte Reduktion im dilatierten dritten Tertial (über 50%). In der Literatur wird häufig der longitudinale Strain als sensibelster Strain-Wert zum Nachweis von maladaptiven Veränderungen beschrieben. [66, 79] Dies wird auf die zu großen Teilen longitudinale Orientierung der Myozyten im rechten Ventrikel zurückgeführt. Doch gibt es daneben auch circumferential orientierte Muskelfasern im Myokard. [10] Eine starke Korrelation mit dem radialen Strain lässt sich auch damit erklären, dass ein dilatierter Ventrikel nicht mehr in der Lage ist, eine adäquate Dickenzunahme des Myokards bei der Kontraktion zu gewährleisten. Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass eben nicht nur der longitudinale Strain und somit die longitudinale Verkürzung des Ventrikels eine bedeutende Rolle spielt. Auch die radiale und circumferentiale Bewegung der Myozyten sind bedeutend im Verlauf maladaptiver Vorgänge im rechten Ventrikel.

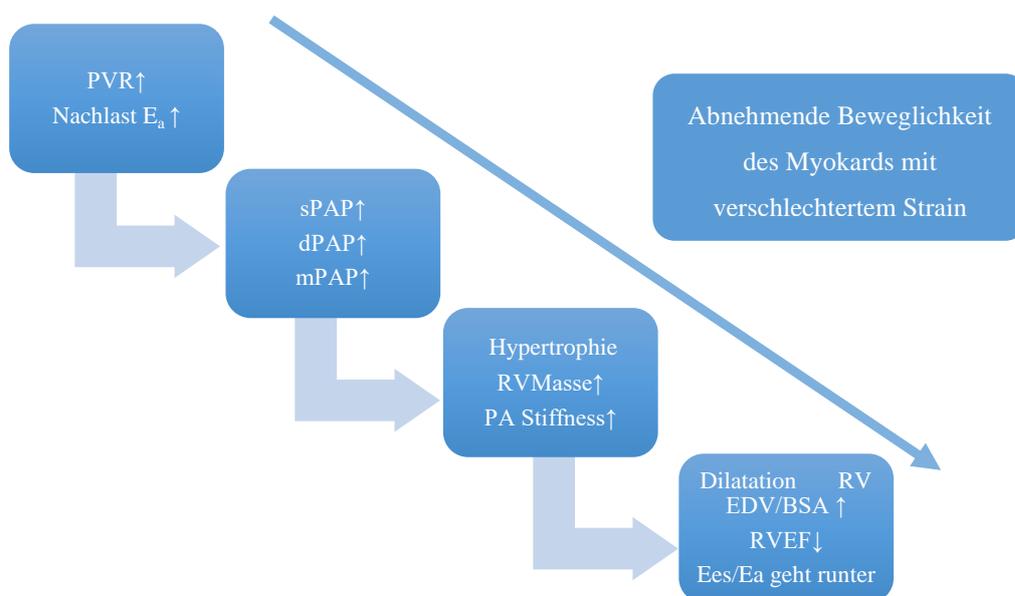
Die RV Masse zeigt eine negative Korrelation mit dem longitudinalen Strain. Der rechte Ventrikel kompensiert bei zunehmender Erkrankung die vermehrte Druck- und Volumenbelastung mit einer Hypertrophie. Die Masse des Ventrikels nimmt zu. Mit der Kompensation kann jedoch nicht die ursprüngliche Leistung erbracht werden und daher geht eine zunehmende Masse mit abnehmenden Strain-Werten einher.

Es zeigte sich eine positive Korrelation des longitudinalen Strain mit der Ejektionsfraktion. Ist die Beweglichkeit des Ventrikels eingeschränkt, kann dieser keinen ausreichenden Auswurf befördern, die Ejektionsfraktion nimmt ab. [25]



Eine erhöhte Stiffness der Pulmonalarterie ging mit kleineren circumferentialen Strain-Werten einher. Das pulmonale Gefäßsystem ist ebenso einer Maladaptation unterworfen, wie auch der rechte Ventrikel. Die Gefäße werden zunehmend umgebaut, die Elastizität nimmt ab. Die Gefäße können Druckspitzen nicht abfangen und übertragen diese in Richtung des rechten Ventrikels. [30, 33]

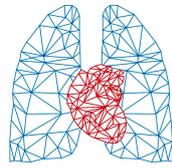
Zusammenfassend sind Parameter für maladaptive Vorgänge im rechten Ventrikel mit dem Strain assoziiert. In *Abbildung 24* ist eine Übersicht über die Auswirkungen der Maladaptation gegeben. Erhöhte Drücke im pulmonalen System führen zu einem erhöhten Gefäßwiderstand und einer erhöhten Nachlast. Der Ventrikel hypertrophiert und dilatiert bei einer Dekompensation. Die Pulmonalarterie ist ebenso maladaptiven Vorgängen unterworfen. Je ausgeprägter die Maladaptation, desto schlechter ist die Beweglichkeit des Ventrikels, dies wird durch den Strain angezeigt.



*Abbildung 24: Verlauf des Strains unter der Maladaptation bei pulmonaler Hypertonie*  
Abkürzungen: sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck, dPAP diastolischer pulmonalarterieller Druck, mPAP: pulmonalarterieller Mitteldruck, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, RV: rechtsventrikulär, EDV: enddiastolisches Volumen, BSA: Körperoberfläche

Zweite Fragestellung: Verschlechtern sich die Strain Parameter bei fortschreitender Erkrankung und Abnahme der diastolischen Funktion des Herzens?

Eine schlechte diastolische Funktion des rechten Ventrikels geht mit einer eingeschränkten Beweglichkeit der Myozyten einher und ist mit abnehmenden Strain-Werten assoziiert. Der Strain zeigte signifikante Korrelationen mit der diastolischen Funktion des rechten Ventrikels. Sowohl Tau (diastolische Funktion),  $E_a$  (Nachlast) und

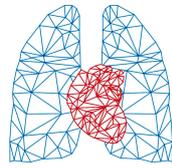


$E_{ed}$  (diastolische Stiffness) korrelierten mit dem Strain als auch mit dem Quotienten aus dem longitudinalen Strain mit RV EDV/BSA. Dieser Quotient, also die normalisierte GLS, spiegelt den Bezug vom dilatierten Zustand des Ventrikels mit dem Strain wider und erwies sich als neuer hochempfindlicher und spezifischer Parameter für die diastolische Stiffness. Damit konnten die Daten einen neuen non-invasiven Parameter zur Beurteilung der diastolischen Stiffness aufzeigen. Es ergab sich auch eine signifikante Korrelation mit der Stiffness der Pulmonalarterie. Maladaptive Vorgänge beeinflussen nicht nur die Pulmonalarterie, sondern auch die diastolische Funktion des Ventrikels. Auch mit den diastolischen Parametern Tau und der arteriellen Elastance korreliert die normalisierte GLS gut. Es etabliert sich dieser non-invasive Parameter auch als diastolischer Parameter gut.

