

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

Prognostischer Wert eines Echokardiographie-basierten Risikoscores bei
Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Camilla Olga Luise Wagner

aus Berlin

Würzburg, September 2022

Referent:

Priv.-Doz. Dr. Peter Nordbeck

Korreferentin:

Prof. Dr. Kristina Lorenz

Dekan:

Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2023

Die Promovendin ist Ärztin

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Die Problematik der Herzinsuffizienz	1
1.1.1	Definition, Ätiologie und Klassifikation der Herzinsuffizienz.....	2
1.1.2	Diagnostik der Herzinsuffizienz.....	4
1.2	Echokardiographie als diagnostisches Mittel bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz.....	6
1.3	Prinzip der echokardiographischen Messung	7
1.3.1	M-Mode & B-Mode	7
1.3.2	Doppler-Echokardiographie	8
1.3.3	2D Speckle Tracking Imaging	8
1.4	Prognostische Beurteilung von Patient*innen mit Herzinsuffizienz.....	11
1.5	Thema & Fragestellung der Arbeit	11
2	MATERIAL UND METHODEN	13
2.1	Studiendesign & Studienpopulation	13
2.1.1	Ausschlusskriterien	14
2.2	Anamnestische, klinische und laborchemische Untersuchungen	15
2.3	Echokardiographische Untersuchung	15
2.3.1	Untersuchung der Herzmorphologie	16
2.3.2	Parameter zur Erhebung der Funktion des Herzens	17
2.3.3	2D Speckle-tracking Imaging	21
2.3.4	Erhebung der Funktion der Herzklappen	23
2.4	Verlaufsbeobachtung	24
2.5	Studienendpunkte	24
2.6	Statistik	24
2.6.1	Datenaufbereitung	25
2.6.2	Datenanalyse	25
2.7	Ethische Aspekte dieser Arbeit	26
3	ERGEBNISSE	27
3.1	Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung	27

3.2	Klinische Charakteristika der Studienpopulation.....	27
3.3	Ermittlung von klinischen Risikofaktoren	29
3.4	Echokardiographische Charakteristika der Studienpopulation	31
3.5	Entwicklung eines Echokardiographie-basierten Risiko-Scores für Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz	32
3.6	Klinische Charakteristika bei Niedrig-, Mittel- und Hochrisikopatient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz	39
3.7	Prognostischer Wert des Echo-Risiko-Scores bei ischämischer Herzinsuffizienz.....	39
3.8	Verbesserte prognostische Leistung mithilfe des Echo-Risiko-Scores bei Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz.....	41
4	DISKUSSION	43
4.1	Prognostischer Wert der echokardiographischen Prädiktoren.....	43
4.2	Einordnung in die Literatur.....	46
4.3	Prognostischer Wert des Echo-Risiko-Scores bei Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF	47
4.4	Bedeutung im klinischen Alltag	47
4.5	Limitationen.....	49
5	ZUSAMMENFASSUNG	50
6	LITERATURVERZEICHNIS	51

APPENDIX

I	Abkürzungsverzeichnis
II	Abbildungsverzeichnis
III	Tabellenverzeichnis
IV	Danksagung
V	Lebenslauf

1 EINLEITUNG

1.1 Die Problematik der Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz (HI) stellt eine große Herausforderung für die Medizin dar: Die Prävalenz von HI beträgt derzeit ca. 2% in der westlichen Welt, für Deutschland sind Zahlen bis zu 7% zu finden, und man erwartet in den kommenden Jahrzehnten einen exponentiellen Anstieg.^{1,2}

Dies ergibt sich z.B. aus der verlängerten Lebenserwartung, da die Prävalenz von HI stark altersabhängig ist: Während für Menschen ab dem 60. Lebensjahr eine Prävalenz von ca. 4% gilt, geht man ab dem 80. Lebensjahr schon von einer Prävalenz von 25% aus.³⁻⁵

Weitere Faktoren für den Anstieg der Prävalenz sind die besseren Therapiemöglichkeiten von HI, welche ein längeres Überleben ermöglichen, und das verbesserte Überleben von Patient*innen mit koronarer Herzkrankheit (KHK): KHK stellt eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung von HI dar, die sogenannte ischämische HI, welche mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert ist.^{6,7}

Die Wahrscheinlichkeit, dass Patient*innen mit chronischer HI im Verlauf ihrer Erkrankung stationär aufgenommen werden müssen, ist hoch. Die Zahl der wegen HI aufgenommen Patient*innen steigt jährlich an, und laut Krankenkassendaten wurde 2010 fast die Hälfte aller Patient*innen mit chronischer HI einmal jährlich stationär behandelt.⁸

Tatsächlich gehört HI in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen. 2015 wurden 5,1% aller Todesfälle auf HI zurückgeführt. Das machte HI zur zweithäufigsten Todesursache bei Frauen und zur vierthäufigsten Todesursache bei Männern.⁹

Um eine optimale Versorgung von Patient*innen zu gewährleisten, ist die prognostische Beurteilung der Patient*innen von großer Bedeutung. Daher war das Ziel dieser Studie zunächst, die größten Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome bei Patient*innen mit ischämischer HI zu definieren und im nächsten Schritt eine Möglichkeit der Risikostratifizierung basierend auf echokardiographischen Parametern für diese Patient*innen zu entwickeln (siehe Kapitel 1.5 Thema & Fragestellung der Arbeit).

1.1.1 Definition, Ätiologie und Klassifikation der Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz (HI) ist ein komplexes Krankheitsbild, das sich laut den Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) als klinisches Syndrom präsentiert, das aus Kardinalsymptomen wie Atemnot, Schwellung der Knöchel und Müdigkeit besteht, möglicherweise in Kombination mit klinischen Zeichen, wie z.B. erhöhtem Jugularvenendruck, pulmonalen Rasselgeräuschen oder peripheren Ödemen.¹⁰ Typische Symptome und Zeichen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.⁹

Tabelle 1: Symptome und klinische Zeichen der Herzinsuffizienz
Die Tabelle wurde nach den nationalen Versorgungsleitlinien für chronische Herzinsuffizienz der Bundesärztekammer modifiziert⁹:

Symptome	Klinische Zeichen
typisch	spezifisch
<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe (Belastungsdyspnoe, Ruhedyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe) • Leistungsminderung (Müdigkeit, allg. Schwäche, inadäquate Erschöpfung nach Belastung) • Flüssigkeitsretention (periphere Ödeme, Pleuraerguss, Aszites, Gewichtszunahme) • Nykturie 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter Jugularvenendruck • Hepatojugulärer Reflux • Drittes Herzgeräusch (Galopp-Rhythmus) • Verlagerter Herzspitzenstoß
weniger typisch	weniger spezifisch
<ul style="list-style-type: none"> • Nächtlicher Husten • Keuchen • Völlegefühl • Appetitlosigkeit • Verwirrung • Depression • Herzklopfen, Schwindel, Synkopen 	<ul style="list-style-type: none"> • Tachykardie • Pulmonale Rasselgeräusche, die nach Husten persistieren • Tachypnoe, Cheyne-Stokes-Atmung • Oligurie • Hepatomegalie • Gewebeschwund, Kachexie • Kalte Akren • Arrhythmischer Puls

Die Definition des Krankheitsbildes über die klinische Präsentation der Patient*innen macht sich auch die *New York Heart Association* (NYHA) in ihrer Klassifikation zunutze, welche HI nach Leistungsfähigkeit der Patient*innen in vier Stadien einteilt (Tabelle 2).¹¹

Tabelle 2: Funktionelle Schweregrade von HI (NYHA-Klassifikation)
Anhand der subjektiven Beschwerden ist eine Einteilung in vier Stadien möglich:

NYHA I	Objektiver Nachweis einer kardialen Dysfunktion ohne körperliche Limitation
NYHA II	Beschwerden bei mind. mittelschwerer körperlicher Belastung (z.B. 2 Stockwerke Treppensteigen)
NYHA III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung (z.B. 1 Stockwerk Treppensteigen)
NYHA IV	Beschwerden in Ruhe

EINLEITUNG

Es gibt außerdem die Möglichkeit, die HI anhand der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (LVEF) nach der Klassifikation der ESC in drei verschiedene Kategorien einzuteilen.¹⁰ Mit LVEF ist der prozentuale Anteil des enddiastolischen Gesamtvolumens gemeint, welcher vom Herzen in die Aorta ausgeworfen wird. Die LVEF beträgt bei gesundem Herzen unter Ruhebedingungen ca. 55-60% (ca. 70 - 120 ml).¹²

Haben Patient*innen eine verminderte LVEF von $\leq 40\%$ spricht man von einer HI mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF). Besteht eine LVEF von 40-49%, spricht man von HI mit mittelgradiger Ejektionsfraktion (HFmrEF). Patient*innen, die eine LVEF von $>50\%$ aufweisen, haben eine HI mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF). Zusätzlich zur LVEF gibt es weitere Kriterien, wie z.B. klinische Symptome, erhöhte Werte des Laborparameters NT-proBNP ($>125\text{pg/ml}$) oder BNP ($>35\text{pg/ml}$) und Beurteilung der Struktur und diastolischen Funktion des Herzens, die in die Einteilung der ESC mit einfließen.¹⁰ Die Einteilung der HI nach den Kriterien der ESC ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Einteilung der Herzinsuffizienz anhand der Ejektionsfraktion
 Die LVEF ermöglicht eine Einteilung der HI in drei Gruppen. Weitere Kriterien: erhöhte natriuretische Peptide, klinische Symptome, eine strukturelle Herzkrankheit oder eine diastolische Dysfunktion.
¹⁾ klinische Zeichen sind möglicherweise in den frühen Stadien der HI (insb. bei HFpEF) und bei optimal medikamentös eingestellten Patient*innen nicht vorhanden.
 Die Tabelle wurde nach den Richtlinien für Diagnose und Therapie akuter und chronischer Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology modifiziert¹⁰:

		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
KRITERIEN	1	Symptome \pm Zeichen ¹	Symptome \pm Zeichen ¹	Symptome \pm Zeichen ¹
	2	LVEF $\leq 40\%$	LVEF 40-49%	LVEF $> 50\%$
	3	-	1. erhöhtes NT-proBNP / BNP 2. mind. 1 der folgenden Kriterien: a) Strukturelle Herzerkrankung b) diastolische Dysfunktion	

Der pathophysiologische Prozess hinter HI ist folgender: Das Herz von Patient*innen mit HI ist nicht mehr in der Lage, das Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, sodass der Gewebestoffwechsel nicht mehr sichergestellt werden kann.⁴ Ursächlich für dieses Unvermögen, das Gewebe mit genügend Blut zu versorgen, ist eine strukturelle und/oder funktionelle Anomalie des Herzens, die zu erhöhten intrakardialen Drücken und/oder einem unzureichenden Herzzeitvolumen in Ruhe und/oder bei Belastung führt.¹⁰

Die häufigste Ursache für HI ist eine Dysfunktion des Myokards – diese kann in der Systole, in der Diastole oder in beiden Phasen des Herzzyklus auftreten. Diese Dysfunktion

entsteht in vielen Fällen durch eine eingeschränkte Sauerstoffversorgung des Myokards im Rahmen einer KHK.^{10,11} Diese ischämische Herzerkrankung spielt in der Pathogenese der HI eine wichtige Rolle, da KHK das Risiko an HI zu erkranken um das 8-fache erhöht.¹³ KHK bezeichnet die Manifestation von Atherosklerose an den Koronararterien, wodurch es zu Elastizitätsverlust, Verhärtung und vermindertem Lumendurchmesser der Gefäße kommt, was zu einer verminderten Perfusion des Herzens führt.¹⁴ Dies kann wiederum zu einem Myokardinfarkt führen, welcher als Folgeerkrankung eine HI mit sich bringen kann. Wenn bei Patient*innen mit HI eine KHK festgestellt wird oder sie bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben, spricht man von einer **ischämischen Herzinsuffizienz**.

Eine andauernde Druckbelastung bei arterieller Hypertonie, pathologische Veränderungen der Herzklappen, des Perikards oder Endokards sowie Herzrhythmusstörungen können ebenfalls zur Entstehung einer HI beitragen.^{10,15}

1.1.2 Diagnostik der Herzinsuffizienz

Um eine chronische HI bei Patient*innen feststellen zu können, müssen typische Symptome und/oder klinische Zeichen festgestellt werden (siehe Tabelle 1). Da diese jedoch auch durch andere Erkrankungen hervorgerufen werden können (bspw. arterielle Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus), ist für die zuverlässige Diagnose einer HI entscheidend, dass zusätzlich eine Funktionsstörung des linken Ventrikels oder eine andere strukturelle Herzerkrankung nachgewiesen wird.⁹

Weiterhin sollten anamnestisch Risikofaktoren, wie z.B. ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, arterielle Hypertonie, Alkoholmissbrauch, familiäre Disposition oder eine chronische Niereninsuffizienz abgefragt werden, da diese eine HI wahrscheinlicher machen, und eine Untersuchung auf typische klinische Zeichen durchgeführt werden.¹⁰

Zur weiteren Abklärung wird empfohlen, eine labordiagnostische Untersuchung und ein 12-Kanal-EKG durchzuführen.⁹ Durch Labordiagnostik kann der Verdacht auf HI erhärtet und Begleiterkrankungen identifiziert werden, die sowohl für die Prognose als auch die Therapie der Patient*innen relevant sein können. Laborparameter, deren Erhebung sinnvoll ist, werden in Tabelle 4 aufgeführt.⁹

EINLEITUNG

Tabelle 4: Nützliche Laborparameter bei Verdacht auf Herzinsuffizienz

Nicht alle Parameter müssen bei allen Patient*innen zwingend erhoben werden; ggf. können weitere Parameter ergänzt werden.

¹⁾ab >35pg/ml BNP und >125pg/ml NT-proBNP erhärtet sich der Verdacht auf eine HI.

Die Tabelle wurde nach den nationalen Versorgungsleitlinien für chronische Herzinsuffizienz der Bundesärztekammer modifiziert⁹:

Diagnosestellung	
(Ausschluss einer Herzinsuffizienz, Erhärtung des Verdachts, v.a. bei erhaltener LVEF)	
<ul style="list-style-type: none">• Natriuretische Peptide BNP/NT-proBNP¹	
Differentialdiagnostik	
<ul style="list-style-type: none">• Blutbild• Serumelektrolyte• Blutzucker, HbA1c• Leberenzyme• Urinstatus	<ul style="list-style-type: none">• Gesamt-Eiweiß (+Albumin im Serum)• Harnstoff• Entzündungsmarker CRP• TSH• Lipidstatus

Bei Durchführung des 12-Kanal-EKGs ist zu beachten, dass identifizierte Anomalien unspezifisch sind (Spezifität 56-60%) und somit eine HI nicht beweisen, während unauffällige EKGs eine HI nicht ausschließen.¹⁶ Dennoch wird ein EKG empfohlen, da man zusätzliche Informationen zur Ätiologie der Herzinsuffizienz erhalten könnte (z.B. Status nach Myokardinfarkt) und man so einen Ausgangsbefund erhält, um später auftretende Veränderungen im EKG identifizieren zu können. Außerdem haben Anomalien im EKG unter Umständen Konsequenzen für die Therapieplanung.^{9,10}

Sollte nach den oben aufgeführten diagnostischen Maßnahmen weiterhin der Verdacht auf eine HI bestehen, so gilt die Echokardiographie als Methode der Wahl, um diesen Verdacht zu bestätigen.^{10,17,18}

Das empfohlene diagnostische Vorgehen wird vereinfacht in Abbildung 1 dargestellt.

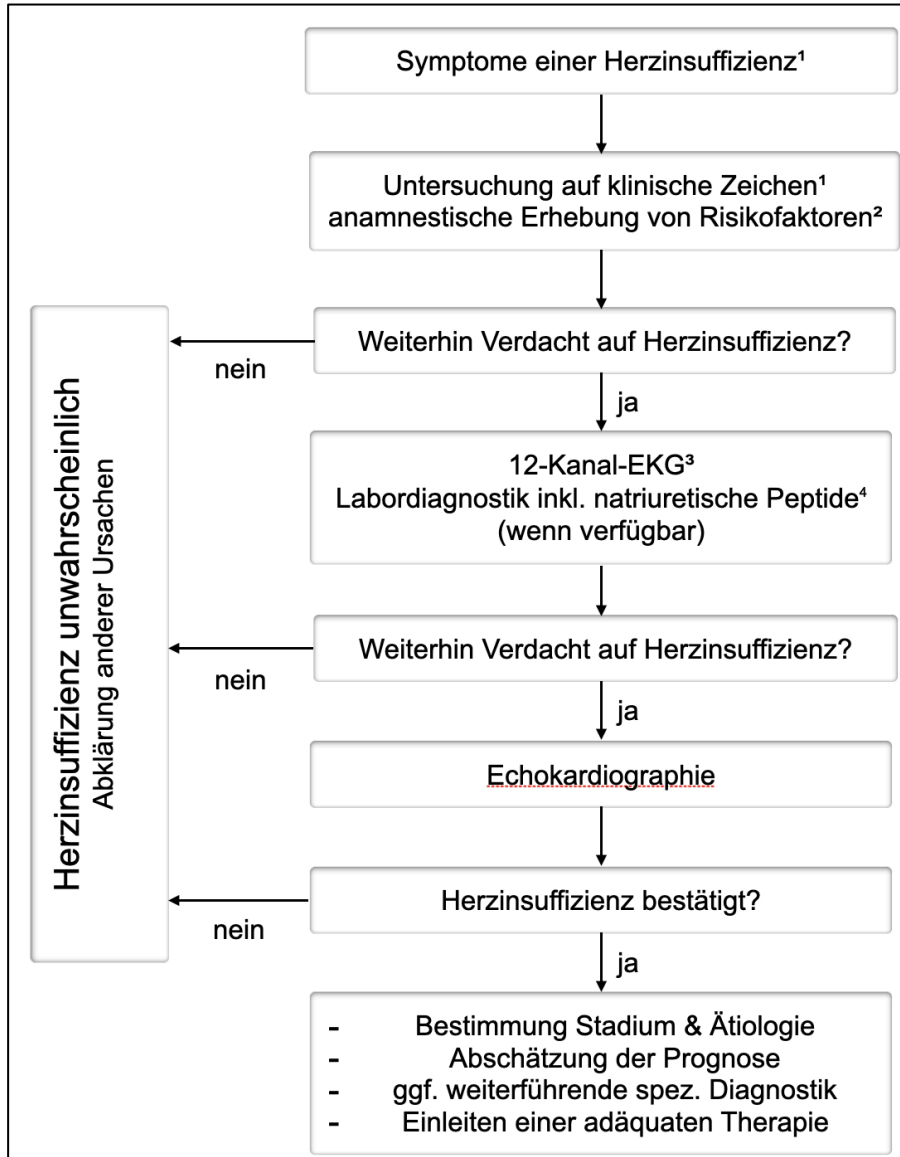


Abbildung 1 **Klinischer Algorithmus zur Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz**
¹⁾ siehe Tabelle 1, ²⁾ bspw. Vor- und Begleiterkrankungen, familiäre Disposition, Änderung der Medikation, Alkoholkonsum, ³⁾ wird empfohlen, um zusätzliche Informationen zur Ätiologie zu erhalten und einen Ausgangsbefund zu haben, ⁴⁾ siehe Tabelle 4.
 Die Abbildung wurde nach den nationalen Versorgungsleitlinien für chronische Herzinsuffizienz der Bundesärztekammer modifiziert⁹.

1.2 Echokardiographie als diagnostisches Mittel bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz

Die kardiale Bildgebung ist für die Diagnostik und Behandlung von Herzinsuffizienz inzwischen unerlässlich. Speziell die transthorakale Echokardiographie (TTE) liefert eine Vielzahl an Informationen über die Herzfunktion. Beispielsweise ist es mittels TTE möglich, die LVEF zu berechnen, um die jeweils vorliegende HI nach Stadien der ESC zu klassifizieren (siehe Tabelle 3).^{4,10} Außerdem liefert die TTE wertvolle Informationen über

die Größe der Herzkammern, regionale Wandbewegungsstörungen, Herzmuskelhypertrophie, Herzklappenfunktion, hämodynamische Verhältnisse und die diastolische Funktion, die prognostische und therapeutische Relevanz haben.^{19,20}

Echokardiographie verursacht keine Strahlenbelastung, ist ubiquitär verfügbar und orientiert sich sowohl international wie auch in Deutschland an etablierten Qualitätsstandards, die eine qualitativ hochwertige Untersuchung gewährleisten sollen.^{20,21} Da diese Diagnostik außerdem kostengünstig ist, ist die TTE das gängige bildgebende Verfahren in der täglichen klinischen Praxis zur Beurteilung von Patient*innen mit HI.^{19,22}

Im folgenden Kapitel 1.3 werden die Prinzipien der verschiedenen echokardiographischen Bildaufnahmen und Messtechniken, die für diese Studie relevant sind, erläutert.

