

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I für Kardiologie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Frantz

**Einfluss longitudinaler Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion
auf das Langzeitüberleben bei Herzinsuffizienzpatienten mit leicht reduzierter
Ejektionsfraktion oder reduzierter Ejektionsfraktion**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Clara Hammel

aus Worms

Würzburg, August 2023

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Nordbeck

Korreferent: Prof. Dr. Kristina Lorenz

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 03.05.2024

Die Promovendin ist Ärztin

Vorwort:

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

**„AUF EINMAL
WAR ES
SCHON DAS LEBEN“**

Eva Strittmatter

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Definition und Grundlagen der Herzinsuffizienz | 1 |
| 1.2 Einteilung der Herzinsuffizienz..... | 2 |
| 1.3 HFrEF..... | 3 |
| 1.4 HFmrEF | 3 |
| 1.5 Diagnostik der Herzinsuffizienz..... | 3 |
| 1.6 Echokardiographie der Herzinsuffizienz..... | 4 |
| 1.7 Therapie der Herzinsuffizienz | 5 |
| 1.8 Fragestellung..... | 6 |
| 2. Material und Methoden | 7 |
| 2.1 Ethikvotum..... | 7 |
| 2.2 Studiendesign und Rekrutierung der Studienpopulation | 7 |
| 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien..... | 8 |
| 2.3 Echokardiographische Datenerhebung..... | 9 |
| 2.3.1 Standardechokardiographie | 9 |
| 2.3.2 Morphologische echokardiographische Beurteilung | 10 |
| 2.3.3 Systolische Funktion | 12 |
| 2.3.4 Diastolische Funktion..... | 15 |
| 2.3.5 Rechtsventrikuläre Funktion..... | 21 |
| 2.4 Einteilung der Studienpopulation in Subgruppen | 22 |
| 2.5 Allgemeine Datenerhebung zur Charakterisierung des Gesamtkollektivs und der Subgruppen..... | 22 |
| 2.6 Klinisches Follow-Up und Studienendpunkt..... | 23 |
| 2.7 Statistische Auswertung..... | 23 |
| 3. Ergebnisse | 25 |
| 3.1 Auswertung des Gesamtkollektivs | 25 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.2 | Charakterisierung und Vergleich der beiden Gruppen HFmrEF und HFrEF | 26 |
| 3.2.1 | Allgemeine, klinische und echokardiographische Baseline Charakteristika..... | 26 |
| 3.3 | Longitudinale Veränderungen der LVEF | 29 |
| 3.3.1 | Überlebensfunktion und longitudinale Veränderung der LVEF der HFmrEF Gruppe | 30 |
| 3.3.2 | Überlebensfunktion und longitudinale Veränderung der LVEF der HFrEF Gruppe | 34 |
| 3.4 | MAPSE..... | 37 |
| 3.4.1 | MAPSE in der HFmrEF Gruppe | 37 |
| 3.4.2 | MAPSE in der HFrEF Gruppe | 39 |
| 3.4.3 | Vergleich Baseline septale und laterale MAPSE | 41 |
| 3.5 | Klinisches Follow-Up und Outcome | 43 |
| 4. | Diskussion | 44 |
| 4.1 | Gesamtkollektiv – Vergleich HFmrEF und HFrEF | 44 |
| 4.2 | Einfluss der LVEF auf das Langzeitüberleben | 46 |
| 4.3 | Einfluss der MAPSE auf das Langzeitüberleben..... | 48 |
| 4.4 | Einordnung in die Literatur..... | 49 |
| 4.4.1 | Baseline Charakteristika | 49 |
| 4.4.2 | Linksventrikuläre Funktion | 50 |
| 4.4.3 | MAPSE..... | 50 |
| 4.5 | Klinische Bedeutung und Konsequenzen als Ausblick für die Zukunft..... | 51 |
| 4.6 | Limitationen | 52 |
| 5. | Zusammenfassung..... | 53 |
| 6. | Literaturverzeichnis..... | 54 |

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

II Abbildungsverzeichnis

III Tabellenverzeichnis

IV Danksagung

V Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen

1. Einleitung

2020 war die führende Todesursache in Deutschland mit 34,3 % eine Erkrankung des Kreislaufsystems (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020). In der Statistik der zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Gbe-Bund) ab 1998 lag die Herzinsuffizienz im Jahr 2016 mit 45.776 Sterbefällen noch auf Platz drei, hinter der chronisch ischämischen Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt (Statistisches Bundesamt Bonn, 2021). Bereits seit den frühen 2000er Jahren ließ sich ein Rückgang der Sterbefälle bei Herzinsuffizienzpatienten beobachten. So lag im Jahr 2020 die Herzinsuffizienz als Todesursache auf Platz 6 mit 34.855 Gestorbenen (Statistisches Bundesamt Bonn, 2021).