Der longitudinale Strain zeigte wie erwartet bei großen Tau-Werten ein geringes Ausmaß. Die Relaxationsgeschwindigkeitskonstante Tau korrelierte auch mit der Dilatation, beschrieben durch RV EDV/BSA. Je schlechter die diastolische Funktion ist, desto geringer ist die Bewegung des Ventrikels und desto eher ist der Ventrikel dilatiert.

Die Nachlast ( $E_a$ ) zeigte ebenfalls eine gute Korrelation zum Strain. Es zeigen sich größtenteils signifikante Unterschiede in den mittels Cut-off festgelegten Gruppen. Ist  $E_a$  gleich oder über dem Cut-off gelegen, ist anzunehmen, dass der Ventrikel bereits maladaptiv verändert ist. Der Strain in dieser Gruppe hat ein geringeres Ausmaß gezeigt. Erreicht die Nachlast eine Dimension, die die Kraft des Ventrikels übersteigt, ist das Ausmaß der Bewegung des Myokards gemindert. Der Ventrikel hat nicht mehr die Möglichkeit, ausreichend gegen die immer weiter zunehmende Nachlast anzupumpen. Bei den PH-Patienten ist der Ventrikel zudem oft dilatiert nach dem Versagen einer kompensatorischen Hypertrophie. Es ist nicht überraschend, dass  $E_a$  eine signifikante Korrelation mit dem Quotienten aus Strain und RV EDV/BSA zeigt.

Die diastolische Stiffness des Ventrikels ( $E_{ed}$ ) korreliert signifikant mit den Strain-Werten. Die Gruppierung mittels des Cut-offs von  $E_{ed}$  korreliert mit allen Strain-Werten signifikant. Ist der Ventrikel diastolisch steif, ist die Bewegung eingeschränkt. Ist die diastolische Steifigkeit hoch, ist der Ventrikel zudem eher dilatiert. Dass eine beeinträchtigte Beweglichkeit des Ventrikels mit einer größeren diastolischen Stiffness einhergeht, spricht für maladaptive Veränderungen des Ventrikels, welche die lusitrope Funktion, also die Fähigkeit zur adäquaten Relaxation des Ventrikels, negativ beeinflusst.



Der Strain weist also eine enge Korrelation mit der diastolischen Funktion des Ventrikels auf, welche durch eine chronische Drucküberlastung in der PH erklärbar ist. Diese Zusammenhänge zeigten beispielsweise auch schon Okumura et al. mittels Echokardiographie und Katheter-Daten. [80] Die Verschlechterung dieser Parameter, vor allem die der diastolischen Stiffness, könnte als Antwort auf die zunehmende Fibrose und die chronische Drucküberlastung (hohe  $E_a$ ) zurückgeführt werden, wie in der Studie von Rain et al. ebenso beschrieben ist. [41]

Dritte und vierte Fragestellung: Korreliert die Strain-Analyse mit der systolischen Funktion beziehungsweise der Kontraktilität, dargestellt durch die endsystolische Elastance ( $E_{es}$ )? Liegt bei einer Entkopplung des Ventrikels eine schlechtere Beweglichkeit dessen vor und gehen dabei eingeschränkte Strainwerte mit einher?

Entgegen den Erwartungen zeigte der Strain keine Korrelationen mit der Kontraktilität ( $E_{es}$ ). Somit zeigte sich anhand der Daten, dass der Strain kein geeigneter Parameter für die Beschreibung der Kontraktilität des rechten Ventrikels ist und somit auch nicht die systolische Funktion diskriminiert.

Die beispielhafte Darstellung der Strain-Kurven von einem Patienten mit und ohne erhaltener RV-Funktion zeigten bereits visuell deutliche Unterschiede. Die Strain-Kurve zeigt bei dem Patienten mit entkoppeltem Ventrikel deutlich ungeradere, stufigere und schmalbasigere Kurvenverläufe. Es zeigten sich statistisch signifikante Korrelationen des Strains mit  $E_{es}/E_a$ . Ist der Patient gekoppelt, kann der Ventrikel seine Kontraktilität so weit steigern, dass er eine erhöhte Nachlast ausgleichen kann. Wenn der Ventrikel eine maximale Kontraktilität (Maximum von  $E_{es}$ ) erreicht, während die Nachlast noch weiter steigt, ist  $E_{es}$  als alleiniger Parameter nicht aussagekräftig. Dies könnte erklären, warum der Strain nicht mit  $E_{es}$  korreliert, jedoch mit dem RV-PA-Coupling. Auch Sanz et al. beschrieben eine Entkopplung, bei dem die Kontraktilität der Nachlast nicht mehr nachkam. [78] Spruijt et al. zeigten, dass bei PH-Patienten  $E_{es}$  während einer Belastung nicht adäquat stieg, welches zu einem verschlechterten  $E_{es}/E_a$  Quotienten führte. [81] Interessanterweise zeigte die Studie von Guihaire et al. im Tiermodell ebenfalls, dass die RV Funktion vielmehr mit dem RV-PA-Coupling als mit der Kontraktilität selbst korrelierte. [82] Dieser Sachverhalt unterstützt die Ergebnisse dieser Arbeit.

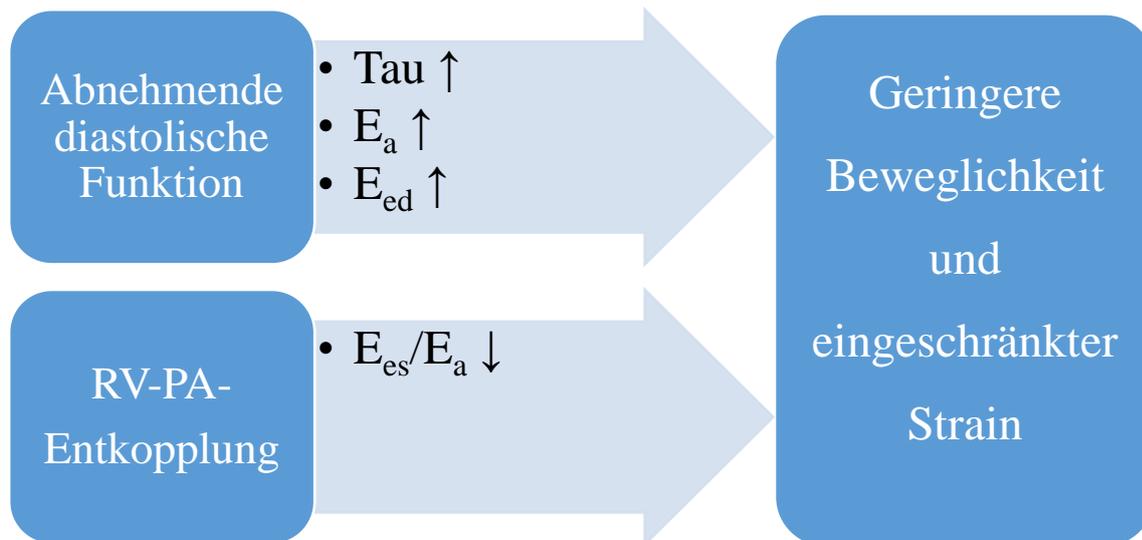
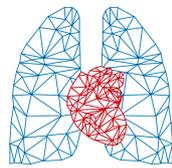