1.3 Prinzip der echokardiographischen Messung

Zur Untersuchung des Herzens werden in der Echokardiographie Ultraschallwellen genutzt. Durch die Grenzflächen von den verschiedenen Medien im Körper werden sie unterschiedlich reflektiert, abgelenkt, gestreut oder abgeschwächt. Die Streuung der Schallwellen ist durch ein „Verteilen“ der Schallenergie in alle Richtungen charakterisiert und tritt vor allem bei kleinen Objekten, z.B. Blutzellen, auf. Diese Streuung und die damit einhergehende Frequenzverschiebung stellt die Grundlage der Dopplerechokardiographie dar (siehe Kapitel 1.3.2). Die Ablenkung des Ultraschalls kann zu einer Refraktion der Ultraschallwellen führen, welche man sich zur Verbesserung der Bildqualität zu Nutze machen kann.²³ Die Abschwächung der Schallwellen entsteht durch oben beschriebene Prozesse und nimmt zusätzlich mit Eindringtiefe, Gewebeart und Frequenz der Schallwellen zu.²⁴ Zur Entstehung des späteren Bildes tragen lediglich die reflektierten Schallwellen bei, die erneut von den Kristallen des Schallkopfes aufgenommen werden. Diese werden registriert und in ein elektrisches Signal übersetzt. Durch die Berechnung der Geschwindigkeit der ausgesandten Schallwellen ist es möglich, Entfernungen und Abstände zu bestimmen.^{25,26} Da Luft die Schallwellen zu 99% reflektiert, ist ein Kontakt zwischen Schallkopf und Körperoberfläche notwendig.²⁷

1.3.1 M-Mode und B-Mode

Der M-Mode dient der Beurteilung beweglicher Strukturen und der Verschiebung der Atrioventrikulärebene. Es wird lediglich ein einzelner Schallstrahl erzeugt, dessen reflektierende Strukturen im Verlauf des Strahles gemessen und auf einer Achse mit der Zeit in Relation gesetzt werden. Aufgrund der hohen Pulsrepetitionsfrequenz kommt es zu

EINLEITUNG

einer sehr hohen zeitlichen Auflösung.²⁵ Zur Orientierung im Herzzyklus bedient man sich eines mitaufgezeichneten Elektrokardiogramms.²⁷

In dieser Studie wurde der M-Mode genutzt, um die Auslenkungsamplitude des Mitralrings (MAPSE, engl.: mitral anular plane systolic excursion), die Auslenkungsamplitude des Trikuspidalrings (TAPSE), die enddiastolische Dicke des Septums (IVSd) und der Hinterwand des linken Ventrikels (LVPWd) sowie den enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels (LVEDD) zu ermitteln.

Das sogenannte 2-D-Verfahren, auch B-Mode genannt, sendet nicht nur einen, sondern viele Schallstrahlen aus und erzeugt so ein zweidimensionales Schnittbild.²⁵ So werden im B-Mode (B = brightness) die reflektierten Schwallwellen als Leuchtpunkte dargestellt und bilden das geschaltete Objekt in Graustufen ab, es entsteht das typische Ultraschallbild.²⁸

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der B-Mode vor allem genutzt, um die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), den mittleren rechtsventrikulären Durchmesser (RVD), die rechtsatriale Fläche (RAA) und das individuelle maximale linksatriale Volumen (LAVi) zu bestimmen.

1.3.2 Doppler-Echokardiographie

Die Doppler-Echokardiographie nutzt die messbare Phasenverschiebung von Ultraschallwellen, welche entsteht, sobald Ultraschallwellen auf bewegliche Medien treffen. Je nach Geschwindigkeit und Bewegungsrichtung der beweglichen Strukturen kommt es zu unterschiedlich starken Verschiebungen. Bewegt sich ein Medium auf die Ultraschallwellen zu, kommt es zu einer Stauchung, entfernt sich das Medium vom Schallkopf, so kommt es zu einer Entzerrung.^{25,27} Diese physikalischen Eigenschaften können genutzt werden, um Flussgeschwindigkeiten des Blutes oder die Bewegung von Gewebe zu untersuchen.

In dieser Arbeit wurden so Funktionsparameter der diastolischen Funktion bestimmt, wie z.B. Myokardgeschwindigkeiten (E') und die maximale Geschwindigkeit des trikuspidalen Jets (TRV_{max}).

1.3.3 2D Speckle Tracking Imaging

Neben der klassischen Dopplermessung ist das 2D Speckle Tracking Imaging (2D STI) eine weitere Möglichkeit, auf der Basis von echokardiographischen Bildsequenzen die

EINLEITUNG

Myokardgeschwindigkeit und die Verformung des Myokards zu messen.²⁵ Da die Technik, im Gegensatz zur herkömmlichen Doppler-Bildgebung, winkelunabhängig ist, lässt sie sich bei guter Bildqualität in der Praxis relativ einfach verwenden.²⁹ Weiterhin ermöglicht der semi-automatisierte Charakter der 2D STI eine gute Reproduzierbarkeit unabhängig vom Untersuchenden.³⁰

Die Bildverarbeitungstechnik des 2D STI beruht auf örtlichen Fleckmustern des Myokards, sog. ‚speckles‘. Speckles sind kleine Gruppen von Myokardpixeln, die durch die Interaktion von Ultraschallwellen und Myokard entstehen.³¹ Diese unregelmäßigen und zufälligen Muster sind in jeder Region des Myokards einzigartig, ähnlich einem Fingerabdruck (siehe Abbildung 2).³² Das digitale Bildbearbeitungsverfahren erkennt diese Muster in verschiedenen Bildsequenzen wieder, sodass es möglich ist, einen Speckle über den gesamten Herzzyklus hinweg zu identifizieren und zu verfolgen.³⁰

Dies ist möglich, indem man eine Beobachtungseinheit festlegt. Ein Suchalgorithmus ist im Stande, das Muster dieser Beobachtungseinheit in folgenden Bildsequenzen wiederzuerkennen und deren neue Position im Myokard festzustellen.^{29,31}

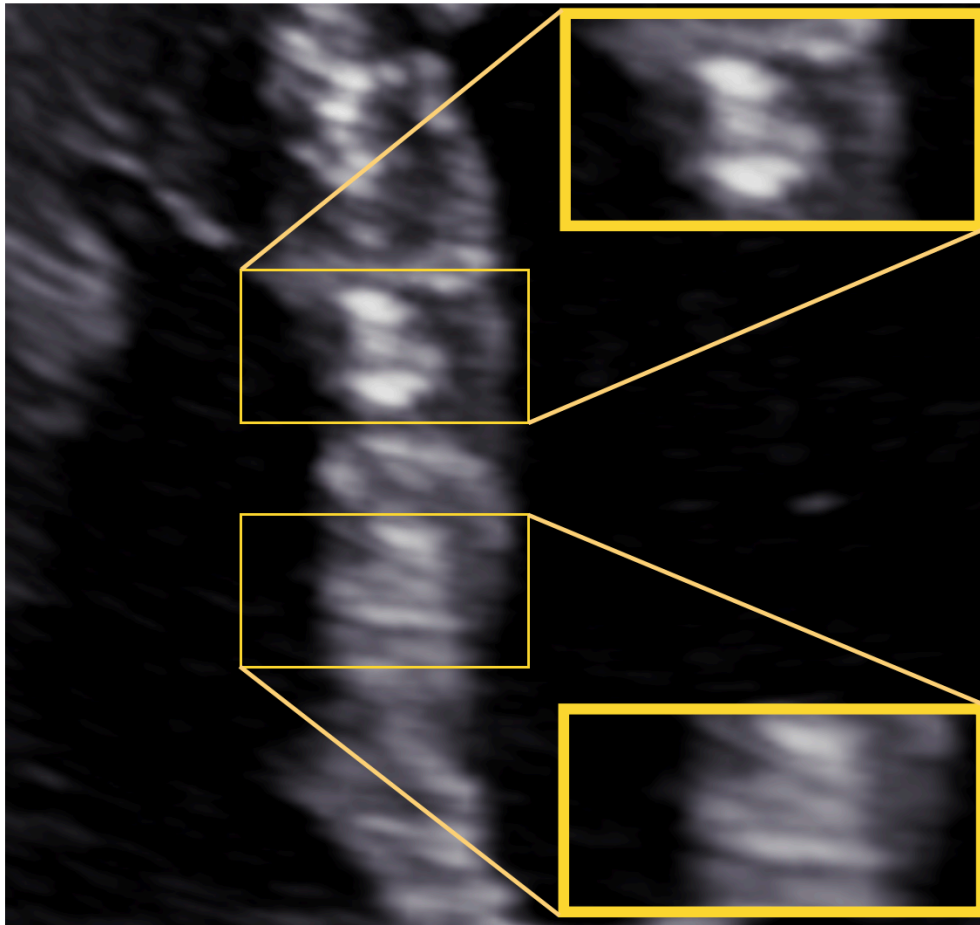


Abbildung 2: Typisches Speckle-Muster im Myokard

Es ist ein Ausschnitt aus einer echokardiographischen Aufnahme zu sehen. Zwei Ausschnitte des Myokards wurden vergrößert und zeigen beispielhaft, dass jede Myokardregion ein einzigartiges Speckle-Muster aufweist.

So ist es möglich, den sog. ‚Strain‘ zu ermitteln. Strain stellt einen Parameter der regionalen Myokardfunktion dar und ist definiert als das Ausmaß der lokalen Deformation eines Objekts durch eine von extern einwirkende Kraft.³³ Strain wird in % angegeben und bezeichnet die Verformung eines Körpers. Ein positiver Strain bezeichnet regionale Verlängerungen, bzw. Verdickungen des Herzmuskels, während ein negativer Strain regionale Verkürzungen, bzw. Verschmälerungen des Herzmuskels, darstellt.³⁴

$$\epsilon_{(t)} = \frac{(L_{(t)} - L_0)}{L_0}$$

Formel 1: $\epsilon_{(t)}$ = Strain zu Zeitpunkt t , $L_{(t)}$ = Länge zum Zeitpunkt t , L_0 = Ausgangslänge

Mithilfe von 2D STI ist es möglich, die Verformung für jeden Myokardteil während eines Herzzyklus in drei Hauptachsen (longitudinal, vertikal, zirkumferenziell) zu beschreiben. Klinisch hat sich bisher vor allem die Messung des longitudinalen Strain durchgesetzt, da die anderen beiden Parameter eine größere Variabilität aufweisen.^{25,35}

Der globale longitudinale Strain (GLS) kann individuell für jedes einzelne Myokardsegment oder als globaler Strain (Mittelung aller Segmente) angegeben werden. Als Grundlage für diese Berechnungen werden klassische apikale 2-D-Schnittbilder verwendet.³¹

Diese segmentale Aufarbeitung der Myokardfunktion liefert wertvolle Hinweise auf die Lokalisation eines möglichen funktionellen Defizits, das mit bloßem Auge nicht zu erkennen wäre.³¹

2D STI wurde in dieser Studie genutzt, um GLS zu bestimmen.

1.4 Prognostische Beurteilung von Patient*innen mit Herzinsuffizienz

Nach gestellter Diagnose einer HI ist die prognostische Beurteilung für eine optimale Versorgung der Patient*innen von großer Bedeutung. In den letzten Jahren wurde bereits eine Reihe verschiedener Prognosemodelle bzw. prognostischer Scores für die Risikostratifizierung von Patient*innen mit HI entwickelt.^{36,37} Aufgrund suboptimaler Leistung dieser prognostischen Risikoscores zögern Ärzt*innen jedoch nach wie vor, diese in der täglichen Praxis anzuwenden.³⁸

Die ischämische HI hat im Vergleich zu einer HI anderer Ätiologie eine schlechtere Prognose hinsichtlich des Langzeitüberlebens.⁷ Speziell für diese Gruppe von Patient*innen wurden bereits die demographischen, klinischen und hämodynamischen Risikofaktoren, die ein schlechtes klinisches Outcome wahrscheinlicher machen, anhand mehrerer klinischer Kohorten dokumentiert.³⁹⁻⁴¹ Califf et al. berichteten beispielsweise, dass die linksventrikuläre Funktion und die Verteilung und der Schweregrad der Koronarstenosen die wichtigsten prognostischen Faktoren bei Patient*innen mit KHK waren.³⁹ Ebenso sind Diabetes mellitus, stattgehabter Herzinfarkt, Bluthochdruck und männliches Geschlecht Risikofaktoren für den Tod oder Herzinfarkt bei Patient*innen mit KHK.⁴¹

1.5 Thema & Fragestellung der Arbeit

Die Rolle der kardialen Bildgebung, wie z.B. der Echokardiographie, ist in den Prognosemodellen für Patient*innen mit ischämischer HI (mit Ausnahme der LVEF) bisher nicht ausreichend geklärt.⁴⁰ Dies ist verwunderlich, da die Rolle der TTE in den Leitlinien für HI immer wieder hervorgehoben wird und in der klinischen Praxis das Standardverfahren zur Beurteilung von Patient*innen mit HI darstellt.^{10,19,22} Auf der Grundlage mehrerer kli-

EINLEITUNG

nischer Studien wurden mehrere von der TTE abgeleitete prognostische und überlebensvorhersagende Parameter für Patient*innen mit HI identifiziert.⁴² Neben echokardiographischen Standardparametern hat insbesondere der aus Speckle Tracking Imaging abgeleitete globale longitudinale Strain einen prognostischen Wert, der sogar über den der LVEF hinaus reicht.⁴³

Huttin et al. etablierten den MEDIA-Echo-Score für HI-Patient*innen mit HFpEF, indem sie feststellten, dass die Verwendung von vier einfachen echokardiographischen Parametern, die auf pulmonale Hypertonie, erhöhten zentralvenösen Druck, diastolische linksventrikuläre Dysfunktion und systolische linksventrikuläre Dysfunktion der Längsachse hinweisen, unabhängig voneinander die Prognose beurteilen und die Risikostratifizierung (zusätzlich zu klinischen Variablen und dem laborchemischen Parameter NT-proBNP) bei HFpEF verbessern.⁴⁴

Es gibt jedoch nur wenige Berichte über Echokardiographie-basierte Risikostratifizierung für Patient*innen, die unter HI ischämischer Genese leiden. Weiterhin ist unbekannt, ob die kombinierte Verwendung echokardiographischer Prädiktoren (inkl. durch 2D STI abgeleitete GLS) und bekannter klinischer Risikofaktoren den prognostischen Wert im Vergleich zu echokardiographischen Prädiktoren allein verbessern könnte.

Daher bestand das Hauptziel dieser Studie darin, nützliche unabhängige echokardiographische Parameter für die Vorhersage der Gesamtmortalität und der wichtigsten kardiovaskulären Komplikationen bei Patient*innen mit ischämischer HI und reduzierter LVEF (<50%) zu definieren. Anschließend wurde versucht, aus diesen Parametern ein umfassendes Risikoscore-Modell für die Risikostratifizierung dieser Patient*innen zu entwickeln. Idealerweise sollte dieses Modell sowohl für Patient*innen ohne weitere klinische Angaben als auch für Patient*innen, bei denen bereits klinische Determinanten und Biomarker (wie z.B. NT-proBNP) erhoben wurden, einen prognostischen Wert haben.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign & Studienpopulation

Bei der hier beschriebenen Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die Auswertung erfasst ausschließlich Daten, die im Rahmen der klinisch leitliniengerechten Patient*innenbehandlung dokumentiert wurden.

Alle 1.355 Patient*innen, deren Daten in diese Studie aufgenommen wurden, litten an einer HI ischämischer Genese und wiesen eine LVEF von <50% auf. Sie wurden alle zwischen 2009 und 2017 an die kardiologische Abteilung des Universitätsklinikums Würzburg überwiesen.

Die Diagnose der chronischen HI wurde gemäß der Richtlinien der ESC gestellt (siehe Kapitel 1.1.1).¹⁰ Um eine ischämische Genese der HI sicherzustellen, wurde bei allen Patient*innen während der klinischen Erstuntersuchung eine ischämische Herzerkrankung nachgewiesen: Alle 1.355 Patient*innen litten an einer signifikanten anatomischen KHK (festgestellt durch eine angiografisch gesicherte Stenose von >50% in mindestens einer Koronararterie mit einem visuellen Referenzlumendurchmesser von mindestens 2,5mm), einem vorangegangenen Infarkt oder einer vorangegangenen Revaskularisation (perkutane Koronarintervention oder Koronararterien-Bypass-Operation).¹⁴ Dies wurde während oder bereits vor der Erstuntersuchung durch eine Koronarangiographie bestätigt.

Alle Patient*innen erhielten eine ausführliche Anamnese, eine kardiologische klinische Untersuchung und eine echokardiographische Standarduntersuchung. Außerdem konnten Komorbiditäten oder kardiovaskuläre Risikofaktoren, die gegebenenfalls vorlagen, durch die im SAP-Programm des Universitätsklinikums Würzburg vorliegenden Patient*innenakten erhoben werden. All diese Daten wurden in einer Excel-Tabelle offline zusammengefasst und gespeichert. Schriftliche Einverständniserklärungen zum Verarbeiten und Veröffentlichen dieser Daten wurden von allen Patient*innen unterschrieben. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Universität Würzburg bewilligt, siehe Kapitel 2.7, und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.1.1 Ausschlusskriterien

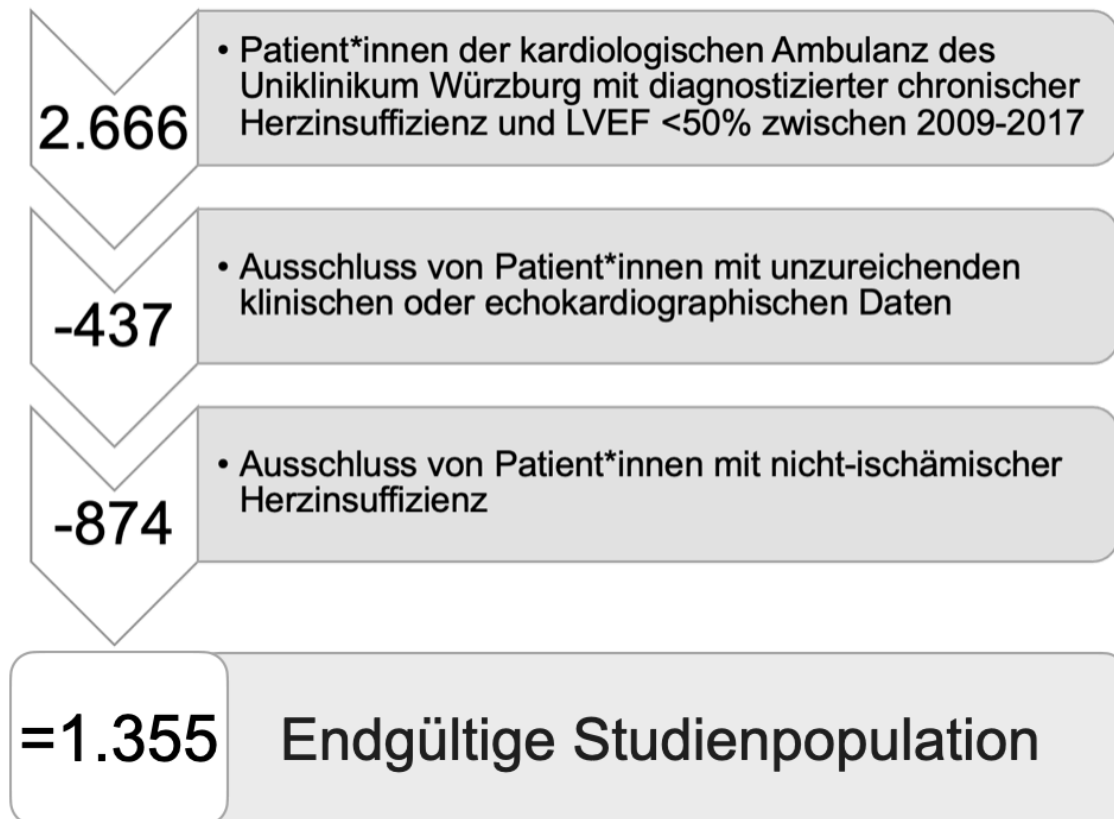


Abbildung 3: Workflowchart des Auswahlverfahrens der Studienpopulation
 Zunächst wurden alle Patient*innen der kardiologischen Ambulanz der Uniklinik Würzburg mit chronischer HI und LVEF <50% gesammelt. Jene, deren klinische oder echokardiographische Daten nicht vollständig waren, wurden von der Studie ausgeschlossen. Weiter wurden alle Patient*innen, deren Herzinsuffizienz nicht-ischämischer Ätiologie war, ebenfalls exkludiert.

Abbildung 3 gibt eine Übersicht über den Prozess des Auswahlverfahrens der Studienpopulation. Zunächst wurden alle Patient*innen mit Herzinsuffizienz und LVEF <50% registriert, die zwischen 2009 und 2017 in die kardiologische Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg überwiesen wurden (2.666 Patient*innen).

Im nächsten Schritt wurden alle Patient*innen ausgeschlossen, deren klinische oder echokardiographische Daten nicht vollständig vorlagen. Tabelle 5 zeigt dies im Detail. Insgesamt wurden 437 Patient*innen aufgrund unvollständigen Datenmaterials aus der Studie ausgeschlossen.

Da ein Einschlusskriterium der Studie war, dass die Ätiologie der Herzinsuffizienz ischämischer Genese war, wurden schließlich alle Patient*innen mit nicht-ischämischer Herzinsuffizienz ausgeschlossen (874 Patient*innen), wie im dritten Schritt von Abbildung 3 illustriert.

Tabelle 5: Aufschlüsselung der Patient*innen, die aufgrund unzureichender Datenlage ausgeschlossen wurden

*Insgesamt 437 Patient*innen konnten aufgrund unzureichender Datenlage nicht in die Studie aufgenommen werden. Hauptsächlich lag es an nicht vollständigem oder qualitativ nicht ausreichendem echokardiographischem Material, um die notwendigen Messungen durchzuführen.*

Ausschlusskriterium	Anzahl ausgeschlossener Patient*innen
Unzureichende klinische Daten	51
Klinische Verlaufsbeobachtung nicht möglich	11
Unzureichende Standardechokardiographie-Daten	250
Unzureichende Speckle-Tracking-Imaging-Daten	125
Insgesamt	437

2.2 Anamnestische, klinische und laborchemische Untersuchungen

Im Rahmen ihrer Untersuchungen am Universitätsklinikum Würzburg wurde bei allen Patient*innen eine Anamnese mit den Schwerpunkten kardiale Risikofaktoren, Vorerkrankungen am Herzen, Komorbiditäten und aktueller Medikation durchgeführt. Es erfolgte außerdem eine umfassende körperliche Untersuchung. Zusätzlich wurden laborchemische Parameter erhoben, wie z.B. Nierenfunktionswerte, Entzündungswerte und Herzinsuffizienzparameter wie NT-proBNP. Eine Übersicht über die erhobenen Parameter bietet Tabelle 8 im Ergebnisteil.