Gleichzeitig konnte ein Anstieg der jährlichen Gesundheitskosten zu Diagnostik, Versorgung und Therapie von Herzinsuffizienzpatienten in Deutschland festgestellt werden. 2002 lagen die Krankheitskosten für eine Herzinsuffizienz bei 2,7 Milliarden Euro (Koch-Institut, 2006). Die Herzinsuffizienz ist demnach ein sehr häufiges und relevantes Krankheitsbild mit starkem sozioökonomischem Einfluss.

Seit 2016 gibt es laut der Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC, engl. „European Society of Cardiology“) eine überarbeitete Definition der Herzinsuffizienz für Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zwischen 40 und 49 % – die sogenannte Herzinsuffizienz mit mittelgradig reduzierter Ejektionsfraktion oder HFmrEF (engl. „Heart Failure with mid-range Ejection Fraction“) (Ponikowski *et al.*, 2016). In den überarbeiteten ESC-Leitlinien von 2021 erging eine Änderung der Bezeichnung für die Abkürzung HFmrEF von Herzinsuffizienz mit mittelgradig reduzierter Ejektionsfraktion auf Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion (engl. „Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction“) (McDonagh *et al.*, 2021). Patienten mit einer LVEF < 40 % sind der Gruppe der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF, engl. „Heart Failure with reduced Ejection Fraction“) zuzuordnen (Ponikowski *et al.*, 2016).

1.1 Definition und Grundlagen der Herzinsuffizienz

Als klinisches Syndrom verschiedener kardialer Symptome stellt die Herzinsuffizienz ein komplexes Krankheitsbild dar mit unterschiedlicher Ätiologie und möglicher Beteiligung weiterer Organe. Klinisch wird eine Herzinsuffizienz definiert über das Zusammenspiel verschiedener Symptome und klinischer Zeichen, wie das Vorhandensein von Dyspnoe,

einer verminderten Leistungsfähigkeit und kardialer Ödeme. Aufgrund einer reduzierten Pumpleistung besteht ein Missverhältnis zwischen aktuellem und benötigtem Herzzeitvolumen sowie Sauerstoffbedarf des Körpers. Als Folge werden verschiedene Gegenregulationsmechanismen zur akuten Kompensation in Gang gesetzt mittels Aktivierung mehrerer neurohumeraler Hormonsysteme. Bei einer länger bestehenden Dysfunktion kommt es immer weiter zu myokardialen Schädigungen sowie einem kardialen Remodeling, welche schließlich zu einer Progredienz der Herzinsuffizienz führen. Ziel der weiteren Diagnostik sind unter anderem auch eine Ursachenfindung, um neben einer Herzinsuffizienztherapie eine kausal spezifische Therapie einleiten zu können (Gerd Herold, 2017).

Pathophysiologisch kann bei einer Herzinsuffizienz eine systolische oder diastolische Ventrikelfunktionsstörung sowie Herzrhythmusstörungen unterschieden werden. Die häufigste Ätiologie ist dabei die koronare Herzkrankheit (KHK) und die arterielle Hypertonie (McDonagh *et al.*, 2021).

Die Prognose der Patienten ist unter anderem abhängig von demographischen Charakteristika wie dem Geschlecht. Außerdem beeinflussen die Schwere und der Typ der Herzinsuffizienz, verschiedene klinische Charakteristika wie eine niedrige LVEF sowie eine begleitende diastolische Dysfunktion, Komorbiditäten und klinische Ereignisse wie eine Rehospitalisierung aufgrund einer Dekompensation die Prognose (McDonagh *et al.*, 2021; Clarke *et al.*, 2013).