Abbildung 25: Herzfunktion und Strain

Insgesamt korreliert der Strain, wie in Abbildung 25 schematisch dargestellt, gut mit der diastolischen Funktion des Ventrikels und mit dem RV-PA-Coupling als systolische Komponente. Es liegt eine gute Korrelation mit der lusitropen Funktion des Ventrikels vor.

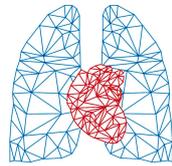
## 4.2 Limitationen der Methoden

Mit den in der Studie 38 eingeschlossenen Patienten ist die Stichprobengröße relativ klein. Vergleichbare Studien zeigen, bedingt durch die Seltenheit der pulmonalen Hypertonie, meist vergleichbar kleine Stichprobengrößen. Für die Statistik ist die Probe dennoch klein und ließ keine geschlechts- oder altersspezifische Analyse zu. Auch die mittels ROC-Analyse und logistische Regression ermittelten Cut-offs sind in ihrer Aussagekraft beschränkt. Dennoch ist die Stichprobe groß genug, um eine wissenschaftliche Aussage treffen zu können. Damit haben die erhobenen Daten eine statistische Relevanz.

Eine weitere Limitation ist, dass  $E_{es}$  mittels Single-Beat-Methode bestimmt wurde. Bisher ist noch nicht sicher geklärt, ob die Single-Beat-Methode ähnlich solide und genau ist, wie die Multi-Beat-Methode. Doch die Studie von Inuzuka et al. zeigte bereits Korrelationen von Multi-Beat zu Single-Beat. [73]

## 4.3 Fazit

Das Hauptziel dieser Arbeit war die Evaluierung der MRT Strain-Analyse im Vergleich zum Conductance-Katheter. Die Funktion des rechten Ventrikels ist entscheidend für die Prognose der pulmonalen Hypertonie. [45] Somit ist eine regelmäßige Untersuchung des



rechten Ventrikels zur Quantifizierung maladaptiver Vorgänge essenziell. Dabei soll eine abwendbare Herzinsuffizienz frühzeitig erkannt werden, um gegebenenfalls Behandlungen einzuleiten oder umzustellen.

Das kardiale MRT bietet eine wichtige non-invasive Untersuchungsmöglichkeit und zeigte in den Daten erstmals signifikante Korrelationen zur rechtsventrikulären Funktion.

Die Strain-Analyse hat sich in dieser Doktorarbeit als hervorragender Parameter zur Beurteilung der diastolischen Funktion des rechten Ventrikels gezeigt. Es weist nicht nur auf Dilatation und Maladaptation im Ventrikel hin, sondern spiegelt auch die lusitrope Funktion dessen wider. Dabei zeigte sich auch, dass die Aufmerksamkeit nicht nur allein auf dem longitudinalen Strain und der longitudinalen Verkürzung des rechten Ventrikels liegen sollte. Der radiale und auch der circumferentiale Strain zeigten eine gute Korrelation mit der rechtsventrikulären Funktion. Damit ist anzunehmen, dass eben auch diese Bewegungsrichtungen des Ventrikels eine wichtige Rolle spielen. Die normalisierte GLS erwies sich als guter non-invasiver diastolischer Parameter.

Der diastolischen Funktion des rechten Ventrikels wird in der Wissenschaft ein immer größeres Augenmerk gelegt. Nicht nur die Fähigkeit zur Kontraktion, sondern auch die Fähigkeit zur Relaxation ist für eine adäquate RV-Funktion von großer Bedeutung.

Nicht jeder Patient sollte dem Risiko einer invasiven Untersuchung zu oft ausgesetzt werden, da diese erhebliche Risiken birgt. Das MRT kann den Katheter zum jetzigen Zeitpunkt nicht gänzlich ablösen, denn viele bedeutende Parameter lassen sich noch nicht gänzlich erfassen. Womöglich sind noch Verbesserungen an der Strainanalyse möglich oder andere Verfahren könnten entwickelt werden, um auch die systolische Funktion des Ventrikels im cine MRT sensibel erfassen zu können.

Dennoch ist das MRT ein geeignetes Mittel für Verlaufuntersuchungen. Das Potential der MRT-Diagnostik ist bedeutsam und weitere Forschung und Entwicklung ist zur Weiterentwicklung dieser Diagnostik erforderlich.

## Zusammenfassung

Zielsetzung: In dieser Doktorarbeit wird die Bedeutung der Strain-Analyse im Kardio-MRT als non-invasiver Parameter im Vergleich zu Parametern des invasiven Conductance-Katheters bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie untersucht. Dabei wurden die Maladaptation des rechten Ventrikels (RV Masse, Ejektionsfraktion RVEF, enddiastolisches Volumen EDV/BSA), die Maladaptation der Pulmonalarterie (Stiffness), die diastolische Funktion (Tau,  $E_a$ ,  $E_{cd}$ ), die Kontraktilität ( $E_{es}$ ) und das RV-PA-Coupling ( $E_{es}/E_a$ ) in Zusammenhang mit dem Strain untersucht.

Hintergrund: Die Rechtsherzinsuffizienz definiert die Prognose der pulmonalen Hypertonie maßgeblich. Bei der pulmonalen Hypertonie liegt ein hoher pulmonal vaskulärer Widerstand vor, der rechte Ventrikel ist einer hohen Druck- und Volumenbelastung ausgesetzt. Dies führt zu maladaptiven Veränderungen des Ventrikels (Hypertrophie, Fibrosierung, Nachlasterrhöhung, Dilatation etc.) und schließlich zur Rechtsherzinsuffizienz. Der Conductance-Katheter gilt als invasiver Goldstandard zur Erhebung von PV-Loops und zur Messung der Kontraktilität. Die Strain-Analyse als non-invasive Diagnostik wurde diesbezüglich noch wenig untersucht.