2.3 Echokardiographische Untersuchung

Bei allen Patient*innen wurde eine standardisierte transthorakale echokardiographische Untersuchung innerhalb der kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt. Die standardisierte Untersuchung zur Beurteilung der Herzmorphologie sowie der systolischen und diastolischen Funktion wurden gemäß den Richtlinien der *American Society of Echocardiography* (ASE) durchgeführt.^{20,45}

Alle Untersuchungen wurden mit Ultraschallgeräten der Typen GE Vingmed Vivid 7 oder IE9 (Horten, Norwegen) getätigt.

Die so entstandenen Bilder und Videosequenzen wurden in das Servernetzwerk des Universitätsklinikums Würzburg übernommen. Die Auswertung dieser Daten wurde offline an Arbeitsplätzen der echokardiographischen Ambulanz mithilfe der Software EchoPACTM (Version 202, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten Norwegen) durchgeführt.

MATERIAL UND METHODEN

Da das Ziel dieser Studie war, einen Risikoscore, basierend auf echokardiographischen Standardparametern, für das klinische Outcome von Patient*innen mit ischämischer HI zu entwickeln, wurden zunächst 13 Standardparameter, die bereits in die klinische Routine Einzug gefunden haben, und die durch 2D STI bestimmte GLS untersucht.

Tabelle 6 fasst diese Parameter zusammen.

Tabelle 6: Untersuchte echokardiographische Parameter und Parameter des 2D Speckle Tracking Imaging

Die Tabelle listet alle für diese Studie genutzten echokardiographischen Parameter auf. In der rechten Spalte finden sich die ausgeschriebenen Namen der Parameter.

erhobene Parameter (Einheit)	Erläuterung	
Morphologie des Herzens	LVEDD (mm)	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
	IVSd (mm)	Dicke des interventrikulären Septums
	LVPWd (mm)	Dicke der linksventrikulären posterioren Hinterwand
	LAVi (ml/m ²)	Linksatrialer Volumendindex
	RVD (mm)	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
	RAA (cm ²)	Rechtsatriale Fläche
Funktion des Herzens	LVEF (%)	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
	MAPSE (mm)	Auslenkung des Mitralklappenrings
	TAPSE (mm)	Auslenkung des Trikuspidalklappenrings
	E/E'	Verhältnis der frühen transmitralen Füllungsgeschwindigkeit zur Mitralklappenebene
	sPAP (mmHg)	Systolischer pulmonalarterieller Druck
2D Speckle Tracking	GLS (%)	Globaler longitudinaler Strain
Funktion der Herzklappen	Mitralklappeninsuffizienz	
	Trikuspidalklappeninsuffizienz	

In den folgenden Kapiteln werden die für diese Studie erhobenen echokardiographischen Parameter weiter erläutert.

2.3.1 Untersuchung der Herzmorphologie

Mittels M-Mode im parasternalen Langachsenschnitt erfolgte die morphologische Beurteilung des linken Ventrikels. Erhoben wurden hierbei die enddiastolische Dicke des Septums (IVSd) und der Hinterwand (LVPWd), außerdem der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels (LVEDD) (siehe Abbildung 4).

Das Volumen des linken Atriums wurde im apikalen Vierkammerblick am Ende der Systole gemessen. Um das individuelle maximale linksatriale Volumen (LAVi) zu berechnen, wurde das Volumen des linken Atriums durch die Körperoberfläche der Proband*innen geteilt.

Der mittlere rechtsventrikuläre Durchmesser (RVD) und die endsystolische Fläche des rechten Atriums (RAA) wurden im apikalen Vierkammerblick mit fokussiertem rechten Ventrikel gemessen.

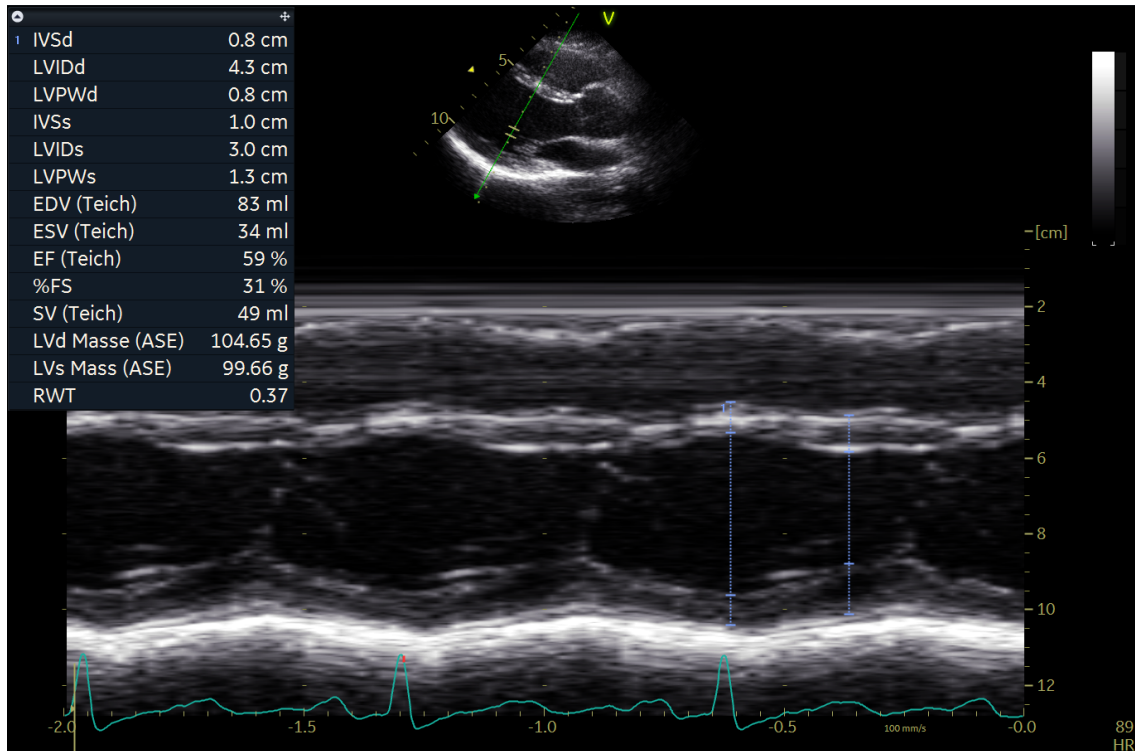


Abbildung 4: **M-Mode-Messung der morphologischen Parameter des linken Ventrikels (LVEDD, LVPWd und IVSd)**

LVEDD = enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels

LVPWd = enddiastolische Dicke der Hinterwand des linken Ventrikels

IVSd = enddiastolische Dicke des Septums des linken Ventrikels

2.3.2 Parameter zur Erhebung der Funktion des Herzens

Die LVEF wurde mittels der Methode nach *Simpson* bestimmt. Diese Methode basiert auf der biplanen Bestimmung der Ejektionsfraktion im standardisierten Zwei- und Vierkammerblick.²⁰ Die endsystolischen und enddiastolischen Volumina wurden jeweils in Längsachse beider Schnittbilder entlang des Endokards ausgemessen, indem mithilfe eines Messcursors die Endokardkonturen nachgefahren wurden.

In Abbildung 5 ist zu sehen, dass die bemessene Fläche in sog. ‚Scheibchen‘ unterteilt wird. Mithilfe dieser Unterteilung ist es möglich, das linksventrikuläre Volumen (LVV) sowohl endsystolisch als auch enddiastolisch zu berechnen⁴⁶:

$$LVV = \frac{\pi}{4} \times \frac{L}{n} \sum (a_i \times b_i)$$

Formel 2: **LVV** = linksventrikuläres Volumen, **L** = linksventrikuläre Länge der Längsachse, **n** = max. Anzahl Scheibchen, **a_i** = Durchmesser der Scheibchen im Zweikammerblick, **b_i** = Durchmesser der Scheibchen im Vierkammerblick

MATERIAL UND METHODEN

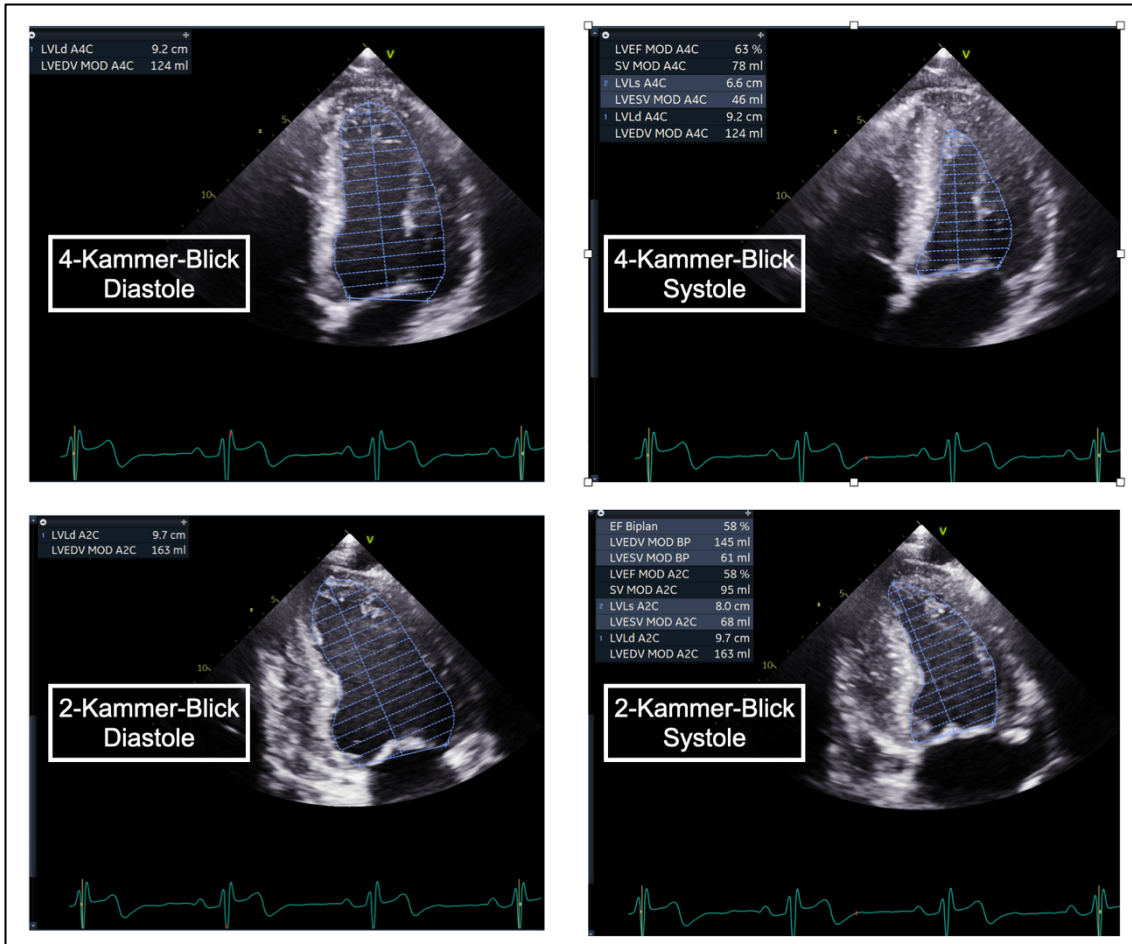


Abbildung 5: Messung der Ejektionsfraktion nach Simpson
 Die vier Abbildungen zeigen die Messung der Ejektionsfraktion mittels Scheibchensummentationstechnik (obere Abbildungen im Vierkammerblick, untere Abbildungen im Zweikammerblick). Die linken Abbildungen zeigen die Messungen in der Enddiastole, während die rechten Abbildungen Messungen in der Endsystole zeigen.

Anhand der so ermittelten Volumina ist es möglich, die prozentuale LVEF zu berechnen:

$$LVEF = \left(\frac{(LVEDV - LVESV)}{LVEDV} \right) \times 100$$

Formel 3: **LVEDV** = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, **LVESV** = linksventrikuläres endsystolisches Volumen, **LVEF** = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Mittels M-Mode-Echokardiographie wurde die systolische Auslenkung des Mitralklappenrings (MAPSE) gemessen. Dafür wurde sowohl am septalen als auch am lateralen Rand des Anulus der Messcursor im apikalen Vierkammerblick platziert (MAPSE_septal und MAPSE_lateral, siehe Abbildung 6). Aus diesen beiden Werten wurde die durchschnittliche MAPSE berechnet.

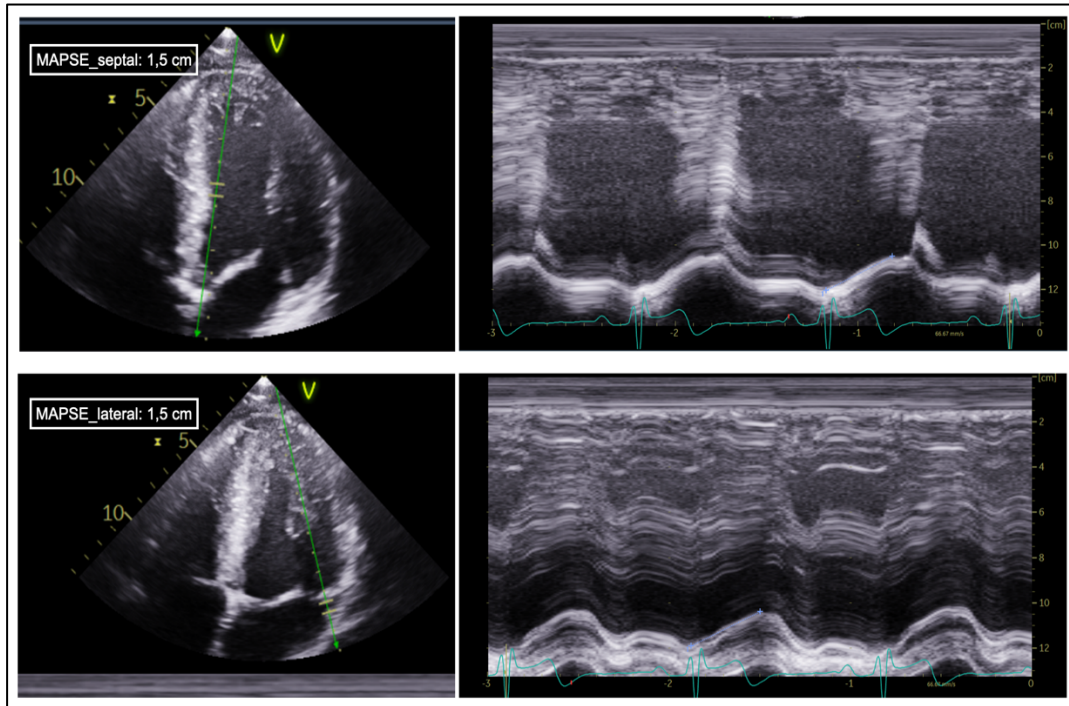


Abbildung 6: Messung von MAPSE septal und lateral des Mitralklappenringes
 Die Abbildung zeigt in den beiden oberen Bildern die Messung von MAPSE septal des Mitralklappenringes, während die beiden unteren Bilder eine Messung von MAPSE am lateralen Rand des Mitralklappenringes zeigen.

Zur Beurteilung der longitudinalen Funktion des rechten Ventrikels wurde analog zur MAPSE die systolische Auslenkung des Trikuspidalklappenrings (engl.: tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) gemessen, indem mittels Messcursor die Verschiebung des Trikuspidalklappenrings während der Systole gemessen wurde.

Um die diastolische Funktion des linken Herzens bestimmen zu können, wurden im gepulsten Doppler-Spektrum im apikalen Vierkammerblick die Blutflussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe genutzt. Durch die Doppler-Echokardiographie lassen sich die verschiedenen Phasen der Diastole gut darstellen (siehe Abbildung 7). Zunächst kommt es zu einer passiven Füllung der Herzkammern, welche durch die E-Welle (E von „early“) abgebildet wird. Im Verlauf kommt es durch die Kontraktion der Vorhöfe zu einer aktiven Füllung der Herzkammern, dies wird durch die A-Welle (A von „atrial“) abgebildet. Zwischen diesen beiden Phasen kommt es zu einem Stillstand des Blutflusses (sog. ‚Diastase‘).

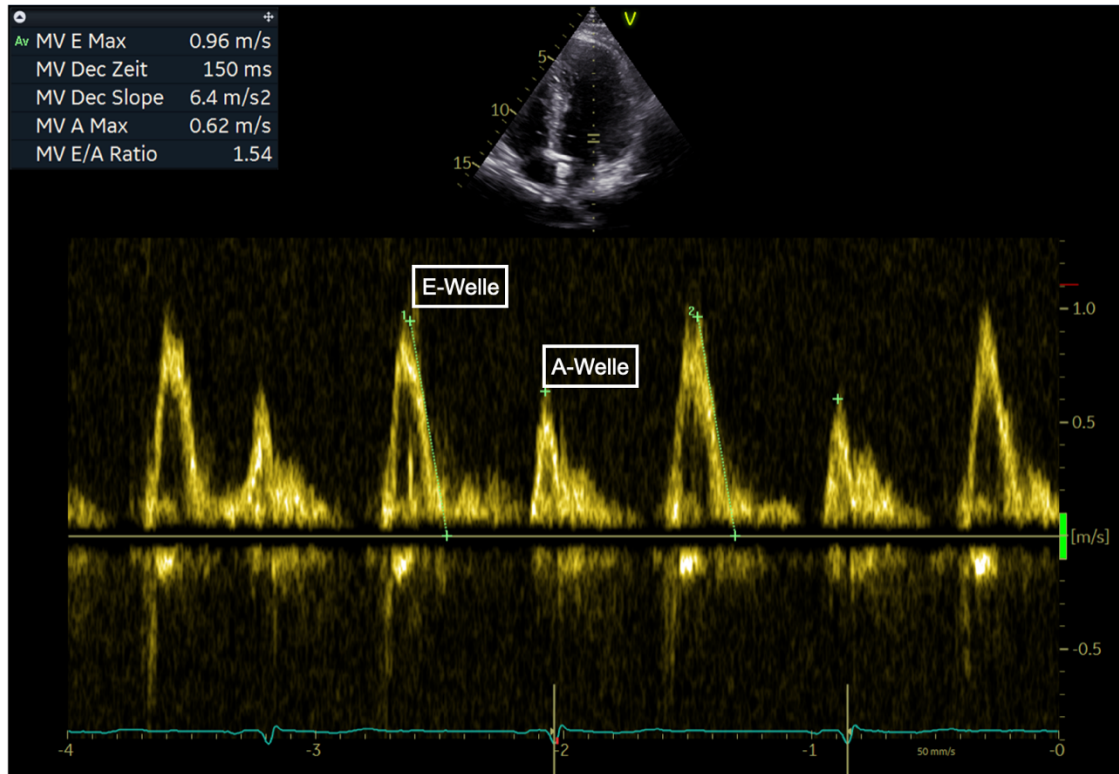


Abbildung 7: **Echokardiographische Darstellung eines Normalbefundes des linken Ventrikels während der Diastole**

Es sind die Flussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe zu sehen. Die E-Welle beschreibt die passive Ventrikelfüllung, die A-Welle die Kontraktion der Vorhöfe.

Mittels Gewebedoppler wurde eine Analyse der Myokardgeschwindigkeiten (E') auf Mitralklappenringebene sowohl inferoseptal als auch lateral durchgeführt, außerdem wurde deren Verhältnis zum transmitralen Einstromprofil berechnet (E/E').

Die maximale Geschwindigkeit des trikuspidalen Jets (TRV_{max}) wurde durch Farbdoppler und Continuous-Wave-Technik gemessen. Weiter wurde der pulmonal arterielle Druck (sPAP) mithilfe der Bernoulli-Gleichung in Kombination mit dem geschätzten Druck im rechten Vorhof (RAP) berechnet:

$$sPAP=4V^2+RAP$$

Formel 4: **sPAP** = pulmonalarterieller Druck, **V** = maximale Geschwindigkeit des Trikuspidalen Jets (TRV_{max}), **RAP** = Druck im rechten Vorhof

Der RAP wurde in der subkostalen Einstellung anhand des Durchmessers der Vena cava inferior und ihrer atemabhängigen Kollabierbarkeit geschätzt.

2.3.3 2D Speckle-tracking Imaging

Mithilfe von Videosequenzen über drei Herzzyklen aus der apikalen Standardansicht des linken Ventrikels und einer Bildrate von 50-80 Bildern pro Sekunde wurde außerdem die Speckle-Tracking-Analyse durchgeführt.

In der apikalen Ansicht des linken Ventrikels wurde am Ende der Systole eine sog. ‚region of interest‘ (ROI) festgelegt, indem die endokardialen Grenzen mittels Messcursor manuell eingezeichnet wurden.