1.2 Einteilung der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz kann anhand verschiedener Kriterien eingeteilt werden. Eine Möglichkeit besteht in der Unterscheidung nach dem Ort des Auftretens der Funktionsstörung – Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz oder globale Herzinsuffizienz. Außerdem die Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf – akut, nach einem unmittelbaren und schwer schädigenden Ereignis oder chronisch, als langsam progredienter Prozess. Weiterhin die Einteilung nach dem Grad der Funktionsstörung anhand der echokardiographisch gemessenen LVEF – HFrEF (LVEF \leq 40 %), Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (engl. „Heart Failure with preserved Ejection Fraction“, HFpEF, LVEF \geq 50 %) und seit 2016 HFmrEF (LVEF 41–49 %). Letztere Gruppe wurde zunächst häufig auch als „Graubereich“ zwischen den beiden zuvor bestehenden Gruppen beschrieben (Ponikowski *et al.*, 2016). Zuletzt, eine weitere Klassifikation nach Empfehlung der New York Heart Assoziation (NYHA), die sogenannte NYHA-Klassifikation, welche sich an

der aktuellen Leistungsfähigkeit des Patienten orientiert. Der Schweregrad der Insuffizienz und die Leistungsfähigkeit des Patienten besitzen einen prognostischen Einfluss (Ponikowski *et al.*, 2016).

1.3 HFrEF

Eine HFrEF liegt per definitionem bei einer echokardiographisch erfassten LVEF $\leq 40\%$, einhergehend mit einer typischen Patientensymptomatik, klinischer Zeichen einer Herzinsuffizienz oder beiden vor (McDonagh *et al.*, 2021). Männer litten laut der CARLA-Studie (engl. „Cardiovascular Disease, Living and Ageing in Halle“) von 2013 häufiger unter einer symptomatischen HFrEF als Frauen, bei diesen ließ sich häufiger eine symptomatische HFpEF nachweisen. Ursächlich für eine HFrEF sind vor allem ischämische Ursachen wie eine KHK und Myokardinfarkte oder auch eine arterielle Hypertension (Balmforth *et al.*, 2019).

1.4 HFmrEF

Die Diagnose HFmrEF kann demnach gestellt werden, wenn die LVEF zwischen 41 und 49 % liegt und erhöhte natriuretische Peptide (BNP/NT-proBNP, engl. „Brain Natriuretic Peptide“/„N-terminales pro-BNP“) sowie zumindest ein weiter vorliegendes Kriterium, wie eine relevante strukturelle Herzerkrankung oder eine diastolische Dysfunktion, nachweisbar sind. Patienten mit HFmrEF ähneln laut bisheriger Literatur beiden Gruppen HFrEF sowie HFpEF, häufig werden sie daher auch als „middle child“ (engl. für „mittleres Kind“) bezeichnet. Aufgrund der erst seit kurzem bestehenden neuen Unterscheidung sind jedoch weitere Studien zur besseren Aufarbeitung und Charakterisierung der Gruppe nötig (Lam *et al.*, 2020; Ponikowski *et al.*, 2016).

1.5 Diagnostik der Herzinsuffizienz

Bei Vorliegen typischer Symptomatik wie Dyspnoe, Leistungsminderung, Flüssigkeitsretention, trockener Husten und Nykturie sowie einiger weiterer Symptome dient ein standardisierter klinischer Algorithmus zur weiteren Diagnostik bei Verdacht auf eine Herzinsuffizienz. Unter anderem sollen klinische Zeichen einer chronischen Herzinsuffizienz, wie zum Beispiel ein erhöhter Jugularvenendruck oder positiver hepatojugulärer Reflux, ein verlagertes Herzspitzenstoß oder ein vorhandener dritter Herzton erfasst werden. Diese Parameter sind oft hoch prädiktiv, können aber häufig auch fehlen. Zentrale Be-

deutung hat daher außerdem eine ausführliche Anamnese bezüglich begleitender Erkrankungen oder weiterer Vorerkrankungen, wie unter anderem eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, eine KHK oder eine chronische Niereninsuffizienz. Zudem sollte auch ein Noxenabusus, eine onkologische oder antivirale Therapie oder eine positive Familienanamnese erfragt werden. Bei weiter bestehendem Verdacht erfolgen eine laborchemische Diagnostik zur Bestimmung von BNP/NT-proBNP sowie ggf. weiterer Parameter, ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und eine Echokardiographie. Sofern sich hierunter die Verdachtsdiagnose bestätigt, erfolgt eine weiterführende Diagnostik zur Beurteilung von Stadium und Ätiologie der Herzinsuffizienz und möglicherweise der Prognose. Eine spezifischere Diagnostik sollte je nach Bedarf und weiterer Fragestellung durchgeführt werden (Bundesärztekammer (BÄK), kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019).