Methoden: In der Studie wurden 38 Patient\*innen untersucht. Am ersten Tag erfolgte ein Kardio-MRT und an Tag 2 oder 3 die Katheteruntersuchung. Im MRT wurde die Strain-Analyse durchgeführt. Zur Erhebung der Kontraktilität fand die Single-Beat-Methode Anwendung. Zur Evaluation von Korrelationen wurden die logistische Regression und die lineare Regression angewendet.

Ergebnisse: Die RV-Masse ( $P=0,016$ ) und die RV EF ( $P<0,001$ ) korrelierten mit dem longitudinalen Strain (RV GLS) der langen Achse. Das RV EDV/BSA ( $P=0,001$ ) zeigte Korrelationen mit dem radialen Strain (RV GRS) der kurzen Achse. Die Stiffness der Pulmonalarterie ( $P<0,001$ ) korrelierte signifikant mit dem circumferentialen Strain (RV GCS) der kurzen Achse. Auch die gewählten diastolischen Parameter ergaben signifikante Zusammenhänge. Tau ( $P=0,001$ ) korrelierte mit dem longitudinalen Strain der langen Achse. Die arterielle Elastance zeigte signifikante Korrelationen mit jedem Strain außer dem circumferentialen Strain der kurzen Achse. Die enddiastolische Elastance korrelierte signifikant mit jedem Strain. Der RV GLS/(RV EDV/BSA) zeigte signifikante Korrelationen mit den diastolischen Parametern. Das RV-PA-Coupling korrelierte signifikant mit jedem Strain. Die endsystolische Elastance zeigte keine Korrelation mit dem Strain.

Diskussion: Die Strain Analyse zeigte sich als guter Parameter zur Differenzierung einer rechtsventrikulären Maladaptation, ebenso zur Differenzierung der rechtsventrikulären diastolischen Funktion und des RV-PA-Coupling. Der RV GLS/(RV EDV/BSA) erwies sich als hochsignifikanter non-invasiver Parameter der diastolischen Stiffness. Die Kontraktilität ergab keine Zusammenhänge. Die Strain-Analyse ist eine vielversprechende non-invasive Diagnostik.

## Abstract

**Objectives:** This dissertation investigates the value of the strain-analysis on cardiac MRI as a non-invasive parameter compared to conductance catheter parameters in patients with pulmonary hypertension. Maladaptation of the right ventricle (RV mass, ejection fraction RVEF, end-diastolic volume EDV/BSA), maladaptation of the pulmonary artery (stiffness), diastolic function (Tau,  $E_a$ ,  $E_{cd}$ ), contractility ( $E_{es}$ ), and RV-PA coupling ( $E_{es}/E_a$ ) were studied in relation to the strain.

**Background:** Right ventricular failure largely defines the prognosis of pulmonary hypertension. In pulmonary hypertension, high pulmonary vascular resistance prevails, and the right ventricle is subjected to high pressure and volume stress. This leads to maladaptive changes in the ventricle (hypertrophy, fibrosis, afterload increase, dilatation etc.) and eventually leads to right heart failure. Conductance catheter is considered the invasive gold standard for eliciting PV loops and measuring, for example, contractility. Strain-analysis as a non-invasive diagnostic tool has been little studied in this regard.

**Methods:** In the study, 38 patients were examined. Cardiac MRI was performed on the first day and catheterization on day 2 or 3. Strain analysis was performed in the MRI. The single-beat-method was used to assess contractility. Logistic regression and linear regression were used to evaluate correlations.

**Results:** RV mass ( $P=0.016$ ) and RV EF ( $P<0.001$ ) correlated with long axis longitudinal strain (RV GLS). RV EDV/BSA ( $P=0.001$ ) showed correlations with the short axis radial strain (RV GRS). Pulmonary artery stiffness ( $P<0.001$ ) correlated significantly with the short axis circumferential strain (RV GCS). The diastolic parameters also yielded significant correlations. Tau ( $P=0.001$ ) correlated with long axis longitudinal strain. Arterial elastance showed significant correlations with every strain except the short axis circumferential strain. End-diastolic elastance correlated significantly with each strain. The RV GLS/(RV EDV/BSA) showed significant correlations with the diastolic parameters. RV PA coupling correlated significantly with each strain. End-systolic elastance showed no correlation with the strain.

**Conclusions:** Strain analysis was shown to be a good parameter for differentiating right ventricular maladaptation, right ventricular diastolic function, and RV-PA coupling. The RV GLS/(RV EDV/BSA) emerged as a highly significant non-invasive parameter of the diastolic stiffness. Contractility did not yield any correlations. Nevertheless, strain analysis is a promising noninvasive diagnostic tool.

## Abkürzungsverzeichnis

6MGT	6-Minuten-Gehtest
ALK-1	Activin receptor-like kinase-1
AUC	Area under the curve
BMPR2	Bone morphogenetic protein type II receptor
BNP	Brain natriuretic peptide
BSA	Körperoberfläche (body surface area)
CO	Herzzeitvolumen (cardiac output), HZV
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (chronic thromboembolic pulmonary hypertension)
dPAP	Diastolischer pulmonalarterieller Druck (diastolic pulmonal arterial pressure)
E <sub>a</sub>	Arterielle Elastance
ECV	Extrazelluläres Volumen (myocardial extracellular volume)
EDD	Enddiastolischer Durchmesser (enddiastolic diameter)
EDP	Enddiasystolischer Druck (enddiastolic pressure)
EDPVR	Enddiastolische Druck-Volumenbeziehung (enddiastolic pressure volume relationship)
EDV	Enddiastolisches Volumen (enddiastolic volume)
E <sub>ed</sub>	Enddiastolische Elastance
E <sub>es</sub>	Endsystolische Elastance
EF	Ejektionsfraktion
ESD	Endsystolischer Durchmesser (endsystolic diameter)

ESP	Endsystolischer Druck (endsystolic pressure)
ESPVR	Endsystolische Druck-Volumenbeziehung (endsystolic pressure volume relationship)
ESV	Endsystolisches Volumen (endsystolic volume)
F	French
GCS	Globaler circumferentialer Strain
GLS	Globaler longitudinaler Strain
GRS	Globaler radialer Strain
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HZV	Herzzeitvolumen, CO
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
la	Lange Achse (long axis)
LGE	Late-Gadolinium-Enhancement
LV	Linker Ventrikel
M	Masse (mass)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	Pulmonalarterieller Mitteldruck (mean pulmonal arterial pressure)
MRT	Magnetresonanztomografie
n.a.	Nicht anwendbar
ns	Nicht signifikant
P	Druck (pressure)
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie (Pulmonary arterial hypertension)
PAP	Pulmonal arterieller Druck (pulmonal arterial pressure)
PAWP	Pulmonal arterieller Wedge-Druck (pulmonary artery wedge pressure)