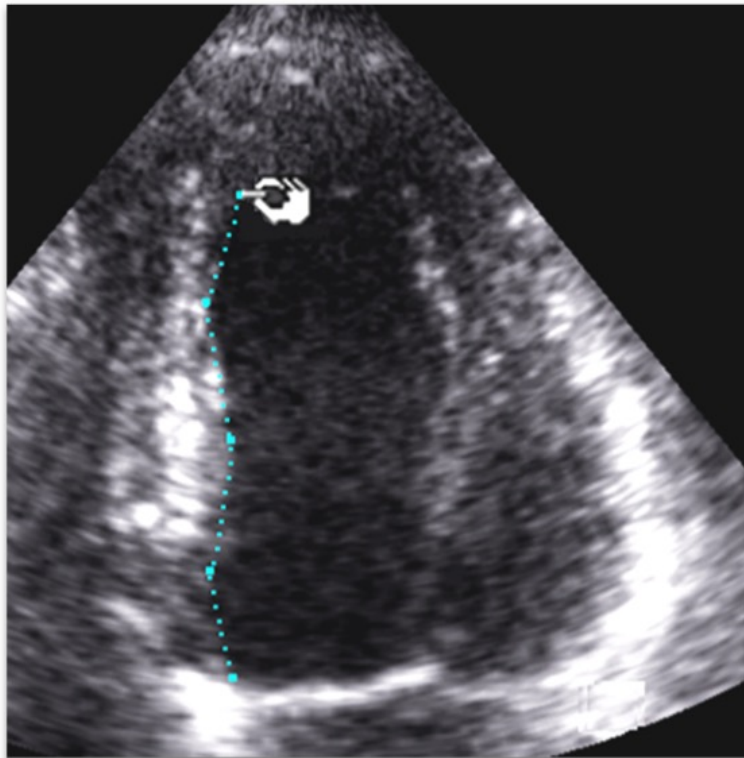


Abbildung 8: Festlegen der Region of Interest
Zu sehen ist der linke Ventrikel, an dessen Endokardkonturen mittels Messcursor die sogenannte Region of Interest (ROI) definiert wird. Alle Speckle innerhalb der ROI werden vom System verfolgt und in folgenden Bildsequenzen wiedererkannt. So ist eine Einteilung in Segmente und Berechnung der jeweiligen Strain möglich.

Die Speckles, die sich innerhalb dieser ROI befinden, konnten durch das System automatisch verfolgt und das Myokard des linken Ventrikels so in Standardsegmente eingeteilt werden. Dazu wurden Bilder im apikalen Zwei-, Drei- und Vierkammerblick verwendet. Die Bilder des Zweikammerblickes dienten zur Einteilung der inferioren und anterioren Wände, die Bilder des Dreikammerblickes zur Einteilung der posterioren und anteroseptalen Wände und die Bilder des Vierkammerblickes zur Einteilung der septalen und lateralen Wände (siehe Abbildung 9). So konnte das Myokard des linken Ventrikels in 18 Segmente aufgeteilt werden. Das Tracking wurde visuell überprüft und, falls erforderlich, manuell angepasst.

MATERIAL UND METHODEN

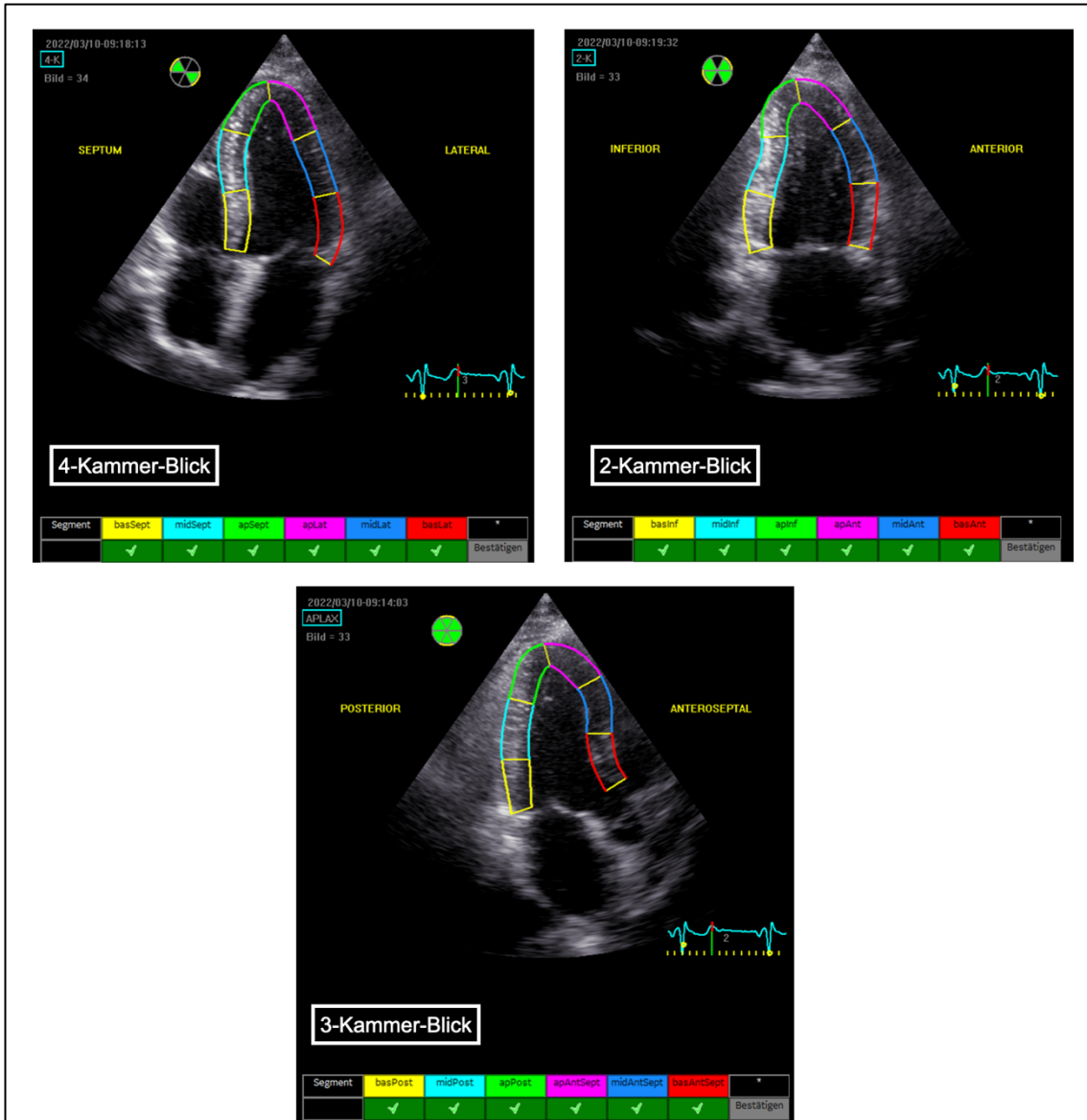


Abbildung 9: 2D Speckle Tracking Imaging: Einteilung des Myokards in 18 Standardsegmente
 Die Abbildung zeigt die Einteilung der Standardsegmente nach Einzeichnung der ROI. Oben links ist der Vierkammerblick, oben rechts der Zweikammerblick und unten der Dreikammerblick abgebildet. In jeweils unteren Bildrand ist die sog. „Tracking-Tabelle“ zu erkennen, mit der das Tracking überprüft und bestätigt werden kann. Wäre ein Segment noch nicht adäquat erfasst, so würde in der jeweiligen Spalte ein rotes Kreuz erscheinen.

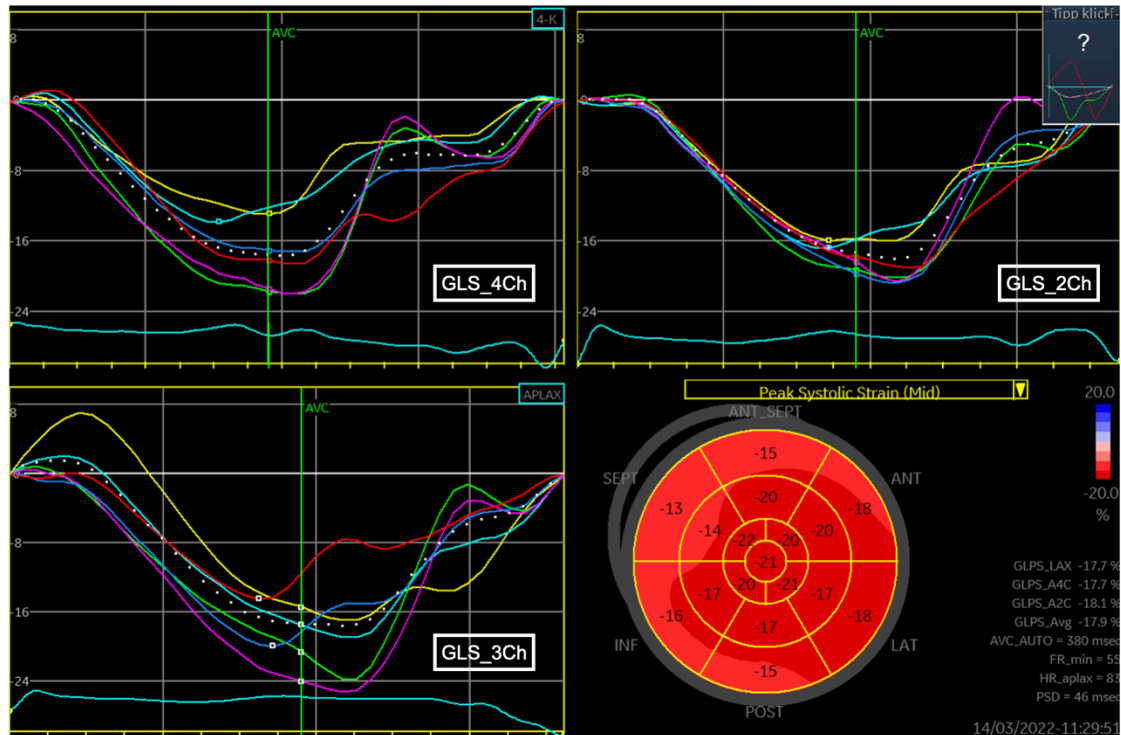


Abbildung 10: Kurvenanalyse aller drei Ansichten und Bull's Eye Plot

Die Abbildung zeigt die Kurvenanalyse des Vierkammerblicks (oben links), des Zweikammerblicks (oben rechts) und des Dreikammerblicks (unten links). Unten rechts ist der Bull's Eye Plot zu sehen, eine visuelle Aufarbeitung aller 18 Segmente des linken Ventrikels. Die Zahlen, die in den jeweiligen Segmenten stehen, geben die longitudinale Strain des jeweiligen Segmentes an.

Eine Kurvenanalyse wurde nach der Validierung des Trackings durch die Software automatisch erzeugt. Sobald Vier- und Zweikammerblick verarbeitet wurden, ist es dem Programm möglich den sog. ‚Bull's Eye Plot‘ zu berechnen. Dieser bietet einen visuellen Überblick über die globale und regionale linksventrikuläre Myokardfunktion (siehe Abbildung 10). Die GLS wurde automatisch durch Mittelung der segmentalen Strain-Werte für jede apikale Ansicht berechnet (GLS_2Ch, GLS_3Ch und GLS_4Ch).

Die Software, die für das 2D STI genutzt wurde, war EchoPAC PC Software Only (Version 202, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen).

2.3.4 Erhebung der Funktion der Herzklappen

Ob bei den Patient*innen der Studienpopulation eine Mitralklappeninsuffizienz (MI) oder eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) vorlag, wurde den Arztbriefen der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg entnommen, die nach der Erstuntersuchung und nach Durchführung der standardisierten Echokardiographie geschrieben wurden. Die von den behandelnden Ärzt*innen durchgeführte Diagnostik erfolgte entsprechend den geltenden Empfehlungen der *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)*.⁴⁷

2.4 Verlaufsbeobachtung

Bei allen 1.355 Patient*innen wurde eine Verlaufsbeobachtung über mindestens 12 Monate durchgeführt.

Dafür wurde das Datenarchiv des Universitätsklinikums Würzburg durchsucht, um nachzuvollziehen, ob die Patient*innen einen weiteren Termin in der kardiologischen Ambulanz mit einem Mindestabstand von 12 Monaten zur Eingangsuntersuchung wahrgenommen hatten. Wenn dies nicht der Fall war, wurden die Daten mit Hilfe der betreuenden Hausärzt*innen oder niedergelassenen Kardiolog*innen der Patient*innen erhoben. Eine andere Möglichkeit der Verlaufsbeobachtung, die ebenfalls genutzt wurde, war ein telefonisches Gespräch mit den Patient*innen.

2.5 Studienendpunkte

Primäre Endpunkte der Studie waren Todesfälle jeglicher Ursache einschließlich Herztransplantation (Gesamtmortalität).

Zu den sekundären Endpunkten gehörten kardiovaskulär bedingter Tod (CV-Mortalität) und kombinierte kardiovaskulär bedingte Ereignisse (kombinierte CV-Ereignisse), zu denen CV-Mortalität und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen (CV-Hospitalisierung) zählten.

Todesfälle kardiovaskulärer Ursache wurden wie folgt definiert: Tod infolge eines akuten Myokardinfarkts, eines plötzlichen Herztods, einer Herzinsuffizienz, eines Schlaganfalls, eines kardiovaskulären Eingriffs, einer kardiovaskulären Blutung, einer Herztransplantation und anderer kardiovaskulärer Ursachen.⁴⁸

Zu den kardiovaskulären Ursachen für einen Krankenhausaufenthalt zählten: Herzinsuffizienz, akutes und chronisches Koronarsyndrom, Blutdruckentgleisung, Arrhythmien, Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. akute Nierenfunktionsstörung oder kardioresnales Syndrom und andere kardiovaskuläre Ursachen.

2.6 Statistik

Alle gesammelten Daten der Studienpopulation wurden in einer Excel-Tabelle an einem Arbeitsplatz der kardiologischen Ambulanz in der Universitätsklinik Würzburg offline zusammengetragen und gespeichert. Die statistische Auswertung dieser Daten wurde im

Anschluss mittels der Analysesoftware SPSS in der Programmversion 28.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) vorgenommen.

Durchgeführt wurde sie durch Dr. med. Dan Liu (Studienärztin der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. med. Peter Nordbeck, Universitätsklinikum Würzburg und Comprehensive Heart Failure Center Würzburg).

2.6.1 Datenaufbereitung

Kontinuierliche Variablen wurden als Median (Interquartilsbereich, IQR) angegeben. Die Normalverteilung aller kontinuierlichen Variablen wurde anhand von Q-Q-Plots und dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Unterschiede zwischen zwei Gruppen (z.B. Verstorbene & Überlebende) wurden mit dem ungepaarten Student t-Test bzw. dem Mann-Whitney U-Test verglichen. Unterschiede zwischen drei Gruppen wurden mit dem Kruskal-Wallis H-Test verglichen. Kategorische oder dichotome Variablen wurden als Anzahl und Prozentsatz ausgedrückt, und die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Fischer-Test verglichen, wie angegeben.

Die fehlenden Werte der wichtigsten Studienvariablen, die vor den Primäranalysen identifiziert wurden (<8 %), wurden durch mehrfache Imputation behandelt. Die Anzahl der Imputationen wurde durch den Medianwert für die jeweilige Variable bestimmt.

Die Youden-Index-Methode wurde verwendet, um optimale Grenzwerte für potenzielle echokardiographische Prädiktorvariablen zu definieren, die mit der Gesamtmortalität assoziiert sind.

2.6.2 Datenanalyse

Die aus den Cox-Regressionsmodellen abgeleitete ROC-Analyse (engl.: Receiver Operating Characteristic) wurde durchgeführt, um die Vorhersagegenauigkeit des entwickelten Echokardiographie-Risiko-Scores (ERS) mit den einzelnen echokardiographischen Prädiktoren zu vergleichen, und die Differenz der Area Under Curve (AUC) sowie das 95 %-Konfidenzintervall (CI) zu berechnen. Die Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit dem Log-Rank-Test verglichen.

Die Risikofaktoren, die die Gesamtmortalität, die CV-Mortalität und die kombinierten CV-Ereignisse vorhersagen, wurden durch univariable und multivariable Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodelle bestimmt. Variablen mit einem P-Wert von <0,05 in den univariablen Modellen wurden ausgewählt und in die multivariablen Modelle aufgenommen.

Klinische Parameter, die signifikant mit der Gesamtmortalität assoziiert waren (P-Wert <0,05), wurden als Störfaktoren identifiziert. Es wurden Hazard Ratios (HRs) mit 95% CI berechnet.

Um den zusätzlichen Wert des ERS gegenüber den klinischen Risikofaktoren und Biomarkern für die Gesamtmortalität, die CV-Mortalität und das Risiko für kombinierte CV-Ereignisse nachzuweisen, wurden sowohl ein globaler Chi-Quadrat-Test als auch ein C-Index auf der Grundlage multivariabler Cox-Modelle durchgeführt: Modell 1 bestand aus unabhängigen klinischen Risikofaktoren, Modell 2 aus unabhängigen klinischen Risikofaktoren plus NT-proBNP und Modell 3 aus unabhängigen klinischen Risikofaktoren plus NT-proBNP plus ERS. Ein zweiseitiger Wahrscheinlichkeitswert von weniger als 0,05 wurde als signifikant angesehen.

2.7 Ethische Aspekte dieser Arbeit

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die schriftliche Einwilligung der Patient*innen wurde eingeholt.

Das Forschungsthema dieser Studie mit entsprechendem Vorgehen wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt (Aktenzeichen: 20181106 01).

3 ERGEBNISSE

Die Ergebnisse dieser Dissertation basieren auf den statistischen Analysen von Dr. med. Dan Liu (Studienärztin der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. med. Peter Nordbeck, Universitätsklinik Würzburg und Comprehensive Heart Failure Center Würzburg) und werden im Folgenden beschrieben.

3.1 Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung

Während einer mittleren Verlaufsbeobachtungszeit von 25 (16-46) Monaten verstarben insgesamt 391 (28,9 %) Patient*innen und fünf (0,4 %) Patient*innen wurden einer Herztransplantation unterzogen. Da eine Herztransplantation in dieser Studie wie ein Versterben jeglicher, bzw. kardiovaskulärer Ursache, gewertet wird, wies die Studienpopulation damit eine Gesamtmortalität von 396 (29,2 %) Patient*innen auf. Die CV-Mortalität betrug 18,2 % und die Rate an CV-bedingten Hospitalisierungen betrug 32,0 %. Die Rate an kombinierten CV-Ereignissen, also CV-Hospitalisierung und CV-bedingter Tod, betrug 41,1 %. Tabelle 7 fasst diese klinischen Endpunkte noch einmal zusammen.

Tabelle 7: Verteilung der klinischen Endpunkte innerhalb der Studienpopulation

Übersicht über die erreichten Endpunkte innerhalb der Studienpopulation.

¹⁾ CV = kardiovaskulär bedingte, ²⁾ Eintreten von CV-Hospitalisierung und CV-Mortalität

		Anzahl Patient*innen
n		1277
Klinische Endpunkte	Lebend [n (%)]	959 (70,8)
	Tod jeglicher Ursache [n (%)]	391 (28,9)
	Herztransplantation [n (%)]	5 (0,4)
	Gesamtmortalität [n (%)]	396 (29,2)
	CV-Mortalität ¹ [n (%)]	246 (18,2)
	CV-Hospitalisierung ¹ [n (%)]	433 (32,0)
	Kombinierte CV-Ereignisse ² [n (%)]	561 (41,1)

3.2 Klinische Charakteristika der Studienpopulation

Bei den insgesamt 1.355 Patient*innen dieser Studie betrug das Durchschnittsalter 72 Jahre (IQR 62-79), ein Großteil der Population war mit knapp 80% männlichen Geschlechts. Der BMI der Studienpatient*innen lag im Mittel bei 27,1 kg/m² und somit im Bereich der Präadipositas. Bei 464 (34,2 %) der Patient*innen wurde eine NYHA-Klasse III oder IV festgestellt. Die häufigsten Vorerkrankungen in der Studienpopulation waren arterielle Hypertonie (73,9%), Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (63%) und Anämie (59,9%). In der Kohorte erhielten 739 (54,5 %) Patient*innen eine perkutane Koronar-

ERGEBNISSE

intervention und 385 (28,4 %) Patient*innen eine koronare Bypass-Operation. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die klinischen Charakteristika der Studienpopulation.

Tabelle 8: Klinische Charakteristika der Studienpopulation
Gezeigt sind alle erhobenen klinischen und laborchemischen Parameter und deren Mittelwerte innerhalb der Studienpopulation (+Median & IQR oder Standardabweichung SD).