1.6 Echokardiographie der Herzinsuffizienz

Zentrale diagnostische Maßnahme zur Diagnosestellung und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz ist die transthorakale Echokardiographie. Als nicht-invasives und durch geübte Untersuchende schnell durchführbares Messinstrument ist die Echokardiographie normalerweise in jeder kardiologischen Praxis und im Klinikalltag vorzufinden und anwendbar. Die Messungen erfolgen unter anderem zur Darstellung der kardialen Morphologie und Kammerdimensionen inklusive Bestimmung von Wanddicken, Diameter und Volumina. Außerdem zur Erfassung funktioneller Parameter durch Messung der Flussgeschwindigkeiten sowie der systolischen und diastolischen Funktion (Hagendorff *et al.*, 2020).

Ultraschallwellen im Frequenzbereich von 20 bis 70 kHz breiten sich im menschlichen Körper als Druckwellen aus, die in unterschiedlichen Medien unterschiedlich schnelle Geschwindigkeiten aufweisen. Treffen sie auf ein Hindernis oder eine Grenzfläche zweier verschiedener Medien, können Schallwellen gebrochen, gestreut oder reflektiert werden. In den letzten beiden Fällen kehren sie anschließend zu ihrer Ursprungsquelle, in diesem Fall dem Schallkopf zurück. Mithilfe mathematischer Formeln kann die Distanz zwischen Ursprung und Reflexionspunkt berechnet werden (Flachskampf, 2022c).

Zur Durchführung der standardisierten echokardiographischen Untersuchung werden die zweidimensionale (2-D) und dreidimensionale (3-D) Echokardiographie, der

M-Mode (engl. „Motion-Mode“) sowie die Doppler- und farbcodierte Doppler-Echokardiographie unterschieden. Ferner lassen sich verschiedene Anlotungen bzw. Schallfenster und Schnittebenen durch entsprechende Positionierung des Ultraschallkopfes einstellen. Für den Untersuchenden relevant sind das parasternale, apikale, subkostale und suprasternale Schallfenster. Beschrieben wird ebenso die entsprechende Schnittebene, dazu zählen der Langachsenschnitt, Kurzachsenschnitt, Vierkammerblick (4C), Fünfkammerblick (5C) und Zweikammerblick (2C) (Flachskampf, 2022d).

Das häufig verwendete 2-D-Verfahren, auch B-Mode (engl. „Brightness modulation“) genannt, bildet durch die Aussendung vieler Einzelstrahlen ein 2-D-Schnittbild ab (Flachskampf, 2022c).

Das Prinzip des M-Modus basiert auf einem eindimensionalen Schallstrahl, welcher in der parasternalen Achse eines 2-D-Bildes auf die zu untersuchende Stelle platziert wird und die Strukturen mit hoher zeitlicher Auflösung über die Zeit als x-Achse darstellt. Dem M-Mode kommt eine wichtige Bedeutung für die Bestimmung der longitudinalen Ventrikelfunktion durch Messung der Auslenkung der Mitralklappenebene, der sogenannten MAPSE (engl. „Mitral Anular Plane Systolic Excursion“), zu (Flachskampf, 2022c).

Das Dopplerverfahren dient der Messung von Blutflussgeschwindigkeiten sowie Bewegungen des Myokardgewebes. Unterschieden werden dabei der kontinuierliche Doppler (engl. „Continuous Wave“, CW), der gepulste Doppler (engl. „Pulsed Wave“, PW) und der Farbdoppler für Flussmessungen bzw. der Gewebedoppler (engl. „Tissue Doppler Imaging“, TDI) zur Darstellung fester Strukturen (Flachskampf, 2022c).