PH	Pulmonale Hypertonie
$P_{\max}$	Maximal möglicher Druck
PP	Pulsdruck (pulse pressure)
PPHN	Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (Persistent pulmonary hypertension of the newborn)
PV loops	Druck-Volumen-Kurven (Pressure-Volume Loops)
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand (pulmonary vascular resistance)
RAP	Rechter Vorhofdruck (right atrial pressure)
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
RV	Rechte Ventrikel (right ventricle) oder rechtsventrikulär (right ventricular)
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (right ventricular ejection fraction)
RVIP	Rechtsventrikulärer Insertionspunkt (right ventricular insertion point)
sa	Kurze Achse (short axis)
SEM	Standardfehler (standard error of mean)
sPAP	Systolischer pulmonal arterieller Druck (systolic pulmonal arterial pressure)
SV	Schlagvolumen (stroke volume)
TE	Echozeit (echo time)
TR	Zeitliche Auflösung (temporal resolution)
V	Volumen (volume)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (world health organisation)
z.B.	Zum Beispiel

## **Genehmigung zur Verwendung von Tabellen und Grafiken**

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit wurden bereits in dem folgenden Paper publiziert. In Rücksprache mit Eisel Joy Bungcasan des Researcher Support des ELSEVIER Verlags wurde die Verwendung der Tabellen und Grafiken genehmigt.

Tello K, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Seeger W, Wilhelm J, Gall H, Richter MJ (2019) Cardiac Magnetic Resonance Imaging-Based Right Ventricular Strain Analysis for Assessment of Coupling and Diastolic Function in Pulmonary Hypertension. JACC Cardiovasc Imaging 12(11 Pt 1):2155–2164. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.032

### **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Funktionelle NYHA-Klassifikation .....	7
Tabelle 2: Übersicht der Diagnosen und Therapien [1] .....	21
Tabelle 3: Allgemeine Daten vom MRT, Rechtsherz- und Conductance-Katheter [1] ..	22
Tabelle 4: Cut-offs für den Strain durch Differenzierung vom RV-PA-Coupling [1]....	40

### **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Druck-Volumen-Kurven .....	5
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Strainmessungen [1] .....	23
Abbildung 3: MRT-Bilder der Strain-Analyse zweier Beispielpatienten .....	24
Abbildung 4: PV loops zweier Beispielpatienten .....	25
Abbildung 5: Longitudinaler Strain zweier Beispielpatienten .....	25
Abbildung 6: Radialer Strain zweier Beispielpatienten .....	26
Abbildung 7: Circumferentialer Strain zweier Beispielpatienten .....	26
Abbildung 8: Strain zu RV Masse [1] .....	27
Abbildung 9: Strain zu RV EF [1] .....	28
Abbildung 10: Strain zu RV EDV/BSA [1] .....	29
Abbildung 11: Strain in den Tertialen, definiert nach dem Ausmaß der Dilatation .....	29
Abbildung 12: Korrelation der Stiffness mit dem longitudinalen Strain [1].....	30
Abbildung 13: Korrelation von Tau mit dem longitudinalen Strain [1] .....	31

Abbildung 14: Strainparameter nach dem Cut-off von $E_a$ .....	32
Abbildung 15: Strainparameter nach dem Cut-off von $E_{ed}$ .....	33
Abbildung 16: Korrelationen von $E_{ed}$ mit Strainparametern [1].....	34
Abbildung 17: Korrelation von der Stiffness mit dem Quotienten des longitudinalen Strains zum RV EDV/BSA [1].....	35
Abbildung 18: Korrelationen mit Tau [1] .....	36
Abbildung 19: Korrelation von $E_a$ mit Strainparametern [1] .....	36
Abbildung 20: $E_{es}$ korreliert mit dem Strain [1].....	37
Abbildung 21: Der $E_{es}/E_a$ Cut-off korreliert mit Strainparametern.....	38
Abbildung 22: Die Korrelation von $E_{es}/E_a$ mit Strainparametern [1].....	39
Abbildung 23: Area under the curve zur Diskriminierung vom RV-PA-Coupling für die Strainparameter [1].....	41
Abbildung 24: Verlauf des Strains unter der Maladaptation bei pulmonaler Hypertonie .....	43
Abbildung 25: Herzfunktion und Strain.....	46

## Literaturverzeichnis

1. Tello K, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Seeger W, Wilhelm J, Gall H, Richter MJ (2019) Cardiac Magnetic Resonance Imaging-Based Right Ventricular Strain Analysis for Assessment of Coupling and Diastolic Function in Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 12(11 Pt 1):2155–2164. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.032
2. Marius M. Hoeper MD, Harm Jan Bogaard MD, Robin Condliffe MD, Robert Frantz MD, Dinesh Khanna MD, Marcin Kurzyna MD, David Langleben MD, Alessandra Manes MD, Toru Satoh MD, Fernando Torres MD, Martin R. Wilkins MD, David B. Badesch MD (2013) Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 62, No. 25):50
3. Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, Jesus Perez VA de (2019) The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. What's old is new. *F1000Res* 8. doi:10.12688/f1000research.18811.1
4. Ryan JJ, Thenappan T, Luo N, Ha T, Patel AR, Rich S, Archer SL (2012) The WHO classification of pulmonary hypertension: A case-based imaging compendium. *Pulm Circ* 2(1):107–121. doi:10.4103/2045-8932.94843
5. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R (2013) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62(25 Suppl):41. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.029
6. Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Rosenkranz S, Schranz D (2010) Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Kardiologie* 4(3):189–207. doi:10.1007/s12181-010-0269-z
7. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, Otero I, Pérez-Peñate G, Sala E, Escribano P (2018) Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Resumen de recomendaciones. *Arch Bronconeumol* 54(4):205–215. doi:10.1016/j.arbres.2017.11.014
8. Herold G (Hrsg) (2016) *Innere Medizin 2016. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Selbstverlag, Köln

9. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF (Hrsg) (2019) Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Elsevier, Philadelphia, PA
10. Ho SY, Nihoyannopoulos P (2006) Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart* 92 Suppl 1:13. doi:10.1136/hrt.2005.077875
11. Jiang L, Levine RA, Weyman AE (1997) Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Volume and Function. *Echocardiography* 14(2):189–206
12. Louis J. Dell'Italia The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol* October 1991:658–720
13. Lorenz C, Walker E, Morgan V, Klein S, Graham T (1999) Normal Human Right and Left Ventricular Mass, Systolic Function, and Gender Differences by Cine Magnetic Resonance Imaging. *J. of Cardiovascular Magnetic Resonance* 1(1):7–21. doi:10.3109/10976649909080829
14. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ (2008) Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 117(11):1436–1448. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576
15. Dell'Italia LJ, Walsh RA (1988) Acute determinants of the hangout interval in the pulmonary circulation. *Am Heart J* 116(5 Pt 1):1289–1297
16. Petitjean C, Rougon N, Cluzel P (2005) Assessment of myocardial function: a review of quantification methods and results using tagged MRI. *J Cardiovasc Magn Reson* 7(2):501–516
17. Brown KA, Ditchey RV (1988) Human right ventricular end-systolic pressure-volume relation defined by maximal elastance. *Circulation* 78(1):81–91. doi:10.1161/01.CIR.78.1.81
18. W L Maughan, A Shoukas, K Sagawa and M L Weisfeldt (1979) Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. *Circulation Research published by the American Heart Association*:309–315. doi:10.1161/01.RES.44.3.309
19. Klotz S, Dickstein ML, Burkhoff D (2007) A computational method of prediction of the end-diastolic pressure-volume relationship by single beat. *Nat Protoc* 2(9):2152–2158. doi:10.1038/nprot.2007.270

20. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N (2017) The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 69(2):236–243. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.047
21. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA (1973) Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 32(3):314–322
22. Trip P, Rain S, Handoko ML, van der Bruggen C, Bogaard HJ, Marcus JT, Boonstra A, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, Man FS de (2015) Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 45(6):1603–1612. doi:10.1183/09031936.00156714
23. Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, Deible C, Kosaraju V, Bunner C, Mathier MA, Lacomis J, Champion HC, Simon MA (2015) RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart* 101(1):37–43. doi:10.1136/heartjnl-2014-306142
24. Bai X (2008) Calculation of left ventricular relaxation time constant-Tau in humans by continuous-wave Doppler. *Open Cardiovasc Med J* 2:9–11. doi:10.2174/1874192400802010009
25. Naeije R, Brimiouille S, Dewachter L (2014) Biomechanics of the right ventricle in health and disease (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 4(3):395–406. doi:10.1086/677354
26. Dell'Italia LJ, Walsh RA (1988) Application of a time varying elastance model to right ventricular performance in man. *Cardiovasc Res* 22(12):864–874
27. Grossman W, Braunwald E, Mann T, McLaurin LP, Green LH (1977) Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from end-systolic pressure-volume relations. *Circulation* 56(5):845–852
28. Starling MR, Walsh RA, Dell'Italia LJ, Mancini GB, Lasher JC, Lancaster JL (1987) The relationship of various measures of end-systole to left ventricular maximum time-varying elastance in man. *Circulation* 76(1):32–43
29. Brimiouille S, Wauthy P, Ewalenko P, Rondelet B, Vermeulen F, Kerbaul F, Naeije R (2003) Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284(5):30. doi:10.1152/ajpheart.01023.2002
30. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV, Jessup M, Grizzle WE, Aldred MA, Cool CD, Tuder RM (2012) Modern age

- pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 186(3):261–272. doi:10.1164/rccm.201201-0164OC
31. Tuder RM (2014) How do we measure pathology in PAH (lung and RV) and what does it tell us about the disease. *Drug Discov Today* 19(8):1257–1263. doi:10.1016/j.drudis.2014.05.022
  32. Galiè N, Palazzini M, Manes A (2010) Pulmonary arterial hypertension. From the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 31(17):2080–2086. doi:10.1093/eurheartj/ehq152
  33. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM (2013) Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension. Physiology and pathobiology. *Journal of the American College of Cardiology* 62(25 Suppl):D22-33. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.027
  34. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Morrell NW (2013) Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 62(25 Suppl):12. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.025
  35. Hunt JM, Bethea B, Liu X, Gandjeva A, Mammen PPA, Stacher E, Gandjeva MR, Parish E, Perez M, Smith L, Graham BB, Kuebler WM, Tuder RM (2013) Pulmonary veins in the normal lung and pulmonary hypertension due to left heart disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 305(10):36. doi:10.1152/ajplung.00186.2013
  36. Maron BA, Zamanian RT, Waxman AB (2016) Pulmonary hypertension. Basic science to clinical medicine. Springer, Cham
  37. Tuder RM, Chacon M, Alger L, Wang J, Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Cool CD, Bishop AE, Geraci M, Semenza GL, Yacoub M, Polak JM, Voelkel NF (2001) Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 195(3):367–374. doi:10.1002/path.953
  38. Voelkel NF, Schranz D (Hrsg) (2015) The Right Ventricle in Health and Disease. *Respiratory Medicine*. Springer New York, New York, NY, s.l.
  39. Anastasiadis K, Westaby S, Antonitsis P (Hrsg) (2015) The Failing Right Heart. Springer International Publishing, Cham, s.l.
  40. Naeije R, Manes A (2014) The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 23(134):476–487. doi:10.1183/09059180.00007414

41. Rain S, Handoko ML, Trip P, Gan CT-J, Westerhof N, Stienen GJ, Paulus WJ, Ottenheijm CAC, Marcus JT, Dorfmüller P, Guignabert C, Humbert M, Macdonald P, Dos Remedios C, Postmus PE, Saripalli C, Hidalgo CG, Granzier HL, Vonk-Noordegraaf A, van der Velden J, Man FS de (2013) Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 128(18):2016-25, 1-10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001873
42. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, Prat-González S, Garcia MJ, Fuster V, Rajagopalan S (2009) Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2(3):286–295. doi:10.1016/j.jcmg.2008.08.007
43. Yamamoto K, Sakata Y, Ohtani T, Takeda Y, Mano T (2009) Heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J* 73(3):404–410
44. Spruijt OA, Vissers L, Bogaard H-J, Hofman MBM, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT (2016) Increased native T1-values at the interventricular insertion regions in precapillary pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 32(3):451–459. doi:10.1007/s10554-015-0787-7
45. D´Alonzo ea (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* (Bd. 54):342–349
46. Nazzareno Galiè, Marius M. Hoeper, Marc J. Humbert, Adam Torbicki, JeanLuc Vachery, Joan Albert Barbera, Maurice Beghetti, Paul Corris, Sean Gaine, Simon Gibbs, Miguel A. Gomez Sanchez, Guillaume Jondeau, Walter Klepetko, Christian Opitz, Andrew Peacock, Lewis J. Rubin, Michael Zellweger, Gerald Simmoneau (2010) ESC Pocket Guidelines, Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.; European Society of Cardiology:3–38
47. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA (2008) Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 117(13):1717–1731. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584
48. American Thoracic Society Board of Directors ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test March 2002
49. Lehmann KG, Platt MS (1999) Improved accuracy and precision of thermodilution cardiac output measurement using a dual thermistor catheter system. *Journal of the*