¹⁾ in Vorgeschichte, ²⁾ periphere arterielle Verschlusskrankheit, ³⁾ chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Klinische Daten und Laborwerte		1.355
Gesamtpopulation (n)		
Stammdaten	Alter in Jahren (Median + IQR)	72 (62-79)
	Männlich [n (%)]	1075 (79,3)
	Weiblich [n (%)]	280 (20,7)
	BMI in kg/m ² (Median + IQR)	27,1 (24,4-30,1)
	NYHA Klasse	464 (34,2)
	Systolischer Blutdruck in mmHg (Median + SD)	129±24
	Diastolischer Blutdruck in mmHg (Median + SD)	73±14
	Myokardinfarkt i.V. ¹ [n (%)]	826 (61,0)
	perkutane Koronarintervention i.V. ¹ [n (%)]	739 (54,5)
	Koronararterien-Bypass-Operation i.V. ¹ [n (%)]	385 (28,4)
Komorbiditäten & kardiologische Risikofaktoren [n (%)]	Vorhofflimmern	393 (29,0)
	Übergewicht	519 (38,3)
	Art. Hypertonie	1002 (73,9)
	Diabetes mellitus	481 (35,5)
	Nikotinabusus	
	nie geraucht	863 (63,7)
	ehemalige Raucher*in	252 (18,6)
	Raucher*in	240 (17,7)
	Hyperurikämie	558 (41,2)
	Anämie	811 (59,9)
	Nierendysfunktion (eGFR <60ml/min/1.73qm)	597 (44,1)
	Herzinfarkt i.V. ¹	135 (10,0)
	Schlaganfall/TIA i.V. ¹	148 (10,9)
	PAVK ²	180 (13,3)
COPD ³	84 (6,2)	
Laborparameter (Median + IQR)	eGFR (ml/min/1.73qm)	64 (47-81)
	Kreatinin (mg/dl)	1,13 (0,93-1,49)
	Harnstoff (mg/dl)	43 (32-62)
	C-reaktives Protein (mg/dl)	1,01 (0,33-3,03)
	Harnsäure (mg/dl)	6,7 (5,3-8,4)
	Hämoglobin (g/dl)	13,0 (11,3-14,3)
	Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	161 (135-192)
	Triglyceride (mg/dl)	124 (94-171)
	HDL-Cholesterin (mg/dl)	42 (34-53)
	LDL-Cholesterin (mg/dl)	90 (69-115)
NT-proBNP (pg/ml)	2402 (1478-4202)	
Medikamente [n (%)]	Beta-Blocker	1147 (84,6)
	ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker	1102 (81,3)
	Aldosteronrezeptorantagonisten	423 (31,2)
	Schleifendiuretika	783 (57,8)
	Digitalis	154 (11,4)

3.3 Ermittlung von klinischen Risikofaktoren

Um klinische Risikofaktoren für die Endpunkte dieser Studie zu ermitteln, wurden zunächst univariable Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Im nächsten Schritt wurden multivariable Cox-Regressionsanalysen mit schrittweiser Rückwärtsselektion durchgeführt, wobei alle klinischen Parameter, die in den univariablen Cox-Regressionsanalysen einen P-Wert von $>0,05$ aufwiesen, nicht miteinbezogen wurden.

Einige der Parameter, die sich nach diesen Berechnungen weiterhin als signifikant erwiesen, zeigten eine signifikante Assoziation untereinander, sodass jeweils nur einer für die weiteren Berechnungen ausgewählt wurde. Ein Beispiel: Nierendysfunktion, eGFR, Harnstoff und Kreatinin wiesen einen P-Wert $<0,05$ auf. Da sie alle Nierenfunktionsparameter darstellen, wurde nur einer von ihnen (Kreatinin) in die weiteren Modelle aufgenommen.

So konnten folgende klinische Risikofaktoren (Störfaktoren) ermittelt werden:

Das Ereignis Gesamtmortalität zeigte sich signifikant mit den Parametern Alter, perkutane Koronarintervention, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Verwendung von Betablockern, ACE-Hemmern/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Schleifendiuretika und Digitalis, Serumkreatinin, Serumharnsäure, Hämoglobin, Cholesterin und NT-proBNP assoziiert (siehe Tabelle 9).

Für das Ereignis der CV-Mortalität erwiesen sich folgende Parameter als assoziierte Risikofaktoren: Alter, NYHA-Klasse, PAVK, Verwendung von Betablockern, ACE-Hemmern/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Digitalis, Serumkreatinin, Serumharnsäure, Cholesterin und NT-proBNP (siehe Tabelle 10).

Als klinische Risikofaktoren für kombinierte CV-Ereignisse wurden die Parameter Alter, NYHA-Klasse, PAVK, Schlafstörungen, ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Schleifendiuretika, Cholesterin und NT-proBNP ermittelt (siehe Tabelle 11).

ERGEBNISSE

Tabelle 9: Klinische Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem Endpunkt Gesamtmortalität bei Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz

Es wurden multivariable Cox-Regressionsmodelle mit schrittweiser Rückwärtsselektion durchgeführt. Ein P-Wert von <0,05 gilt als Ausdruck für eine signifikante Assoziation zwischen dem jeweiligen Parameter und dem Eintreffen des Ereignisses Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität).

¹⁾= periphere arterielle Verschlusskrankheit, ²⁾= chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Gesamtmortalität		Multivariabel adjustierte HR (95% CI)	P-Wert
Parameter ^a	Alter in Jahren	1,033 (1,021-1,044)	<0,001
	BMI [kg/m ²]	*	
	NYHA-Klasse III/IV	*	
	Diastolischer Blutdruck (mmHg)	*	
	Perkutane Koronarintervention [n (%)]	0,752 (0,615-0,920)	0,006
	Vorhofflimmern	*	
	Diabetes mellitus	*	
	Raucher*in	*	
	PAVK ¹	1,527 (1,165-2,002)	0,002
	COPD ²	*	
	Kreatinin (mg/dl)	1,143 (1,068-1,222)	<0,001
	Harnsäure (mg/dl)	1,030 (1,007-1,053)	0,009
	Hämoglobin (g/dl)	0,945 (0,899-0,993)	0,026
	Cholesterin (mg/dl)	0,998 (0,995-1,000)	0,032
	NT-proBNP (pg/ml)	1,230 (1,122-1,347)	<0,001
	Beta-blocker	0,722 (0,552-0,943)	0,017
	ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker	0,627 (0,496-0,791)	<0,001
	Schleifendiuretika	1,581 (1,239-2,018)	<0,001
	Digitalis	1,384 (1,071-1,787)	0,013

^{a)} Es wurden nur klinische Parameter aufgenommen, deren P-Wert in den zuvor durchgeführten univariablen Cox-Regressions-Analysen <0,05 betrug. *) nicht signifikant

Tabelle 10: Klinische Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem Endpunkt CV-Mortalität bei Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz

Es wurden multivariable Cox-Regressionsmodelle mit schrittweiser Rückwärtsselektion durchgeführt. Ein P-Wert von <0,05 gilt als Ausdruck für eine signifikante Assoziation zwischen dem jeweiligen Parameter und dem Eintreffen des Ereignisses kardiovaskulär bedingter Tod (CV-Mortalität).

¹⁾= periphere arterielle Verschlusskrankheit, ²⁾= chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CV-Mortalität		Multivariabel adjustierte HR (95% CI)	P-Wert
Parameter ^a	Alter in Jahren	1,027 (1,013-1,041)	<0,001
	BMI [kg/m ²]	*	
	NYHA-Klasse III/IV	1,159 (1,005-1,336)	0,042
	Diastolischer Blutdruck (mmHg)	*	
	Perkutane Koronarintervention [n (%)]	*	
	Vorhofflimmern	*	
	Diabetes mellitus	*	
	Raucher*in	*	
	PAVK	1,524 (1,080-2,149)	0,016
	COPD	*	
	Schlafstörungen	*	
	Kreatinin (mg/dl)	1,112 (1,018-1,215)	0,019
	Harnsäure (mg/dl)	1,043 (1,016-1,070)	0,001
	Hämoglobin (g/dl)	*	
	Cholesterin (mg/dl)	0,997 (0,994-1,000)	0,039
	NT-proBNP (pg/ml)	1,339 (1,194-1,502)	<0,001
	Beta-blocker	0,712 (0,508-0,998)	0,049
	ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker	0,599 (0,446-0,806)	<0,001
	Schleifendiuretika	1,631 (1,194-2,229)	0,002
	Digitalis	1,456 (1,065-1,990)	0,019

^{a)} Es wurden nur klinische Parameter aufgenommen, deren P-Wert in den zuvor durchgeführten univariablen Cox-Regressions-Analysen <0,05 betrug. *) nicht signifikant

ERGEBNISSE

Tabelle 11: Klinische Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem Endpunkt kombiniertes CV-Ereignis bei Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz

Es wurden multivariable Cox-Regressionsmodelle mit schrittweiser Rückwärtsselektion durchgeführt. Ein P-Wert von <0,05 gilt als Ausdruck für eine signifikante Assoziation zwischen dem jeweiligen Parameter und dem Eintreffen des kardiovaskulär bedingten ungünstigen Ereignisses (Tod und Rehospitalisierung, kombiniertes CV-Ereignis).

¹⁾= periphere arterielle Verschlusskrankheit, ²⁾= chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Kombiniertes CV-Ereignis	Multivariabel adjustierte HR (95% CI)	P-Wert
Alter in Jahren	1,012 (1,003-1,973)	0,005
NYHA-Klasse III/IV	1,125 (1,023-1,237)	0,015
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	*	
Koronare Bypass-Operation [n (%)]	*	
Vorhofflimmern	*	
Diabetes mellitus	*	
PAVK ¹	1,527 (1,204-1,937)	<0,001
COPD ²	*	
Schlafstörungen	1,426 (1,030-1,973)	0,032
Kreatinin (mg/dl)	*	
Harnsäure (mg/dl)	*	
Hämoglobin (g/dl)	*	
Cholesterin (mg/dl)	0,997 (0,995-0,999)	0,002
NT-proBNP (pg/ml)	1,270 (1,177-1,371)	<0,001
Beta-blocker	*	
ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker	0,805 (0,653-0,992)	0,042
Schleifendiuretika	1,405 (1,162-1,698)	<0,001
Digitalis	*	

^{a)} Es wurden nur klinische Parameter aufgenommen, deren P-Wert in den zuvor durchgeführten univariablen Cox-Regressions-Analysen <0,05 betrug. *) nicht signifikant

3.4 Echokardiographische Charakteristika der Studienpopulation

Es wurden 13 Parameter, die innerhalb einer standardisierten Echokardiographie-Untersuchung routinemäßig erhoben werden, und die GLS ausgewertet (siehe Tabelle 6). Diese Parameter wurden ausgewählt, da sie ubiquitär leicht verfügbar sind und bereits Einzug in die klinische Praxis genommen haben.

Die gesamte Studienpopulation präsentierte eine mittlere LVEF von 39 (32-45) %. Der mediane Wert der GLS betrug 9,9% (7,7% - 12,4%). 220 (16,2%) Patient*innen litten unter einer moderaten oder schweren MI, 110 (8,1%) litten an einer moderaten oder schweren TI. Eine Übersicht, über die Charakteristika der Echokardiographie und des 2D Speckle Tracking Imaging innerhalb der Studienpopulation, gibt Tabelle 12.

ERGEBNISSE

Tabelle 12: Charakteristika der Standardechokardiographie und des 2D Speckle Tracking Imaging innerhalb der Studienpopulation

Gezeigt sind alle erhobenen echokardiographischen Parameter innerhalb der Studienpopulation. Zusätzlich wurde per 2D STI die GLS bestimmt, außerdem wurden die Patient*innen auf moderate, bzw. schwere MI¹ und TI² untersucht.¹⁾ MI = Mitralklappeninsuffizienz, ²⁾ TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

erhobene Parameter (Einheit)		
Morphologie des Herzens	LVEDD (mm)	55 (50-60)
	IVSd (mm)	10,0 (8,2-11,0)
	LVPWd (mm)	9,0 (8,0-11,0)
	LAVi (ml/m ²)	39 (28-51)
	RVD (mm)	28 (22-33)
	RAA (cm ²)	17 (14-22)
Funktion des Herzens	LVEF (%)	39 (32-45)
	MAPSE (mm)	8,0 (6,5-10,0)
	TAPSE (mm)	17,0 (13,0-21,0)
	E/E'	14,2 (10,9-19,7)
	sPAP (mmHg)	34 (25-45)
2D Speckle Tracking Imaging	GLS (%)	-9,9 (-7,7 - -12,4)
Funktion der Herzklappen [n (%)]	MI ¹ (moderat/schwer)	220 (16,2)
	TI ² (moderat/schwer)	110 (8,1)

3.5 Entwicklung eines Echokardiographie-basierten Risiko-Scores für Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz

Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht zeigten sich mit Ausnahme von IVSd und LVPWd alle anderen der untersuchten echokardiographischen Standardvariablen, also LVEDD, LAVi, RVD, RAA, LVEF, MAPSE, TAPSE, E/E', sPAP, MI (moderat/schwer) und TI (moderat/schwer), als signifikant mit der Gesamtmortalität, der CV-Mortalität und mit kombinierten CV-Ereignissen assoziiert. Ebenso erwies sich die GLS als signifikant mit der Ereignisrate von allen drei Ereignissen assoziiert (P-Wert < 0,001). Somit wurden insgesamt 12 Parameter als potenzielle echokardiographische Prädiktoren identifiziert. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Diese potenziellen echokardiographischen Prädiktoren wurden im nächsten Schritt nach den vorher identifizierten Kontrollvariablen (klinische Risikofaktoren, siehe Kapitel 3.3) adjustiert. Wie Tabelle 14 zu entnehmen ist, zeigten sich die Parameter LVEDD <59mm, RVD >38mm, RAA >24cm², LVEF <40%, MAPSE <8mm, TAPSE <12mm, E/E' >14,5, sPAP >38mmHg, mäßige bis schwere MR und TR sowie GLS > - 8% nach der Adjustierung um die Störfaktoren alle mit negativen klinischen Ereignissen assoziiert. In den multivariablen Cox-Regressions-Modellen (siehe Tabelle 15) blieben folgende Parameter als signifikante Prädiktoren für Gesamtmortalität, CV-Mortalität und kombiniertes CV-Ereignisrisiko assoziiert: RVD >38mm, MAPSE <8mm, TAPSE <12mm, E/E' >14,5, sPAP >38mmHg und GLS > - 8%.

Tabelle 13: **Alters- und geschlechtsadjustierte prognostische Leistung von Standard-Echokardiographieparametern und Globaler longitudinaler Strain bei Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz**
 Gezeigt sind die nach Alter und Geschlecht adjustierten erhobenen echokardiographischen Parameter. Zu sehen ist, dass alle Parameter bis auf IVSd und LVPWd signifikant mit den Ereignissen assoziiert sind (P-Wert <0,05, bzw. P-Wert <0,001)

¹⁾ MI = Mitralklappeninsuffizienz, ²⁾ TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

erhobene Parameter (Einheit)	Gesamtmortalität		CV-Mortalität		kombiniertes CV-Ereignis	
	HR (95% CI) adjustiert nach Alter und Geschlecht	HR (95% CI) adjustiert nach Alter und Geschlecht	HR (95% CI) adjustiert nach Alter und Geschlecht	HR (95% CI) adjustiert nach Alter und Geschlecht	HR (95% CI) adjustiert nach Alter und Geschlecht	HR (95% CI) adjustiert nach Alter und Geschlecht
Morphologie des Herzens						
LVEDD (mm)	1,021 (1,008-1,034)*	1,025 (1,009-1,041)*	1,026 (1,015-1,036)**			
IVSd (mm)	1,002 (0,950-1,057)	0,992 (0,927-1,061)	1,014 (0,970-1,060)			
LVPWd (mm)	1,014 (0,960-1,071)	1,001 (0,934-1,073)	1,000 (0,955-1,048)			
LAVi (ml/m ²)	1,007 (1,004-1,010)**	1,007 (1,003-1,011)**	1,008 (1,005-1,011)**			
RVD (mm)	1,032 (1,020-1,045)**	1,032 (1,016-1,049)**	1,020 (1,009-1,031)**			
RAA (cm ²)	1,028 (1,015-1,042)**	1,033 (1,017-1,050)**	1,029 (1,017-1,041)**			
Funktion des Herzens						
LVEF (%)	0,968 (0,958-0,978)**	0,964 (0,951-0,977)**	0,978 (0,969-0,987)**			
MAPSE (mm)	0,877 (0,838-0,918)**	0,851 (0,803-0,902)**	0,926 (0,894-0,961)**			
TAPSE (mm)	0,953 (0,934-0,972)**	0,949 (0,925-0,973)**	0,964 (0,948-0,980)**			
E/E'	1,031 (1,020-1,042)**	1,039 (1,025-1,053)**	1,026 (1,017-1,036)**			
sPAP (mmHg)	1,020 (1,013-1,026)**	1,025 (1,017-1,034)**	1,020 (1,015-1,026)**			
2D Speckle Tracking Imaging						
GLS (%)	0,919 (0,892-0,948)**	0,892 (0,858-0,927)**	0,947 (0,924-0,971)**			
Funktion der Herzklappen						
MI ¹ (moderat/schwer)	1,659 (1,312-2,097)**	2,089 (1,576-2,771)**	1,669 (1,358-2,053)**			
TI ² (moderat/schwer)	1,954 (1,468-2,602)**	2,070 (1,452-2,950)**	1,548 (1,178-2,036)*			

*P-Wert <0,05, **P-Wert<0,001

ERGEBNISSE

Tabelle 14: Prognostischer Wert der echokardiographischen Parameter für Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz nach Adjustierung für klinische Störfaktoren

Für jeden Parameter wurden zwei Werte definiert, von denen einer pathologisch verändert war, welche miteinander im Hinblick auf das Eintreffen von Ereignissen verglichen wurden. Zu sehen ist, dass, bis auf den Parameter LAVi, alle anderen pathologisch veränderten Parameter signifikant mit einer erhöhten Ereignisrate assoziiert sind

¹⁾ MI = Mitralklappeninsuffizienz, ²⁾ TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

^a Klinische Störfaktoren für die Gesamtmortalität enthielten Alter, perkutane Koronarintervention, PAVK, Kreatinin, Harnsäure, Hämoglobin, Cholesterin, NT-proBNP, Betablocker, ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Schleifendiuretika und Digitalis

^b Klinische Störfaktoren für die kardiovaskulär bedingte Mortalität enthielten: Alter, NYHA-Klasse, PAVK, Kreatinin, Harnsäure, Cholesterin, NT-proBNP, Betablocker, ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Schleifendiuretika und Digitalis

^c Klinische Störfaktoren für die Rate von kombinierten kardiovaskulären Ereignissen enthielten: Alter, NYHA-Klasse, PAVK, Schlafstörungen, Cholesterin, NT-proBNP, ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Schleifendiuretika

	Gesamtmortalität	CV-Mortalität	kombiniertes CV-Ereignis
	HR (95% CI) adjustiert nach klin.Störfaktoren ^a	HR (95% CI) adjustiert nach klin.Störfaktoren ^b	HR (95% CI) adjustiert nach klin.Störfaktoren ^c
LVEDD (mm)			
>59 vs. ≤59 mm	1,340 (1,079-1,665)	1,220 (0,923-1,613)	1,260 (1,048-1,515)
P- Wert	0,008	0,162	0,014
LAVi (ml/m²)			
>44 vs. ≤44 ml/m ²	1,188 (0,964-1,464)	1,136 (0,874-1,478)	1,161 (0,975-1,383)
P- Wert	0,106	0,340	0,095
RVD (mm)			
>38 vs. ≤38 mm	2,023 (1,562-2,620)	2,147 (1,563-2,950)	1,423 (1,115-1,817)
P- Wert	<0,001	<0,001	0,005
RAA (cm²)			
>24 vs. ≤24 cm ²	1,315 (1,048-1,651)	1,387 (1,045-1,842)	1,247 (1,022-1,520)
P- Wert	0,018	0,024	0,029
LVEF (%)			
<40% vs. ≥40%	1,295 (1,051-1,596)	1,254 (0,956-1,645)	1,080 (0,906-1,288)
P- Wert	0,015	0,102	0,389
MAPSE (mm)			
<8 vs. ≥8 mm	1,536 (1,244-1,896)	1,457 (1,113-1,907)	1,243 (1,043-1,481)
P- Wert	<0,001	0,006	0,015
TAPSE (mm)			
<12 vs. ≥12 mm	1,276 (1,018-1,598)	1,186 (0,891-1,579)	1,333 (1,099-1,617)
P- Wert	0,034	0,242	0,004
E/E'			
>14,5 vs. ≤14,5	1,380 (1,119-1,702)	1,551 (1,180-2,037)	1,222 (1,026-1,455)
P- Wert	0,003	0,002	0,024
sPAP (mmHg)			
>38 vs. ≤38 mmHg	1,331 (1,071-1,653)	1,415 (1,072-1,867)	1,457 (1,216-1,746)
P- Wert	0,010	0,014	<0,001
MI¹			
Moderat/schwer vs. leicht	1,256 (0,987-1,598)	1,461 (1,093-1,954)	1,337 (1,083-1,651)
P- Wert	0,064	0,010	0,007
TI²			
Moderat/schwer vs. leicht	1,439 (1,078-1,922)	1,460 (1,020-2,091)	1,142 (0,865-1,509)
P- Wert	0,014	0,039	0,349
GLS			
> - 8,0% vs. ≤8,0%	1,541 (1,245-1,906)	1,536 (1,179-2,002)	1,088 (0,906-1,306)
P- Wert	<0,001	0,001	0,365

ERGEBNISSE

Tabelle 15: Multivariable Cox-Regressionsmodelle der echokardiographischen Parameter
 Zu sehen ist, dass alle gelisteten Parameter mit dem vermehrten Eintreffen von mindestens einem Ergebnis assoziiert sind. Für die Übersicht wurden nur die Daten gelistet, die signifikant sind (P-Wert <0,05).