1.7 Therapie der Herzinsuffizienz

Nach Diagnosestellung erfolgt die Einleitung einer umfassenden Herzinsuffizienztherapie. Dazu zählt zum einen eine kausale Ursachentherapie, wie die Therapie einer arteriellen Hypertonie, einer KHK oder Klappenvitien. Zum anderen das Angebot umfassender Allgemeinmaßnahmen, darunter Patientenschulungen, Reduktion von Risikofaktoren wie Übergewicht und Noxenabusus sowie die Einstellung von Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen. Unter bestimmten Konditionen und bei fortgeschrittener Erkrankung wird gegebenenfalls eine apparative oder chirurgische Therapie nötig, z. B. die Implantation eines implantierbaren Defibrillators (engl. „Implantable Cardioverter-Defibrillator“, ICD) oder als Ultimo Ratio die Durchführung einer Herztransplantation (HTx) (McDonagh *et al.*, 2021).

Der medikamentöse Therapiealgorithmus entwickelt sich seit den letzten Jahren zunehmend weiter. Das Ziel besteht darin, die Symptome der Patienten zu minimieren, einen Progress der Erkrankung zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen, damit verbundene Krankenhausaufenthalte zu reduzieren und insbesondere die Mortalität zu senken. Bisherige randomisierte Studien bezüglich der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie inkludierten vor allem HFrEF Patienten. Daher fehlen spezielle Therapieempfehlungen für die HFmrEF Subgruppe (McDonagh *et al.*, 2021).

Neueste Studien zeigten unter einer Therapie mit sogenannten SGLT2-Hemmern eine geringere Verschlechterung der Herzinsuffizienz über die Zeit bei Patienten mit HFrEF im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. SGLT2-Hemmer waren bislang Bestandteil der Therapie eines Diabetes mellitus Typ 2 und hemmen den natriumabhängigen Glukosetransporter Typ 2 (SGLT2, engl. „Sodium-Glucose Linked Transporter 2“) der Niere (McMurray *et al.*, 2019).

1.8 Fragestellung

Die systolische Funktion und die echokardiographische Bestimmung der LVEF sind zentraler Bestandteil der Herzinsuffizienzdiagnostik. Eine sequenzielle Evaluation der Veränderung der LVEF über die Zeit kann das Überleben und die Mortalität in Patienten mit HFrEF beeinflussen (Clarke *et al.*, 2013).

Bisher ist noch nicht ausreichend geklärt, wie sich longitudinale Veränderungen der LVEF unter Einwirkung verschiedener Faktoren auf Patienten mit HFrEF und insbesondere HFmrEF und ihr Langzeitüberleben auswirken. Daher ist Ziel der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, wie sich die linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion) über die Zeit in den beiden Gruppen ändert und welchen Einfluss diese Veränderungen und die damit verbundenen Faktoren auf die Mortalität der Betroffenen ausüben. Insbesondere sollen Marker herausgearbeitet werden, welche möglicherweise mit einer erhöhten oder erniedrigten Mortalität assoziiert sind. Des Weiteren soll dargestellt werden, welchen Einfluss zusätzliche Grund- und Begleiterkrankungen spielen und welchen Einfluss die Art der Herzinsuffizienz auf LVEF-Veränderungen, Mortalität und die Herzfunktion hat.

Ziel ist es daher, den Einfluss von LVEF-Veränderungen auf die Gesamtmortalität von Patienten mit HFrEF und HFmrEF darzustellen. Außerdem sollen klinische und echokardiographische Parameter erfasst werden, welche die LVEF und Mortalität der Patienten beeinflussen.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die seit 2016 neu definierte Gruppe der HFmrEF Patienten bezüglich klinischer und echokardiographischer Parametern weiter zu untersuchen und zu charakterisieren und diese anschließend der Patientengruppe HFrEF gegenüberzustellen.

2. Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Durchführung dieser Studie mit Verwendung der erhobenen und anonymisierten Daten für wissenschaftliche Auswertungen wurde von dem lokalen Ethik Komitee der Universität Würzburg mit einer Unbedenklichkeitsbescheinigung bewilligt (Aktenzeichen 20181106 01).

2.2 Studiendesign und Rekrutierung der Studienpopulation

Die Erfassung des ausgewählten Patientenkollektivs in dieser retrospektiv durchgeführten einzentrischen Studie zur Untersuchung der beiden Gruppen HFmrEF und HFrEF erfolgte mithilfe der SAP-Software (Systeme, Anwendung, Produkte), ein klinikinternes Datenverarbeitungsprogramm des UKW.