- American College of Cardiology 33(3):883–891. doi:10.1016/S0735-1097(98)00639-1
50. Kałużna-Oleksy M, Araszkiwicz A, Migaj J, Lesiak M, Straburzyńska-Migaj E (2017) "From right to left": The role of right heart catheterization in the diagnosis and management of left heart diseases. *Adv Clin Exp Med* 26(1):135–141. doi:10.17219/acem/61908
  51. Abdel Kafi S, Mélot C, Vachiéry J-L, Brimiouille S, Naeije R (1998) Partitioning of Pulmonary Vascular Resistance in Primary Pulmonary Hypertension 11 This study was supported by Grant 3.4517.95 from the Fonds de la Recherche Scientifique Médicale Belgium and by the Belgian Foundation for Cardiac Surgery, Brussels. Sophia Abdel Kafi was a fellow of the Erasmus Foundation, Brussels. *Journal of the American College of Cardiology* 31(6):1372–1376. doi:10.1016/S0735-1097(98)00091-6
  52. Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, Yu C-M, Breithardt OA, Kaandorp TAM, Schalijs MJ, van der Wall, E, Nihoyannopoulos P, Bax JJ (2006) Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart* 92 Suppl 1:26. doi:10.1136/hrt.2005.082503
  53. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Spreuwenberg MD, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A (2007) Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 28(10):1250–1257. doi:10.1093/eurheartj/ehl477
  54. Vanderpool RR, Rischard F, Naeije R, Hunter K, Simon MA (2016) Simple functional imaging of the right ventricle in pulmonary hypertension. Can right ventricular ejection fraction be improved? *Int J Cardiol* 223:93–94. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.138
  55. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz G-J, Heymans MW, Bogaard H-J, Boonstra A, Marques KMJ, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A (2011) Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 58(24):2511–2519. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.068
  56. Kim RJ, Judd RM (2003) Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. In vivo imaging of the pathologic substrate for premature cardiac death? *Journal of the American College of Cardiology* 41(9):1568–1572

57. García-Álvarez A, García-Lunar I, Pereda D, Fernández-Jimenez R, Sánchez-González J, Mirelis JG, Nuño-Ayala M, Sánchez-Quintana D, Fernández-Friera L, García-Ruiz JM, Pizarro G, Agüero J, Campelos P, Castellá M, Sabaté M, Fuster V, Sanz J, Ibañez B (2015) Association of myocardial T1-mapping CMR with hemodynamics and RV performance in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 8(1):76–82. doi:10.1016/j.jcmg.2014.08.012
58. Soslow JH, Damon SM, Crum K, Lawson MA, Slaughter JC, Xu M, Arai AE, Sawyer DB, Parra DA, Damon BM, Markham LW (2016) Increased myocardial native T1 and extracellular volume in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Cardiovasc Magn Reson* 18:5. doi:10.1186/s12968-016-0224-7
59. Crowe T, Jayasekera G, Peacock AJ (2018) Non-invasive imaging of global and regional cardiac function in pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 8(1):2045893217742000. doi:10.1177/2045893217742000
60. Choi J-S, Kim S, Yoo D, Shin T-H, Kim H, Gomes MD, Kim SH, Pines A, Cheon J (2017) Distance-dependent magnetic resonance tuning as a versatile MRI sensing platform for biological targets. *Nat Mater* 16(5):537–542. doi:10.1038/nmat4846
61. García-Dorado D, Oliveras J, Gili J, Sanz E, Pérez-Villa F, Barrabés J, Carreras MJ, Solares J, Soler-Soler J (1993) Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. *Cardiovasc Res* 27(8):1462–1469
62. Wang C, Jang J, Neisius U, Nezafat M, Fahmy A, Kang J, Rodriguez J, Goddu B, Pierce P, Berg S, Zhang J, Wang X, Nezafat R (2018) Black blood myocardial T2 mapping. *Magn Reson Med*. doi:10.1002/mrm.27360
63. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG (2017) Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume. A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 19(1):75. doi:10.1186/s12968-017-0389-8
64. Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, Ovize M (2003) Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285(6):7. doi:10.1152/ajpheart.00218.2003

65. Dohi K, Sugiura E, Ito M (2016) Utility of strain-echocardiography in current clinical practice. *J Echocardiogr* 14(2):61–70. doi:10.1007/s12574-016-0282-8
66. Puwanant S, Park M, Popović ZB, Tang WHW, Farha S, George D, Sharp J, Puntawangkoon J, Loyd JE, Erzurum SC, Thomas JD (2010) Ventricular geometry, strain, and rotational mechanics in pulmonary hypertension. *Circulation* 121(2):259–266. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844340
67. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao J-F, Maalouf JF, Ammash NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC (2011) Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 139(6):1299–1309. doi:10.1378/chest.10-2015
68. Oyama-Manabe N, Sato T, Tsujino I, Kudo K, Manabe O, Kato F, Osman NF, Terae S (2013) The strain-encoded (SENC) MR imaging for detection of global right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 29(2):371–378. doi:10.1007/s10554-012-0105-6
69. Haeck MLA, Scherptong RWC, Marsan NA, Holman ER, Schaliij MJ, Bax JJ, Vliegen HW, Delgado V (2012) Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 5(5):628–636. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.971465
70. Anton Vonk-Noordegraaf MD, François Haddad MD, Kelly M. Chin MD, Paul R. Forfia MD, Steven M. Kawut MD, Joost Lumens PhD, Robert Naeije MD, John Newman MD, Ronald J. Oudiz MD, Steve Provencher MD, Adam Torbicki MD, Norbert F. Voelkel MD, Paul M. Hassoun MD (2013) Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 62, No. 25,):33
71. Hunter C. Champion, Evangelos D. Michelakis and Paul M. Hassoun (2009) Comprehensive Invasive and Noninvasive Approach to the Right Ventricle Pulmonary Circulation Unit: State of the Art and Clinical and Research Implications. *Circulation, Journal of the American Heart Association*:992–1007. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674028
72. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, Mathai SC, Zaiman AL, Houston-Harris T, Boyce D, Kelemen BW, Bacher AC, Shah AA, Hummers LK, Wigley FM, Russell SD, Sagar R, Sagar R, Maughan WL, Hassoun PM, Kass DA (2013) Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 6(5):953–963. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000008