	Gesamtmortalität	CV-Mortalität	kombiniertes CV-Ereignis
Multivariable Cox-Regressions-Modelle			
RVD (mm)			
>38 vs. ≤38 mm	1,909 (1,470-2,480)	2,027 (1,469-2,796)	
P- Wert	<0,001	<0,001	
MAPSE (mm)			
<8 vs. ≥8 mm	1,344 (1,079-1,674)		
P- Wert	0,008		
TAPSE (mm)			
<12 vs. ≥12 mm			1,253 (1,029-1,524)
P- Wert			0,025
E/E'			
>14,5 vs. ≤14,5	1,324 (1,072-1,635)	1,490 (1,131-1,963)	
P- Wert	0,009	0,005	
sPAP (mmHg)			
>38 vs. ≤38 mmHg			1,389 (1,156-1,668)
P- Wert			<0,001
GLS			
> - 8,0% vs. ≤8,0%	1,299 (1,040-1,623)	1,395 (1,067-1,825)	
P- Wert	0,021	0,015	

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse wurde ein „Echo-Risiko-Score“ (ERS) ermittelt, der auf der Grundlage dieser sechs unabhängigen echokardiographischen Prädiktoren abgeleitet wurde. Hierbei symbolisiert ein ERS-Wert 1, dass einer der echokardiographischen Prädiktoren vorhanden ist, ein ERS-Wert von 0 symbolisiert, dass kein echokardiographischer Prädiktor vorhanden ist und ein ERS-Wert von 6 zeigt, dass alle sechs echokardiographischen Prädiktoren vorhanden sind. Tabelle 16 gibt eine Übersicht über den ERS.

Tabelle 16: Echo-Risiko-Score für Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz
 Die Tabelle gibt einen Überblick über alle Parameter und deren Größen, die Punkte im Echo-Risiko-Score, der im Rahmen dieser Studie entwickelt wurde, geben. Im rechten Feld der Tabelle sieht man eine Einteilung in Risiko-Gruppen je nach Punktezahl. Je höher die Punktezahl eines*r Patient*in, desto höher das Risiko, dass es zu einem ungünstigen klinischen Ereignis (z.B. Tod) kommt
E/E' = Verhältnis der frühen transmitralen Füllungsgeschwindigkeit zur Mitralklappenebene, **GLS** = globaler longitudinaler Strain, **MAPSE** = systolische Auslenkung der Mitralklappenebene, **RVD** = Durchmesser des rechten Ventrikels, **sPAP** = systolischer Pulmonalarteriendruck, **TAPSE** = systolische Auslenkung der Trikuspidalklappenebene

ECHO-RISIKO-SCORE

PARAMETER	PUNKTE	
RVD >38 mm	1 Punkt	
MAPSE <8 mm	1 Punkt	
TAPSE <12 mm	1 Punkt	
E/E' >14,5	1 Punkt	
sPAP >38 mmHg	1 Punkt	
GLS ≤8,0%	1 Punkt	
		0-1 Punkt = niedriges Risiko* 2-3 Punkte = mittleres Risiko* 4-6 Punkte = hohes Risiko* *für das Auftreten eines ungünstigen klinischen Ereignisses

ERGEBNISSE

Tabelle 17 zeigt die Verteilung der einzelnen Prädiktoren innerhalb der Studienpopulation und die prozentualen Anteile der jeweiligen Studienpatient*innen, die einen der klinischen Endpunkte erreichten.

Tabelle 17: Verteilung der einzelnen echokardiographischen Prädiktoren innerhalb der Studienpopulation und deren Verteilung je nach klinischem Ereignis

ERS-Parameter	Gesamtanteil (%)	Gesamtmortalität (%)	CV-Mortalität (%)	kombiniertes CV-Ereignis (%)
RVD >38 mm	10,5	52,8	35,9	55,6
MAPSE <8 mm	47,0	37,4	23,7	46,2
TAPSE <12 mm	20,6	40,9	25,1	53,8
E/E' >14,5	45,4	37,4	24,9	47,0
sPAP >38 mmHg	41,3	40,6	26,3	52,1
GLS ≤8,0%	29,4	41,1	27,3	48,6

Mit zunehmendem ERS stieg innerhalb der Studienpopulation die Rate an klinischen Ereignissen, sowohl für Gesamtmortalität, CV-Mortalität als auch kombiniertes CV-Ereignis (siehe Abbildung 11A).

Je nach ERS-Score wurden drei Risikogruppen definiert: ERS von 0-1 als niedriges Risiko (45% der Studienpopulation), ERS von 2-3 als mittleres Risiko (37% der Studienpopulation) und ERS von 4-6 als hohes Risiko (18% der Studienpopulation). Wie erwartet stiegen mit dem ERS-Score auch die Ereignisrate für Gesamtmortalität (16,6 % vs. 33,7 % vs. 50,8 %, P-Wert < 0,001), für CV-Mortalität (9,0 % vs. 20,8 % vs. 35,1 %) und für kombinierte CV-Ereignisse (30,7 % vs. 46,8 % vs. 56,5 %, P-Wert < 0,001) (siehe Abbildung 11B).

Mithilfe von ROC-Analysen (engl.: Receiving Operating Characteristic) wurde untersucht, inwiefern die Kombination verschiedener Prädiktoren mittels ERS prognostisch wertvoller ist als einzelne Prädiktoren selbst. Wie in Abbildung 12 dargestellt, haben diese Untersuchungen ergeben, dass der ERS in diesem Vergleich die beste Vorhersagekraft sowohl für Gesamtmortalität (12A) und CV-Mortalität (12B) als auch für kombinierte CV-Ereignisse (12C) hat. Nur ein Parameter (sPAP > 38mmHg) zeigte sich für die Vorhersage eines bestimmten Ereignisses (kombiniertes CV-Ereignis) ähnlich stark wie der ERS (AUC-Differenz 0,021, 95% CI -0,004 – 0,046, P-Wert = 0,097).

ERGEBNISSE

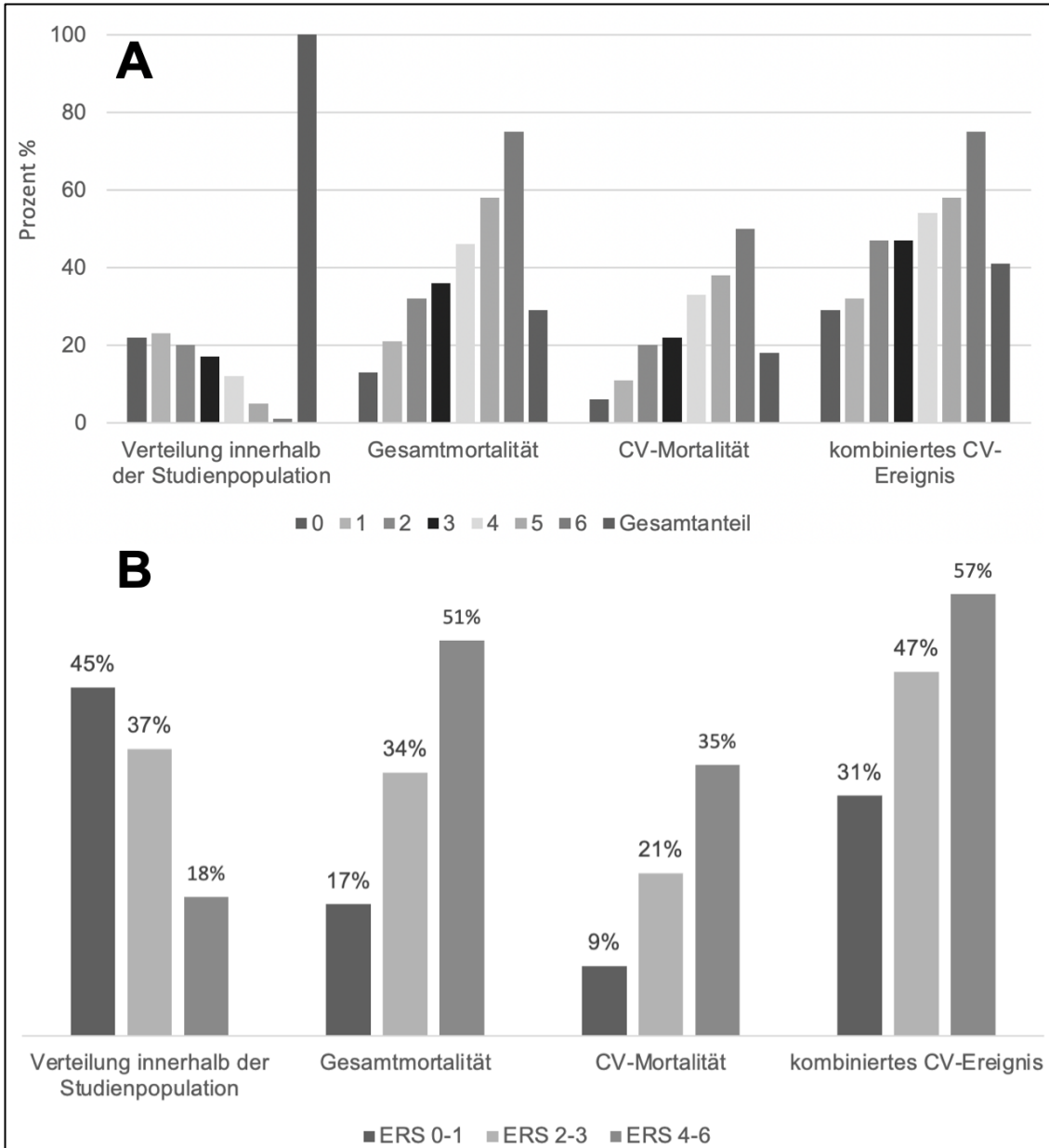


Abbildung 11: Verteilung des ERS und die Prävalenz aufgeschlüsselt nach Punkten von Gesamtmortalität, kardiovaskulär bedingter Mortalität und kombinierter kardiovaskulär bedingter Ereignisse (Krankenhausaufenthalt oder Tod) in der Studienpopulation

Abbildung A zeigt die Verteilung innerhalb der Studienpopulation nach erreichten Punkten im ERS. Zu sehen ist, dass die meisten Studienpatient*innen 2 Punkte im ERS erreichten, außerdem ist deutlich zu sehen, dass mit steigender Punktzahl die Prävalenz von ungünstigen klinischen Ereignissen steigt.

Abbildung B zeigt die Verteilung der drei verschiedenen Risikogruppen (niedrig, mittel, hoch) innerhalb der Studienpopulation. Wie erwartet ist zu sehen, dass die Prävalenz an ungünstigen Ereignissen deutlich mit zunehmender Risikogruppe steigt.

CV = kardiovaskulär bedingt, ERS = Echo-Risiko-Score

ERGEBNISSE

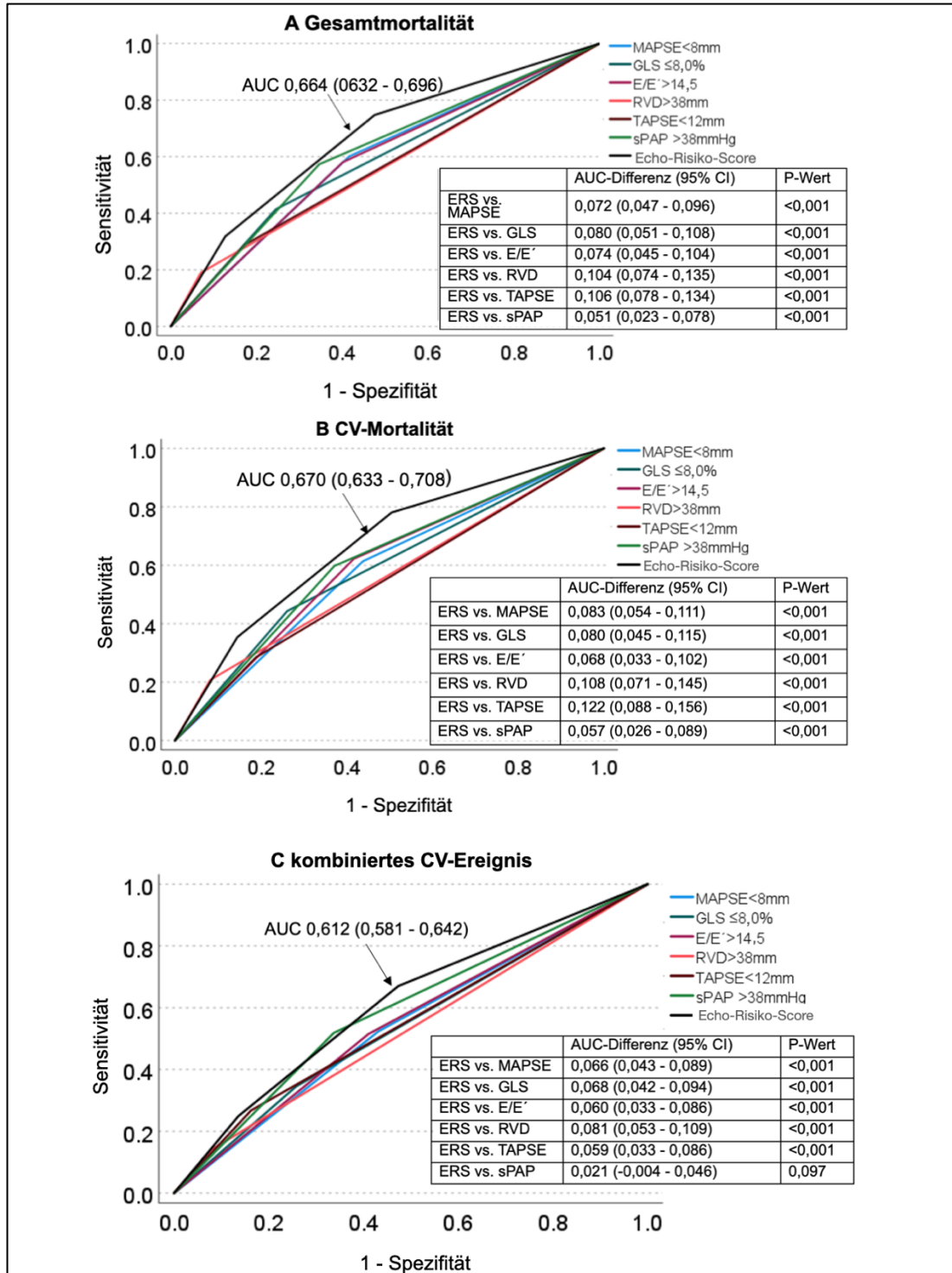


Abbildung 12: Vergleich der Vorhersagegenauigkeit des ERS mit einzelnen 6 unabhängigen echokardiographischen Prädiktoren unter Verwendung der aus den Cox-Regressionsmodellen abgeleiteten ROC-Analyse

Die Abbildung zeigt, dass der ERS im Vergleich zu den einzelnen Prädiktoren die beste Vorhersagegenauigkeit für die Gesamtmortalität (A), die kardiovaskulär bedingte Mortalität (B) und das kombinierte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (C) aufweist.

ERS = Echo-Risiko-Score, **CV** = kardiovaskulär bedingt, **MAPSE** = systolische Auslenkung der Mitralklap-penebene, **GLS** = globaler longitudinaler Strain, **E/E'** = Verhältnis der frühen transmitralen Füllungs-geschwindigkeit zur Mitralklap-penebene; **RVD** = Durchmesser des rechten Ventrikels; **TAPSE** = systolische Auslenkung der Trikuspidalklap-penebene, **sPAP** = systolischer Pulmonalarteriendruck

3.6 Klinische Charakteristika bei Niedrig-, Mittel- und Hochrisikopatient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz

Im Vergleich zu Patient*innen mit niedrigem (ERS 0-1) und mittlerem Risiko (ERS 2-3) waren die Hochrisikopatient*innen (ERS 4-6) älter, hatten seltener einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und wurden seltener einer perkutanen Koronarintervention unterzogen. Gleichzeitig wurden sie häufiger einer Koronararterien-Bypass-Operation unterzogen und wiesen häufiger NYHA-Klasse III oder IV auf.

Sie litten häufiger an Vorhofflimmern, Hyperurikämie und Nierenfunktionsstörungen.

Laborchemisch wiesen sie höhere Kreatinin-, Harnstoff-, C-Reaktionsprotein- und NT-proBNP-Werte und niedrigere eGFR-, Hämoglobin- und Cholesterinwerte auf.

Außerdem nahmen Hochrisikopatient*innen häufiger Aldosteronrezeptorantagonisten, Schleifendiuretika und Digitalis ein.

3.7 Prognostischer Wert des Echo-Risiko-Scores bei ischämischer Herzinsuffizienz

Die angelegten Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Abbildung 13) zeigten, dass alle untersuchten ungünstigen klinischen Ereignisse (Gesamtmortalität, CV-Mortalität, kombiniertes CV-Ereignis) mit steigendem ERS häufiger auftraten (für alle gilt im Log-Rank-Test ein P-Wert < 0,001).

Nach Adjustierung um die klinischen Störfaktoren blieb der ERS weiterhin ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit und das Risiko für ein ungünstiges kardiovaskulär bedingtes Ereignis (Tabelle 18).

Patient*innen mit mittlerem Risiko zeigten im Vergleich zu Patient*innen mit niedrigem Risiko ein etwa 1,5fach erhöhtes Gesamtmortalitätsrisiko. Hochrisikopatient*innen wiesen die schlechtesten Ergebnisse auf und waren im Vergleich zu Niedrigrisikopatient*innen mit einem zwei- bis dreifach erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko assoziiert. Sie wiesen außerdem ein erhöhtes Risiko für CV-Mortalität und für kombinierte CV-Ereignisse auf.

ERGEBNISSE

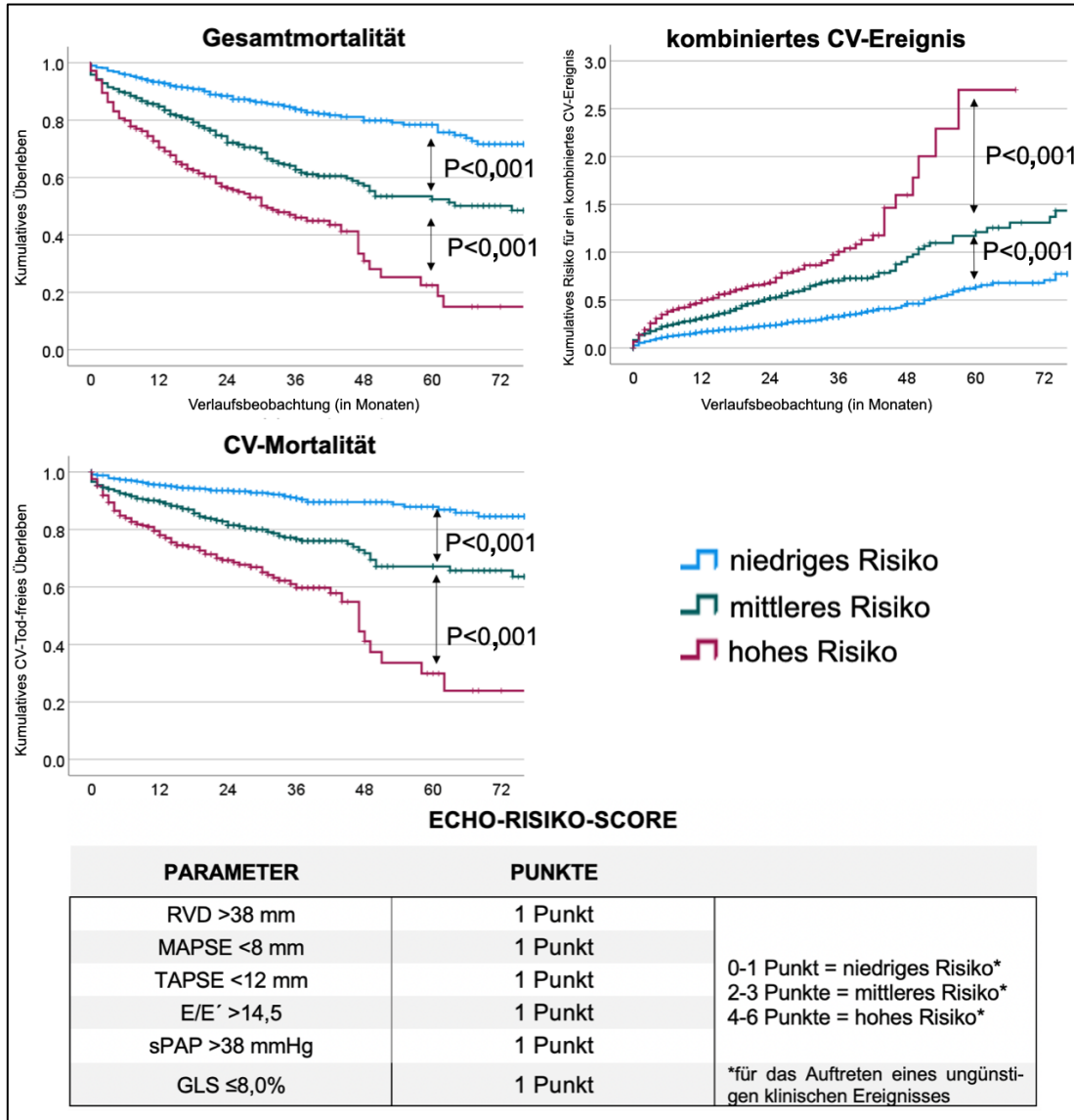


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven stratifiziert nach Echo-Risiko-Score für die Überlebensfunktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität sowie für die Risikofunktion von kardiovaskulär bedingten ungünstigen Ereignissen

Die Abbildung zeigt deutlich einen Überlebensvorteil und ein niedrigeres Risiko für ungünstige kardiovaskulär bedingte Ereignisse für Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz, welche einen niedrigen Echo-Risiko-Score aufweisen. Auch Patient*innen mit mittlerem Echo-Risikoscore haben ein geringeres Risiko im Vergleich zu Patient*innen mit einem hohen Echo-Risikoscore. Zur Übersicht ist im unteren Teil der Abbildung erneut der Echo-Risiko-Score abgebildet.