Zu Beginn wurden $n = 857$ Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion (EF) $< 50\%$ aus einer bereits bestehenden Datenbank der Arbeitsgruppe meines Doktorvaters Herrn PD Dr. med. Nordbeck (REDEAL-HF trial, Clinical trial registration: NCT03966729) retrospektiv aufgearbeitet. Bei diesen Patienten waren in einem Zeitraum von Juli 2009 bis April 2016 in der echokardiographischen Ambulanz der medizinischen Klinik I des UKW mindestens zwei echokardiographische Standarduntersuchungen sowie eine klinisch kardiologische Untersuchung inklusive Anamnese durchgeführt worden. Der Herzultraschall wurde von Ärzten bzw. geschulten Studienmitarbeitern des Echokardiographielabors durchgeführt. Zwischen der ersten echokardiographischen Untersuchung, im weiteren als Baseline Untersuchung bezeichnet, und der letzten Follow-Up Untersuchung lag ein Mindestabstand von sechs Monaten. Diese echokardiographischen Untersuchungsbilder wurden im sogenannten EchoPac (EchoPAC™, Version 113, General Electric Co., Norwegen), einem Programm zur weiteren Analyse, Vermessung und Auswertung von Aufnahmen, offline gespeichert.

Anamnestische, medizinische und patientenbezogene Daten, wie unter anderem Größe, Gewicht, kardiale Vorerkrankungen, Rauchverhalten, Labor sowie Medikation zum Zeitpunkt der Baseline echokardiographischen Untersuchung (bis maximal ein Jahr vor der Baseline Untersuchung oder ein Monat nach der Baseline Untersuchung), wurden ebenfalls mithilfe der SAP-Software zusammengetragen. Alle erhobenen Daten wurden zur weiteren Verarbeitung und statistischen Auswertung in einer vorangelegten Microsoft Excel-Tabelle dokumentiert.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterium musste bei jedem Patienten klinisch eine chronische Herzinsuffizienz mit einer EF < 50 % diagnostiziert worden sein. Die Diagnose wurde mithilfe der ESC-Leitlinie gestellt (Ponikowski *et al.*, 2016). Mindestens zwei transthorakale echokardiographische Untersuchungen mit einem Mindestabstand von sechs Monaten mussten während der Einschlusszeit durchgeführt worden sein. Außerdem waren zur Aufnahme in das Patientenkollektiv die Dokumentation von mindestens zwei Hospitalisierungs-Perioden aufgrund der Herzinsuffizienz in der medizinischen Vorgeschichte sowie die Durchführung einer klinischen Follow-Up Untersuchung nach wenigstens einem Jahr im Anschluss an die letzte echokardiographische Untersuchung nötig.

Ausgeschlossen wurden n= 147 (17,2 %) Patienten mit inkompletten Daten wie eine fehlende zweite echokardiographische Untersuchung, zu schlechte Qualität der erhobenen Ultraschallbilder oder einem fehlenden klinischen Follow-Up. Weiterhin konnten n= 50 (5,8 %) Patienten nicht eingeschlossen werden, bei welchen echokardiographisch eine EF nach Simpson \geq 50 % gemessen worden war.

Somit bestand die eingeschlossene Studienpopulation aus insgesamt n= 660 Herzinsuffizienzpatienten (77 % der gesamten gescreenten Population) (s. Abb. 1).