73. Inuzuka R, Hsu S, Tedford RJ, Senzaki H (2018) Single-Beat Estimation of Right Ventricular Contractility and Its Coupling to Pulmonary Arterial Load in Patients With Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc* 7(10). doi:10.1161/JAHA.117.007929
74. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M (2016) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
75. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, Franco OH, Hofman A, Schermuly RT, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA (2017) The Giessen Pulmonary Hypertension Registry. Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 36(9):957–967. doi:10.1016/j.healun.2017.02.016
76. Tello K, Dalmer A, Axmann J, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Seeger W, Sommer N, Wilhelm J, Gall H, Richter MJ (2019) Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circ Heart Fail* 12(1):e005512. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005512
77. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S (2005) Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J. of Cardiovascular Magnetic Resonance* 7(5):775–782
78. Sanz J, García-Alvarez A, Fernández-Friera L, Nair A, Mirelis JG, Sawit ST, Pinney S, Fuster V (2012) Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension. A magnetic resonance study. *Heart* 98(3):238–243. doi:10.1136/heartjnl-2011-300462
79. Leather HA, Ama' R, Missant C, Rex S, Rademakers FE, Wouters PF (2006) Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290(6):H2369-75. doi:10.1152/ajpheart.01211.2004

80. Okumura K, Slorach C, Mroczek D, Dragulescu A, Mertens L, Redington AN, Friedberg MK (2014) Right ventricular diastolic performance in children with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Correlation of echocardiographic parameters with invasive reference standards by high-fidelity micromanometer catheter. *Circ Cardiovasc Imaging* 7(3):491–501. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001071
81. Spruijt OA, Man FS de, Groepenhoff H, Oosterveer F, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, Bogaard H-J (2015) The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 191(9):1050–1057. doi:10.1164/rccm.201412-2271OC
82. Guihaire J, Haddad F, Boulate D, Decante B, Denault AY, Wu J, Hervé P, Humbert M, Dartevelle P, Verhoye J-P, Mercier O, Fadel E (2013) Non-invasive indices of right ventricular function are markers of ventricular-arterial coupling rather than ventricular contractility. Insights from a porcine model of chronic pressure overload. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14(12):1140–1149. doi:10.1093/ehjci/jet092

## Publikationsverzeichnis

### Zeitschriftenaufsätze:

1. Tello K, Dalmer A, Axmann J, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Seeger W, Sommer N, Wilhelm J, Gall H, Richter MJ (2019) Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circ Heart Fail* 12(1):e005512. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005512
2. Tello K, Dalmer A, Husain-Syed F, Seeger W, Naeije R, Ghofrani HA, Gall H, Richter MJ (2019) Multibeat Right Ventricular-Arterial Coupling during a Positive Acute Vasoreactivity Test. *Am J Respir Crit Care Med* 199(11):e41-e42. doi:10.1164/rccm.201809-1787IM
3. Tello K, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Seeger W, Dumitrescu D, Sommer N, Brunst A, Gall H, Richter MJ (2019) Impaired right ventricular lusitropy is associated with ventilatory inefficiency in PAH. *Eur Respir J*. doi:10.1183/13993003.00342-2019
4. Tello K, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Seeger W, Wilhelm J, Gall H, Richter MJ (2019) Cardiac Magnetic Resonance Imaging-Based Right Ventricular Strain Analysis for Assessment of Coupling and Diastolic Function in Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.032
5. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Mohajerani E, Seeger W, Herberg U, Sommer N, Gall H, Richter MJ (2019) Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 12(9):e009047. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009047
6. Tello K, Dalmer A, Vanderpool RR, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Seeger W, Wiegand M, Gall H, Richter MJ (2019) Right ventricular function correlates of right atrial strain in pulmonary hypertension. A combined cardiac magnetic resonance and conductance catheter study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. doi:10.1152/ajpheart.00485.2019

7. Richter MJ, Fortuni F, Wiegand MA, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Seeger W, Sommer N, Gall H, Ghio S, Tello K (2020) Association of right atrial conduit phase with right ventricular lusitropic function in pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. doi:10.1007/s10554-019-01763-x
8. Richter MJ, Badagliacca R, Wan J, Vanderpool R, Dalmer A, Ghofrani HA, Harth S, Seeger W, Gall H, Naeije R, Tello K (2020) Right ventricular dyssynchrony. From load-independent right ventricular function to wall stress in severe pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 10(2):2045894020925759. doi:10.1177/2045894020925759

## **Eidesstattliche Erklärung zur Dissertation**

„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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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.“

Gießen, der \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Antonia Dalmer

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Die vorliegende Dissertation wurde am medizinischen Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH und dem Excellence Cluster Cardio-Pulmonary System (ECCPS) unter der Direktion von Prof. Dr. med. Werner Seeger absolviert. Ich danke Ihnen für die Ermöglichung und Unterstützung bei der Dissertation. Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater PD Dr. Khodr Tello für die großartige Zusammenarbeit, viel Rat und viel klinische Erfahrung bedanken. Ich danke dir für deine Anleitung in allen Themen. Lieber Khodr, du hast immer einen guten Rat. Ich danke für dein Verständnis bei allen Fragen, dein Vertrauen und deine Förderung. Dies gilt auch für meinen engen Berater und Betreuer Prof. Dr. Dr. Henning Gall. Die Möglichkeit 1,5 Jahre im Rechtsherzkatheter und in der Spiroergometrie mitzuarbeiten, hat mich als Person und als Ärztin sehr geprägt. Henning ich konnte immer von deinen Erfahrungen und deiner Expertise profitieren. Herr PD Dr. Manuel Richter möchte ich als Betreuer ebenfalls für die Ratschläge und Unterstützung danken. Susanne Wissgott, dem Team der Ambulanz und den anderen Doktoranden danke ich für Ihre Hilfsbereitschaft, Initiative, Wertschätzung und großartige Zusammenarbeit. Liebe Susanne, ich konnte so viel von dir lernen. Ich danke dir für deine Herzlichkeit und deine Geduld. In trauriger Erinnerung danke ich auch dir Hans Martin Stenger. Dir verdanke dir meine Leidenschaft für EKGs, an deine Güte und deine Freundlichkeit werde ich mich immer erinnern.

Auch all meinen Freunden möchte ich danken für die moralische Unterstützung und für das Mitschreiben in den Vorlesungen, wenn ich mal wieder an meiner Doktorarbeit arbeitete. Insbesondere danke ich Ann-Cathrin Thiesse-Kraul für das Gegenlesen meiner Arbeit und den zahlreichen Formulierungstipps. Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Danke für eure Tipps, eure Geduld, eure Motivation und eure Unterstützung. Ich danke meinen Eltern Gabriele und Bernd Dalmer für eure immerwährende Unterstützung, eurer Liebe und euer Stolz. Ihr habt mich zu der Ärztin gemacht, die ich nun bin. Ich liebe euch mit ganzem Herzen. Danke. Mein Dank und meine Liebe gilt auch Edda Trompa und Erich Trompa. Mein geliebter Großvater, leider kannst du diese Arbeit nicht mehr lesen. Du bist mein Vorbild und mein Idol. Ich hoffe du blickst auf mich mit Stolz.

DOI dieser Dissertation: <http://dx.doi.org/10.22029/jlupub-1096>