ERGEBNISSE

Tabelle 18 An klinische Störfaktoren angepasste Cox-Regressionsmodelle des Echo-Risiko-Scores für die klinischen Endpunkte der Studie

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass es ein signifikant erhöhtes Risiko für Patient*innen mit erhöhtem Echo-Risiko-Score im Vergleich zu Patient*innen mit niedrigerem Echo-Risiko-Score gibt. Einzig der Vergleich zwischen hohem und mittlerem Risiko in Bezug auf die Ereignisrate von kombinierten kardiovaskulär bedingten Ereignissen ist nicht signifikant.

CV = kardiovaskulär bedingt

^a Klinische Störfaktoren für die Gesamtmortalität enthielten: Alter, perkutane Koronarintervention, PAVK, Kreatinin, Harnsäure, Hämoglobin, Cholesterin, NT-proBNP, Betablocker, ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Schleifendiuretika und Digitalis

^b Klinische Störfaktoren für die kardiovaskulär bedingte Mortalität enthielten: Alter, NYHA-Klasse, PAVK, Kreatinin, Harnsäure, Cholesterin, NT-proBNP, Betablocker, ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Schleifendiuretika und Digitalis

^c Klinische Störfaktoren für die Rate von kombinierten kardiovaskulären Ereignissen enthielten: Alter, NYHA-Klasse, PAVK, Schlafstörungen, Cholesterin, NT-proBNP, ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Schleifendiuretika

Risiko	Gesamtmortalität		CV-Mortalität		Kombiniertes CV-Ereignis	
	HR (95% CI)* ^a	P-Wert	HR (95% CI)* ^b	P-Wert	HR (95% CI)* ^c	P-Wert
mittleres vs. niedriges	1,584 (1,221-2,055)	<0,001	1,726 (1,218-2,445)	0,002	1,489 (1,210-1,832)	<0,001
hohes vs. niedriges	2,420 (1,805-3,243)	<0,001	2,750 (1,879-4,023)	<0,001	1,840 (1,433-2,363)	<0,001
hohes vs. mittleres	1,527 (1,191-1,959)	<0,001	1,593 (1,174-2,162)	0,003	1,236 (0,992-1,539)	0,059

*adjustiert nach klinischen Störfaktoren

3.8 Verbesserte prognostische Leistung mithilfe des Echo-Risiko-Scores bei Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz

Um den entwickelten ERS hinsichtlich seiner prognostischen Leistung zu untersuchen, wurde ermittelt, inwiefern er prognostische Parameter, die bereits im klinischen Alltag gebräuchlich sind, in ihrer Vorhersagegenauigkeit unterstützen könnte. Mithilfe vom globalen Chi-Quadrat-Test (Abbildung 14A) und mittels C-Statistik (Abbildung 14B), die aus den Cox-Regressions-Modellen abgeleitet wurden, kann deutlich gemacht werden, dass es zu einem signifikanten Anstieg der Chi-Quadrat-Werte und zu einem Anstieg der AUC in den ROC-Analysen kommt, sobald man zusätzlich zu den klinischen Risikofaktoren (und NT-proBNP) auch den Echo-Risiko-Score erhebt. Dies weist auf eine relevante prognostische Bedeutung des Echo-Risiko-Scores bei der Vorhersage von Mortalität und des Risikos für ungünstige kardiovaskulär bedingte Ereignisse hin.

ERGEBNISSE

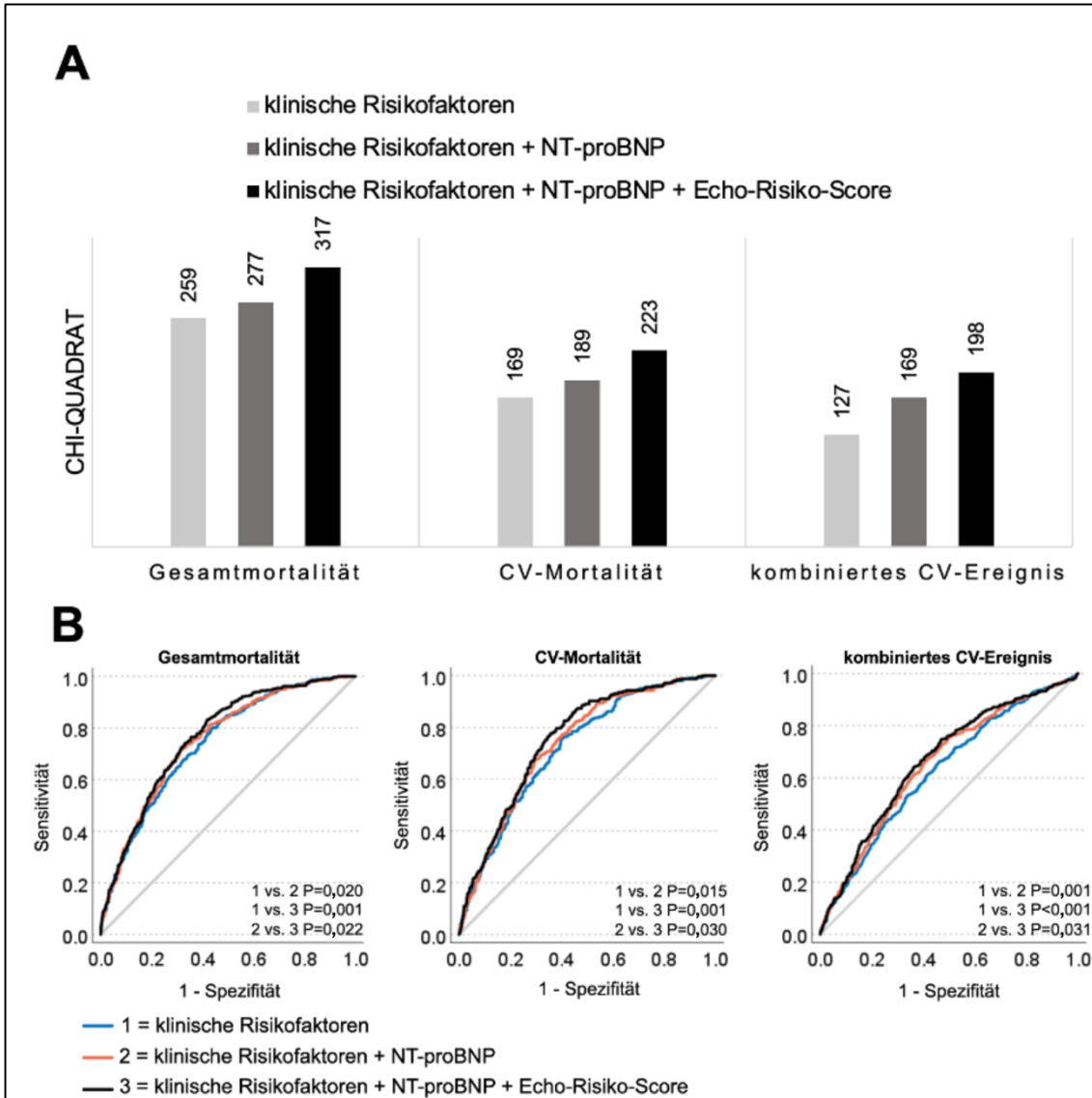


Abbildung 14: Inkrementelle Vorhersagekraft des Echo-Risiko-Scores zu klinischen Risikofaktoren und NT-proBNP

A: globaler Chi-Quadrat-Test aus Cox-Regressionsmodellen

B: C-Statistik aus Cox-Regressionsmodellen

CV = kardiovaskulär bedingt

4 DISKUSSION

In der beschriebenen Studie wurde ein Echokardiographie-basierter Risikoscore (Echo-Risiko-Score, ERS) entwickelt, der zur Vorhersage von Gesamtmortalität, kardiovaskulär bedingter Mortalität und kardiovaskulär bedingten ungünstigen Ereignissen bei Patient*innen mit chronischer ischämischer Herzinsuffizienz genutzt werden kann.

Dieser ERS beinhaltet 6 unabhängige echokardiographische Prädiktoren, für die jeweils 1 Punkt vergeben wird (Score reicht dementsprechend von 0-6). Je höher die Punktzahl im ERS, desto höher die Gesamtmortalität, kardiovaskulär bedingte Mortalität und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungsrate. Dies gilt für Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz und verminderter Auswurffraktion (<50%) unabhängig von allen identifizierten klinischen Risikofaktoren.

Weiterhin zeigte die Auswertung der Daten, dass eine Ergänzung des klinischen Risikostratifizierungsmodells (klinische Risikofaktoren, Bestimmung von NT-proBNP) durch Bestimmung des ERS die Vorhersagekraft von Mortalität und kardiovaskulär bedingten ungünstigen Ereignissen inkrementell verbesserte.

4.1 Prognostischer Wert der echokardiographischen Prädiktoren

Von den 6 Parametern, die in den ERS einfließen, beziehen sich zwei Parameter auf die linksventrikuläre longitudinale Funktion (MAPSE und GLS), ein Parameter auf die diastolische Dysfunktion (E/E') und zwei Parameter auf die rechtsventrikuläre Dysfunktion (RVD, TAPSE). Der Parameter sPAP gibt sowohl Auskunft über die diastolische als auch über die rechtsventrikuläre Dysfunktion. Dieser Score umfasst somit Parameter, die sowohl auf eine systolische und diastolische linksventrikuläre Dysfunktion als auch auf eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und eine pulmonale Hypertonie hinweisen.

Der Parameter MAPSE stellt die globale Längsfunktion des Myokards des linken Ventrikels dar und wird in der Regel ergänzend zur LVEF bestimmt.⁴⁹ Obwohl MAPSE Einschränkungen (z.B. Winkelabhängigkeit) aufweist, besitzt der Parameter viele Vorteile, darunter eine gute Messbarkeit bei verminderter Bildqualität und eine hohe Reproduzierbarkeit.

Der globale longitudinale Strain (GLS), der aus dem Speckle Tracking Imaging abgeleitet wird, ist eine neuere Methode zur echokardiographischen Beurteilung der linksventriku-

DISKUSSION

lären Längsfunktion.⁵⁰ GLS ermöglicht die Unterscheidung zwischen aktiver und passiver Bewegung, ist allerdings stark von Bildqualität und Bildfrequenz abhängig, weshalb die Beurteilung bei schlechter Bildqualität oder unregelmäßiger Herzfrequenz (z.B. bei Patient*innen mit Vorhofflimmern) nicht optimal ist.

Die prognostische Bedeutung von MAPSE und GLS hat sich in verschiedenen klinischen Studien als zuverlässiger Indikator für die Prognose eines breiten Spektrums von Herz-Kreislauf-Erkrankungen erwiesen: MAPSE als unabhängiger Prädiktor für ungünstige klinische Ereignisse bei Patient*innen mit chronischer HI, stabiler KHK und Myokardinfarkt⁵¹⁻⁵³ und GLS als prognostischer Marker bei Herzinsuffizienz, chronischer ischämischer Kardiomyopathie und anderen kardiovaskulären Erkrankungen.⁵⁴⁻⁵⁷ Außerdem gibt es in der Literatur Belege dafür, dass der prognostische Wert von GLS dem von LVEF im Hinblick auf die Vorhersage von ungünstigen kardialen Ereignissen bei verschiedenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen überlegen ist.^{58,59}

Zusätzlich zu diesen Beobachtungen deutet die hier durchgeführte Studie daraufhin, dass MAPSE und GLS eine signifikante prognostische Vorhersagekraft gegenüber dem konventionellen systolischen Funktionsparameter LVEF haben und sowohl für die Gesamtmortalität als auch für kardiovaskulär bedingte ungünstige Ereignisse (wie Hospitalisierung und Tod) als unabhängige Prädiktoren identifiziert wurden. Dass der Schweregrad der systolischen linksventrikulären Dysfunktion mit dem klinischen Outcome von Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz assoziiert ist, ist zu erwarten und leicht nachzuvollziehen.

Um den Schweregrad einer Herzinsuffizienz und das Ansprechen auf eine Behandlung zu bewerten, kann der Füllungsdruck invasiv gemessen werden.⁶⁰ Ein erhöhtes Verhältnis von E/E' , das mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz zum Diagnosezeitpunkt assoziiert ist, ist unabhängig von der klinischen Präsentation der Patient*innen mit einer beträchtlichen Verringerung der Überlebensrate und einer dauerhaft erhöhten Sterblichkeit in Verbindung gebracht worden. Außerdem ist ein erhöhtes E/E' -Verhältnis bei Herzinsuffizienz-Patient*innen mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate und vermehrten kardiovaskulär bedingten Todesfällen assoziiert (auch nach Bereinigung um mehrere Störfaktoren)^{61,62}. Basierend auf den Daten dieser Studie ist ein E/E' -Verhältnis von $>14,5$ mit einer 1,3- bis 1,5-fach erhöhten Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingten Mortalität verbunden. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass eine schwere diastolische Dysfunktion in dieser Studienkohorte mit einem schlechteren Ergebnis verbunden ist, ähnlich wie in einer anderen Studie unserer Forschungsgruppe.⁶³

DISKUSSION

Die Untersuchung des rechten Ventrikels bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz gewinnt immer mehr an Bedeutung: Die Echokardiographie ermöglicht eine umfassende Bewertung der Anatomie und Funktion des rechten Ventrikels sowie den damit verbundenen Anomalien der Füllungsdrücke. Die Daten dieser Studie deuten darauf hin, dass der Durchmesser des rechten Ventrikels (RVD) ein sehr starker Prädiktor für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität ist und dass ein RVD von >38 mm mit einem etwa zweifach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist – und das unabhängig von klinischen und echokardiographischen Risikofaktoren.

Sowohl eine verringerte TAPSE als auch ein erhöhter sPAP zeigten sich in der hier untersuchten Studienpopulation mit einem erhöhten Risiko für ungünstige kardiovaskulär bedingte Ereignisse assoziiert. Der Parameter TAPSE stellt die globale systolische Funktion des rechten Ventrikels dar. Es wurde nachgewiesen, dass TAPSE zusätzliche prognostische Informationen für Patient*innen mit kongestiver Herzinsuffizienz lieferte und unabhängig von anderen Faktoren mit einer schlechteren Prognose assoziiert war.⁶⁴ sPAP ist sowohl von der Anatomie und Funktion des rechten Ventrikels als auch von den damit verbundenen Füllungsdrücken abhängig. Stern et al. berichteten, dass ein erhöhter sPAP (>50 mmHg) bei Patient*innen, die eine kardiale Resynchronisationstherapie erhielten, nach 12 Monaten mit einem erhöhten Risiko für den kombinierten Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingter Krankenhausaufenthalte und Gesamtmortalität verbunden ist.⁶⁵ Die Daten der durchgeführten Studie zeigen, dass sPAP >38mmHg signifikant mit einer erhöhten Gesamtmortalität und einer erhöhten Rate an ungünstigen kardiovaskulär bedingten Ereignissen verbunden ist. Hervorzuheben ist, dass sPAP >38mmHg und der ERS eine ähnlich starke prognostische Leistung in Bezug auf die Vorhersage von kombinierten kardiovaskulär bedingten Ereignissen (Herztransplantation, Hospitalisierung, Tod) haben. Nach Anpassung an andere echokardiographische Risikofaktoren bleiben sPAP>38mmHg und TAPSE<12mm lediglich signifikant mit kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung oder kardiovaskulär bedingtem Tod assoziiert. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen somit, wie wichtig die Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion bei Patient*innen ischämischer Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF für die Risikostratifizierung des klinischen Outcomes ist.

4.2 Einordnung in die Literatur

Die Literatur zeigt, dass bereits mehrere Echokardiographie-basierte Prognosemodelle oder -scores für Patient*innen mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF entwickelt wurden. Carluccio et al. entwickelten beispielsweise einen einfachen echokardiographischen Risikoscore für die Gesamtmortalität bei Patient*innen mit HI mit LVEF <45%, einschließlich der Untergruppen ischämische HI (48%) und nicht-ischämische HI (52%). In dieser Studie blieben 5 echokardiographische Prädiktoren, darunter LAVi, der endsystolische Volumenindex, die Verzögerungszeit der E-Welle, sPAP und TAPSE, in der multiplen Cox-Regressionsanalyse statistisch signifikant und bildeten die endgültige Gruppe der Prädiktoren. Dieser etablierte *Echo Heart Failure Score* (EHFS) kann zur Vorhersage der Mortalität bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF unabhängig von klinischen Risikofaktoren und der Ätiologie der Erkrankung verwendet werden.⁶⁶ Es wurden jedoch keine Daten zum Zusammenhang zwischen dem EHFS und dem Risiko für kardiovaskulär bedingte unerwünschte Ergebnisse wie Herztransplantation, kardiovaskuläre Hospitalisierung und kardiovaskulärer Tod vorgelegt. Außerdem wurden keine erweiterten echokardiographischen Parameter wie GLS berücksichtigt.

Nur wenige klinische Studien untersuchten Echokardiographie-basierte Risikomodelle zur Vorhersage des klinischen Outcomes bei Patient*innen mit KHK oder ischämischer HI.

Eine Studie von Kim et al. berichtete, dass echokardiographische Parameter des linksventrikulären Remodeling und der diastolischen Dysfunktion zusätzlich zu den bereits etablierten klinischen Risikofaktoren der ischämischen systolischen linksventrikulären Dysfunktion der *STICH-Studie* (engl.: Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) weitere unabhängige prognostische Informationen beitragen konnten.⁶⁷

Stevens et al. entwickelten einen echokardiographischen Score, der auf der Kombination der fünf unabhängigen Prädiktoren LVMI, LAVi, Mitralklappeninsuffizienz, Geschwindigkeits-Zeit-Integral des linken ventrikulären Ausflusstrakts (LVOT VTI) und diastolischer Dysfunktion basiert, der zur Vorhersage der späteren Entwicklung von HI bei Patient*innen mit stabiler KHK verwendet werden kann und für die Risikostratifizierung und serielle Beobachtung in diesem klinischen Umfeld nützlich sein könnte.⁶⁸

4.3 Prognostischer Wert des Echo-Risiko-Scores bei Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF

In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls ein Risikoscore-Modell entwickelt, das auf der Kombination von echokardiographischen Parametern basiert. Im Vergleich zu anderen Risiko-Scores integriert der ERS zusätzlich zu Parametern der links- und rechtsseitigen sowie systolischen und diastolischen Funktion des Herzens weitere konventionelle und moderne Messungen, welche alle in der klinischen Routine einfach verfügbar sind. Außerdem kann der ERS zur Vorhersage von Gesamtmortalität, kardiovaskulär bedingter Mortalität und kardiovaskulär bedingter ungünstiger Ereignisse (Herztransplantation, Hospitalisierung, Tod) mit ausgezeichneter prognostischer Leistung verwendet werden, auch nach Bereinigung um eine Reihe klinischer Risikofaktoren. Beispielsweise wurde NT-proBNP als signifikanter und unabhängiger laborchemischer Parameter für die Vorhersage von Ergebnissen in der Population durch unsere Daten identifiziert. Die prognostische Leistung des ERS bleibt auch nach Anpassung für NT-proBNP signifikant. Darüber hinaus erhöht sich die Vorhersagegenauigkeit signifikant, wenn der ERS zusätzlich zu dem Modell der klinischen Basis-Risikostratifizierung (plus dem Biomarker NT-proBNP) bestimmt wird, was auf eine inkrementelle prognostische Bedeutung des ERS für die Vorhersage des Mortalitäts- und kardiovaskulär bedingten Ereignisrisikos in dieser Kohorte von Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz und verminderter LVEF hinweist (siehe Abbildung 14).

4.4 Bedeutung im klinischen Alltag

In der Diagnostik von HI spielt die TTE bereits eine zentrale Rolle. In Bezug auf die Einteilung der HI beschränken sich die aktuellen Leitlinien jedoch als einzigen echokardiographischen Parameter auf die LVEF.⁹ Was bereits durch den von Carlucci et al. erstellten EHFS deutlich geworden ist⁶⁶, wird durch die prognostische Leistung des hier entwickelten ERS unterstrichen: Eine Fülle von TTE-Messungen haben einen nachweisbaren unabhängigen Vorhersagewert bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz.

Die sechs Parameter des ERS beweisen nicht nur unabhängig von anderen klinischen und echokardiographischen Parametern den besten prognostischen Wert, sie sind außerdem einfach zu bestimmen. Das ermöglicht eine leichte Etablierung des ERS in den klinischen Alltag, da die meisten seiner Parameter sowieso zu einer standardisierten TTE gehören. Um die Nutzung im klinischen Alltag weiter zu vereinfachen, basiert der

DISKUSSION

ERS auf einem simplen Punktesystem: Für jeden Parameter, der einen bestimmten Wert erreicht (und dadurch von der Norm abweicht), erhält der*die Patient*in einen Punkt. So kann der ERS einfach und ohne Computer errechnet werden und Patient*innen in eine Hochrisikogruppe (4-6 Punkte) eingestuft werden. Diese zeigt im Vergleich zu Patient*innen mit weniger Punkten ein etwa zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskulär bedingte Ereignisse, unabhängig von bekannten klinischen und laborchemischen Risikofaktoren (einschließlich NT-proBNP). Dies könnte zur Folge haben, dass Patient*innen, die nach der klinischen Risikostratifizierung als Patient*innen mit niedrigem oder mittlerem Risiko gelten, durch den ERS als Hochrisikopatient*innen eingestuft werden und als Folge von einer für sie optimierten Therapie profitieren.

Im Vergleich zum EHFS wurde der ERS speziell für Patient*innen mit HI ischämischer Genese erstellt. Dies stellt eine der häufigsten Ursachen für HI dar, jedoch gibt es bisher keine spezielle Risikostratifizierung für diese Gruppe von Patient*innen. Ein Risikoscore wie der ERS könnte die Therapieplanung für diese Patient*innen weiter optimieren.

Aktuelle Literatur beschreibt, dass die Prognose von ischämischer Herzinsuffizienz im Vergleich zur Prognose von nicht-ischämischer Herzinsuffizienz schlechter ist.^{69,70} In Anbetracht dieser prognostischen Unterschiede und der möglichen therapeutischen Konsequenzen sollte die Ätiologie der Herzinsuffizienz routinemäßig bestimmt werden.

Spezielle Untergruppen von Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz könnten besonders von einer verbesserten Risikostratifizierung profitieren. Dies geht aus Studien wie der von Narins et al. hervor, die nachwies, dass Patient*innen mit ischämischer Kardiomyopathie, die eine primäre ICD-Therapie erhielten, im Vergleich zu Patient*innen mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie ein erhöhtes Risiko für die Gesamtmortalität hatten.⁷¹ Eine weitere Untergruppe stellen Patient*innen nach Herztransplantation dar: Litten die Patient*innen unter einer ischämischen Kardiomyopathie war ihre Überlebensrate signifikant schlechter als bei Patient*innen mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie.⁷² Diese Untergruppen könnten von einer verbesserten Risikostratifizierung, welche engmaschigere Untersuchungen, adäquate Prophylaxe und angepasste therapeutische Maßnahmen zur Folge hätte, profitieren.

4.5 Limitationen

Bei dieser Studie handelte es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, was Auswirkungen auf die Evidenz hat. So hat dieses Studiendesign beispielsweise den Nachteil, dass ein Selektionsbias nicht auszuschließen ist. Weiter war es nicht möglich, Daten, die aufgrund mangelnder Bildqualität (vor allem in den früheren Jahren von 2009 – 2012) nicht erhoben werden konnten, nachträglich zu ergänzen. Weiter ist zu erwähnen, dass das Verfahren der Echokardiographie eine hohe Sachkompetenz benötigt und die Qualität der Ergebnisse stark abhängig von dem*der durchführenden Untersucher*in ist.

Obwohl unsere Ergebnisse auf eine ausgezeichnete unabhängige und inkrementelle prognostische Rolle des Echo-Risiko-Scores für Patient*innen mit ischämischer HI hinweisen, sollten weitere Studien in einer anderen Kohorte und mit anderem Studiendesign, beispielsweise prospektiv, durchgeführt werden, um den Score zu validieren.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von 1.355 Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg ausgewertet.

Zunächst wurden sowohl klinische als auch echokardiographische Risikofaktoren, welche ein schlechtes klinisches Outcome wahrscheinlicher machen, identifiziert. Aus den echokardiographischen Risikofaktoren wurde ein Risikoscore, der Echo-Risiko-Score (ERS) erstellt, welcher Patient*innen mit hohem Risiko für ein ungünstiges klinisches Ereignis identifizieren soll. Patient*innen können innerhalb des Scores 0-6 Punkte erreichen, jeder Punkt steht für einen von der Norm abweichenden echokardiographischen Parameter. Patient*innen mit einem Score von 4-6 wurden als Hochrisikogruppe identifiziert.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass dieser ERS innerhalb der Studienpopulation in signifikantem und unabhängigem Zusammenhang mit der Gesamtmortalität, der kardiovaskulär bedingten Mortalität und der Hospitalisierung steht.

Weiterhin zeigten die Ergebnisse, dass die Vorhersagegenauigkeit für ein schlechtes klinisches Outcome sich erhöht, wenn der ERS dem Modell der klinischen Basis-Risikostratifizierung und dem Modell der klinischen Basis-Risikostratifizierung plus dem Biomarker NT-proBNP hinzugefügt wird, was eine inkrementelle prognostische Bedeutung des ERS impliziert.

Dies könnte im klinischen Alltag in Zukunft von Nutzen sein, um Patient*innen mit hohem Risiko für ein schlechtes klinisches Outcome frühzeitig zu identifizieren und ihre Therapie entsprechend anzupassen.

Um die Vorhersagekraft des ERS in dieser Hochrisikokohorte von Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion weiter zu validieren, sind weitere Studien, beispielsweise prospektive randomisierte Studien, erforderlich.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(4):A6-A13.
2. Blozik E, Eisele M, Scherer M. Überlebensfortschritte bei Patienten mit Herzinsuffizienz. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2012;55(4):552-557.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. Sep 2004;25(18):1614-9. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.038
4. Herold G. *Innere Medizin 2020*. De Gruyter; 2020.
5. Kaduskiewicz H, Gerste B, Eisele M, Schäfer I, Scherer M. Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung. *Versorgungs-Report*. 2013;2014:209-229.
6. Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure. In: Bauersachs J, Butler J, Sandner P, eds. *Heart Failure*. Springer International Publishing; 2017:15-33.
7. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):210-218. doi:doi:10.1016/S0735-1097(01)01738-7
8. Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra B-P, Schmacke N. *Versorgungs-Report 2013/2014: Schwerpunkt: Depression*. Schattauer Verlag; 2014.
9. Bundesärztekammer, Bundesvereinigung K, al. e. Nationale Versorgungsleitlinie - chronische Herzinsuffizienz. BÄK. 17-02, 2022. <https://www.kbv.de/media/sp/nvl-herzinsuffizienz-lang.pdf>
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
11. Baenkler H, Goldschmidt H, Hahn J. *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. Stuttgart; 2007.
12. Brandes R, Lang F, Schmidt RF. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Springer; 2019.
13. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. Jun 2017;10(6)doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875
14. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
15. Braun J, Müller-Wieland D. *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt-greifbar-verständlich*. Elsevier Health Sciences; 2017.
16. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different

LITERATURVERZEICHNIS

- diagnostic strategies in primary care. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009;13(32):1-207, iii.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-e239.
 18. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(11):1342-1433.
 19. Esmailzadeh M, Parsaee M, Maleki M. The role of echocardiography in coronary artery disease and acute myocardial infarction. *J Tehran Heart Cent*. Jan 2013;8(1):1-13.
 20. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-271.
 21. Hoffmann R. Positionspapier zu Qualitätsstandards in der Echokardiographie. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2004;93(12):975-986.
 22. Marwick TH. The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med*. Jun 2015;56 Suppl 4:31s-38s. doi:10.2967/jnumed.114.150433
 23. Otto CM. *Textbook of clinical echocardiography*. Elsevier Health Sciences; 2013.
 24. Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaum's Echocardiography: Ebook Without Multimedia*. Wolters Kluwer; 2018.
 25. Flachskampf FA. *Kursbuch Echokardiographie*. Georg Thieme Verlag; 2017.
 26. Hofer M. *Sono-Grundkurs: ein Arbeitsbuch für den Einstieg; 49 Tabellen*. Georg Thieme Verlag; 2009.
 27. Thelen M, Abegunewardene N. *Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren; 61 Tabellen*. Georg Thieme Verlag; 2010.
 28. Köhler E, Tataru M-C. *Klinische Echokardiographie: Lehrbuch und Video-Atlas (CD-ROM); mit 43 Tabellen*. Enke im Georg Thieme Verlag; 2001.
 29. Kaluzynski K, Chen X, Emelianov SY, Skovoroda AR, O'Donnell M. Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2001;48(4):1111-1123.
 30. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. *Heart*. 2010;96(24):2032-2040.
 31. Fabiani I, Pugliese NR, Santini V, Conte L, Di Bello V. Speckle-tracking imaging, principles and clinical applications: A review for clinical cardiologists. *Echocardiography in Heart Failure and Cardiac Electrophysiology*. 2016:85-114.
 32. D'hooge J, Marwick T, Yu C, Sun J. Principles and different techniques for speckle tracking. *Myocardial imaging tissue Doppler and speckle tracking*. 2007:17-25.
 33. Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, et al. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound in medicine & biology*. 2001;27(8):1087-1097.

LITERATURVERZEICHNIS

34. Weidemann F, Kowalski M, D'hooge J, Bijns B, Sutherland GR. Doppler myocardial imaging. A new tool to assess regional inhomogeneity in cardiac function. *Basic research in cardiology*. 2001;96(6):595-605.
35. Koopman LP, Slorach C, Manlihot C, et al. Assessment of myocardial deformation in children using Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) data and vendor independent speckle tracking software. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(1):37-44.
36. Alba AC, Agoritsas T, Jankowski M, et al. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure: a systematic review. *Circ Heart Fail*. Sep 1 2013;6(5):881-9. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000043
37. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. May 2013;34(19):1404-13. doi:10.1093/eurheartj/ehs337
38. Canepa M, Fonseca C, Chioncel O, et al. Performance of Prognostic Risk Scores in Chronic Heart Failure Patients Enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *JACC Heart Fail*. Jun 2018;6(6):452-462. doi:10.1016/j.jchf.2018.02.001
39. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*. Apr 1996;27(5):1007-19. doi:10.1016/0735-1097(96)87733-3
40. Gingham C, Bejan I, Ceck CD. Modern risk stratification in coronary heart disease. *J Med Life*. Nov 14 2011;4(4):377-86.
41. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, Forslund L, Nasman P, Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Heart*. Feb 2006;92(2):177-82. doi:10.1136/hrt.2004.057703
42. Prastaro M, D'Amore C, Paolillo S, et al. Prognostic role of transthoracic echocardiography in patients affected by heart failure and reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev*. May 2015;20(3):305-16. doi:10.1007/s10741-014-9461-8
43. Zhang KW, French B, May Khan A, et al. Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure. *J Am Heart Assoc*. Jan 13 2014;3(1):e000550. doi:10.1161/JAHA.113.000550
44. Huttin O, Fraser AG, Lund LH, et al. Risk stratification with echocardiographic biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: the media echo score. *ESC heart failure*. 2021;8(3):1827-1839.
45. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*. 2016;17(12):1321-1360.
46. Hagendorff A, Stöbe S. *Basiswissen Echokardiografie: "ars echocardiographica"-Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose*. Elsevier Health Sciences; 2021.

LITERATURVERZEICHNIS

47. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):611-644.
48. Hicks Karen A, Mahaffey Kenneth W, Mehran R, et al. Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation*. 2018;137(9):961-972.
49. Hu K, Liu D, Herrmann S, et al. Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. Research Support, Non-U.S. Gov't Review. *European heart journal cardiovascular Imaging*. Mar 2013;14(3):205-12. doi:10.1093/ehjci/jes240
50. Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, et al. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasoun*. Sep 2 2019;17(1)doi:ARTN 18 10.1186/s12947-019-0168-9
51. Brand B, Rydberg E, Ericsson G, Gudmundsson P, Willenheimer R. Prognostication and risk stratification by assessment of left atrioventricular plane displacement in patients with myocardial infarction. Comparative Study Evaluation Study. *International journal of cardiology*. Apr 2002;83(1):35-41. doi:10.1016/s0167-5273(02)00007-4
52. Willenheimer R, Cline C, Erhardt L, Israelsson B. Left ventricular atrioventricular plane displacement: an echocardiographic technique for rapid assessment of prognosis in heart failure. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Heart*. Sep 1997;78(3):230-6. doi:10.1136/hrt.78.3.230
53. Rydberg E, Erhardt L, Brand B, Willenheimer R. Left atrioventricular plane displacement determined by echocardiography: a clinically useful, independent predictor of mortality in patients with stable coronary artery disease. Evaluation Study. *Journal of internal medicine*. Nov 2003;254(5):479-85. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01218.x
54. Iacoviello M, Puzzovivo A, Guida P, et al. Independent Role of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Predicting Prognosis of Chronic Heart Failure Patients. *Echocardiogr-J Card*. Aug 2013;30(7):803-811. doi:10.1111/echo.12142
55. Bertini M, Ng ACT, Antoni ML, et al. Global Longitudinal Strain Predicts Long-Term Survival in Patients With Chronic Ischemic Cardiomyopathy. *Circ-Cardiovasc Imag*. May 2012;5(3):383-391. doi:10.1161/Circimaging.111.970434
56. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of All-Cause Mortality From Global Longitudinal Speckle Strain Comparison With Ejection Fraction and Wall Motion Scoring. *Circ-Cardiovasc Imag*. Sep 2009;2(5):356-364. doi:10.1161/Circimaging.109.862334
57. Buss SJ, Emami M, Mereles D, et al. Longitudinal Left Ventricular Function for Prediction of Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. Sep 18 2012;60(12):1067-1076. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.043
58. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. Review

LITERATURVERZEICHNIS

- Systematic Review. *Heart*. Nov 2014;100(21):1673-80. doi:10.1136/heartjnl-2014-305538
59. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. Clinical Trial Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. May 8 2018;71(18):1947-1957. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.064
60. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. Apr 18 2017;69(15):1937-1948. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.058
61. Benfari G, Miller WL, Antoine C, et al. Diastolic Determinants of Excess Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. Sep 2019;7(9):808-817. doi:10.1016/j.jchf.2019.04.024
62. Hirata K, Hyodo E, Hozumi T, et al. Usefulness of a combination of systolic function by left ventricular ejection fraction and diastolic function by E/E' to predict prognosis in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. May 1 2009;103(9):1275-9. doi:10.1016/j.amjcard.2009.01.024
63. Liu D, Hu K, Lau K, et al. Impact of diastolic dysfunction on outcome in heart failure patients with mid - range or reduced ejection fraction. *ESC heart failure*. 2021;8(4):2802-2815.
64. Ghio S, Recusani F, Klersy C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. Apr 1 2000;85(7):837-42. doi:10.1016/s0002-9149(99)00877-2
65. Stern J, Heist EK, Murray L, et al. Elevated estimated pulmonary artery systolic pressure is associated with an adverse clinical outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. May 2007;30(5):603-7. doi:10.1111/j.1540-8159.2007.00719.x
66. Carluccio E, Dini FL, Biagioli P, et al. The 'Echo Heart Failure Score': an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. Aug 2013;15(8):868-76. doi:10.1093/eurjhf/hft038
67. Kim KH, She L, Lee KL, et al. Incremental prognostic value of echocardiography of left ventricular remodeling and diastolic function in STICH trial. *Cardiovasc Ultrasound*. May 28 2020;18(1):17. doi:10.1186/s12947-020-00195-1
68. Stevens SM, Farzaneh-Far R, Na B, Whooley MA, Schiller NB. Development of an echocardiographic risk-stratification index to predict heart failure in patients with stable coronary artery disease: the Heart and Soul study. *JACC Cardiovasc Imaging*. Jan 2009;2(1):11-20. doi:10.1016/j.jcmg.2008.08.004
69. Follath F. Ischemic versus non-ischemic heart failure: should the etiology be determined? *Heart Fail Monit*. 2001;1(4):122-5.
70. Gajanana D, Shah M, Junpapart P, Romero-Corral A, Figueredo VM, Bozorgnia B. Mortality in systolic heart failure revisited: Ischemic versus non-ischemic cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. Dec 1 2016;224:15-17. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.316

LITERATURVERZEICHNIS

71. Narins CR, Aktas MK, Chen AY, et al. Arrhythmic and Mortality Outcomes Among Ischemic Versus Nonischemic Cardiomyopathy Patients Receiving Primary ICD Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. Jan 2022;8(1):1-11. doi:10.1016/j.jacep.2021.06.020
72. Aziz T, Burgess M, Rahman AN, Campbell CS, Yonan N. Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: differences in outcome up to 10 years. *J Heart Lung Transplant*. May 2001;20(5):525-33. doi:10.1016/s1053-2498(00)00327-2

APPENDIX

I Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
AVC	Aortic valve closure / Aortenklappenschluss (ms)
AUC	Area under curve
EHFS	Echo Heart Failure Score
EKG	Elektrokardiogramm
ERS	Echokardiographie-Risiko-Score
ESC	European Society of Cardiology
GLS	Globaler longitudinaler Strain(%)
HI	Herzinsuffizienz
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mittelgradiger Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HR	Heart rate/Herzfrequenz (Schläge/Minute)
IVSd	Dicke des interventrikulären Septums (mm)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAVi	Linksatrialer Volumenindex (ml/m ²)
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (mm)
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion (%)
LVMi	Linksventrikulärer Massenindex (g/m ²)
LVPWd	Linksventrikuläre Dicke der posterioren Herzwand (mm)
MAPSE	Mitral Annular Plane Systolic Excursion (Beweglichkeit des Mitralklappenrings) (mm)
MI	Mitralklappeninsuffizienz
NYHA	New Yorck Heart Association
RAA	Rechtsatriale Fläche (cm ²)
RVD	Rechtsventrikulärer Durchmesser (mm)
ROI	Region of interest
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck (mmHg)
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (Beweglichkeit des Trikuspidklappenrings) (mm)
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TTE	transthorakale Echokardiographie

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Klinischer Algorithmus zur Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz	6
Abbildung 2:	Typisches Speckle-Muster im Myokard	10
Abbildung 3:	Workflowchart des Auswahlverfahrens der Studienpopulation	14
Abbildung 4:	M-Mode-Messung der morphologischen Parameter des linken Ventrikels (LVEDD, LVPWd und IVSd)	17
Abbildung 5:	Messung der Ejektionsfraktion nach Simpson	18
Abbildung 6:	Messung von MAPSE septal und lateral des Mitralklappenringes	19
Abbildung 7:	Echokardiographische Darstellung eines Normalbefundes des linken Ventrikels während der Diastole	20
Abbildung 8:	Festlegen der Region of Interest	21
Abbildung 9:	2D Speckle Tracking Imaging: Einteilung des Myokards in 18 Standardsegmente	22
Abbildung 10:	Kurvenanalyse aller drei Ansichten und Bull's Eye Plot	23
Abbildung 11:	Verteilung des ERS und die Prävalenz aufgeschlüsselt nach Punkten von Gesamtmortalität, kardiovaskulär bedingter Mortalität und kombinierter kardiovaskulär bedingter Ereignisse (Krankenhausaufenthalt oder Tod) in der Studienpopulation	37
Abbildung 12:	Vergleich der Vorhersagegenauigkeit des ERS mit einzelnen 6 unabhängigen echokardiographischen Prädiktoren unter Verwendung der aus den Cox-Regressionsmodellen abgeleiteten ROC-Analyse	38
Abbildung 13:	Kaplan-Meier-Kurven stratifiziert nach Echo-Risiko-Score für die Überlebensfunktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität sowie für die Risikofunktion von kardiovaskulär bedingten ungünstigen Ereignissen	40
Abbildung 14:	Inkrementelle Vorhersagekraft des Echo-Risiko-Scores zu klinischen Risikofaktoren und NT-proBNP	42

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Symptome und klinische Zeichen der Herzinsuffizienz	2
Tabelle 2:	Funktionelle Schweregrade von HI (NYHA-Klassifikation)	2
Tabelle 3:	Einteilung der Herzinsuffizienz anhand der Ejektionsfraktion	3
Tabelle 4:	Nützliche Laborparameter bei Verdacht auf Herzinsuffizienz	5
Tabelle 5:	Aufschlüsselung der Patient*innen, die aufgrund unzureichender Datenlage ausgeschlossen wurden	15
Tabelle 6:	Untersuchte echokardiographische Parameter und Parameter des 2D Speckle Tracking Imaging	16
Tabelle 7:	Verteilung der klinischen Endpunkte innerhalb der Studienpopulation	27
Tabelle 8:	Klinische Charakteristika der Studienpopulation	28
Tabelle 9:	Klinische Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem Endpunkt Gesamtmortalität bei Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz	30
Tabelle 10:	Klinische Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem Endpunkt CV-Mortalität bei Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz	30
Tabelle 11:	Klinische Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem Endpunkt kombiniertes CV-Ereignis bei Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz	31
Tabelle 12:	Charakteristika der Standardechokardiographie und des 2D Speckle Tracking Imaging innerhalb der Studienpopulation	32
Tabelle 13:	Alters- und geschlechtsadjustierte prognostische Leistung von Standard-Echokardiographieparametern und Globaler longitudinaler Strain bei Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz	33
Tabelle 14:	Prognostischer Wert der echokardiographischen Parameter für Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz nach Adjustierung für klinische Störfaktoren	34
Tabelle 15:	Multivariable Cox-Regressionsmodelle der echokardiographischen Parameter	35
Tabelle 16:	Echo-Risiko-Score für Patient*innen mit ischämischer Herzinsuffizienz	35
Tabelle 17:	Verteilung der einzelnen echokardiographischen Prädiktoren innerhalb der Studienpopulation und deren Verteilung je nach klinischem Ereignis	36
Tabelle 18:	An klinische Störfaktoren angepasste Cox-Regressionsmodelle des Echo-Risiko-Scores für die klinischen Endpunkte der Studie	41

IV Danksagung

Zum Abschluss möchte ich mich noch bei einigen Personen bedanken, ohne deren Hilfe und Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Peter Nordbeck für die freundliche und zugewandte Betreuung über den gesamten Promotionszeitraum hin bedanken.

Weiter möchte ich mich bei dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg, Herrn Prof. Dr. med. Stefan Frantz, bedanken, dass es mir möglich war, meine Promotion an seiner Klinik durchzuführen.

Mein außerordentlicher Dank gilt außerdem Frau Dr. med. Dan Liu und Herrn Dr. med. Kai Hu für die engagierte und geduldige Begleitung im Team. Mit ihrem echokardiographischen Fachwissen und bei Fragen zu statistischen Themen unterstützten sie mich sehr.

Frau Elizaveta Sandratski, Frau Kira Tosberg und Frau Lea Herrmann möchte ich herzlich für die große Hilfe beim Korrekturlesen danken.

Bei Anton möchte ich mich für das gute Zuhören, seinen Humor und den emotionalen Rückhalt – nicht nur beim Schreiben der Arbeit, sondern auch im alltäglichen Leben – bedanken.

Der größte Dank gilt meinen Eltern. Sie haben mir mein Studium ermöglicht, mir stets Vertrauen geschenkt und stehen mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Vielen Dank!