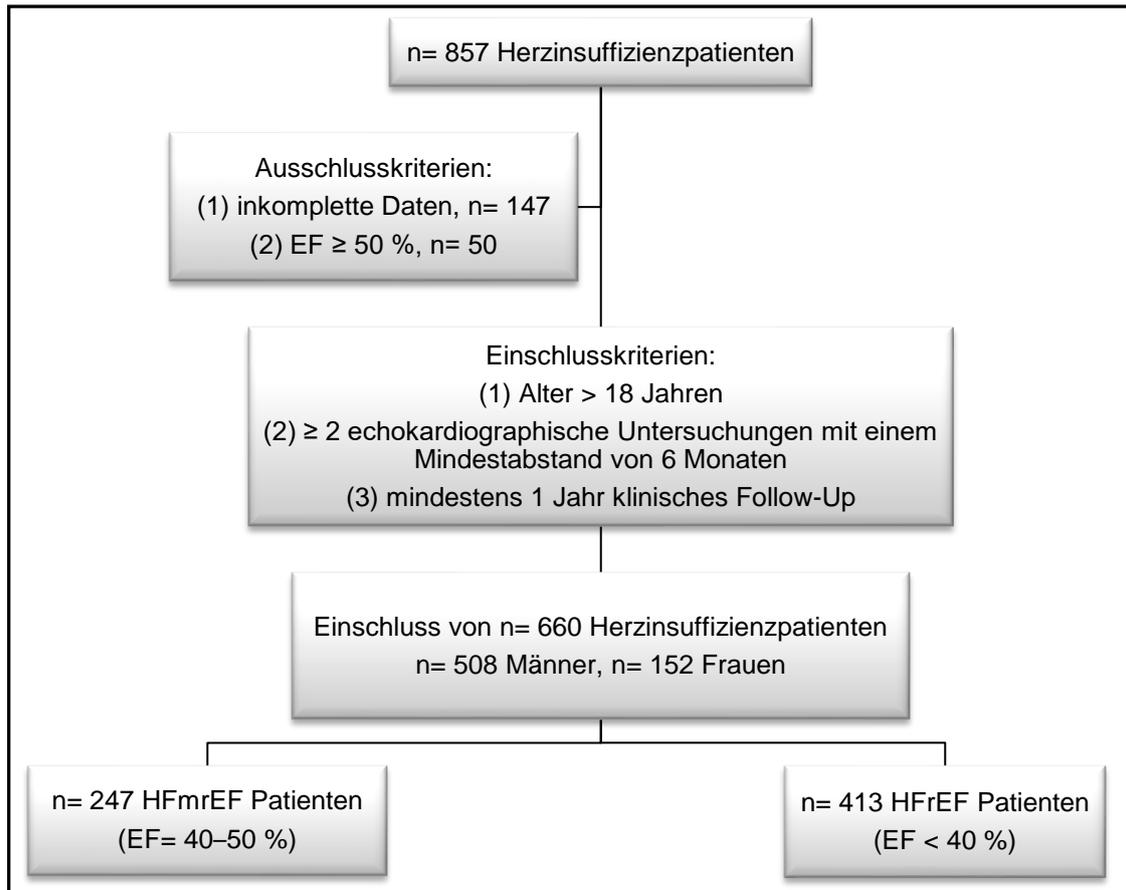


Abbildung 1. Flussdiagramm zur Einteilung der Population anhand der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der LVEF in die beiden Gruppen HFrfEF und HFmrEF.

2.3 Echokardiographische Datenerhebung

2.3.1 Standardechokardiographie

Von geschulten Ärzten bzw. geschulten Studienmitarbeitern der kardiologischen Ambulanz wurden die Baseline und Follow-Up transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen (GE, Vingmed Vivid 7 oder IE9, Horten, Norwegen) nach den aktuellen Leitlinien der „American Society of Echocardiography/ European Association of Cardiovascular Imaging“ (ASE/EACVI) durchgeführt. Aufgenommen für die standardechokardiographische Untersuchung wurden unter anderem Bildsequenzen zur Bestimmung der atrialen und ventrikulären Geometrie und Volumina sowie der diastolischen und systolischen Herzfunktion. Die erhobenen Bilder wurden zur späteren Analyse, Messung und Auswertung an Computern der echokardiographischen Ambulanz mit der Software EchoPAC Version 113 der Firma GE (Horton, Norwegen) offline gespeichert. Die Nachmessungen mittels der EchoPAC-Software der folgenden kardial morphologischen und

funktionellen Parameter erfolgten ebenso nach den Leitlinien und Standards der ASE/EACVI (Lang *et al.*, 2015).

Zur Durchführung der echokardiographischen Standarduntersuchung werden Bildsequenzen in der parasternalen langen und parasternalen kurzen Achse, im apikalen Zwei- (A2C), Vier- (A4C) und Fünfkammerblick sowie der subcostalen Achse aufgenommen. Mithilfe verschiedener Doppler-Verfahren lässt sich das Herz weiterhin auf funktioneller Ebene untersuchen.

2.3.2 Morphologische echokardiographische Beurteilung

Vermessen wurden unter anderem Wanddicken, Durchmesser und Volumina von linkem (LVEDD, LVESD, IVSd, LVPWd, LVMi, LAD, LAA, LAV, LAVi) und rechtem Herzen (RVD, RAA) (vgl. Abkürzungsverzeichnis). Im Folgenden wird auf die für die Arbeit relevantesten Messparameter genauer eingegangen.

Die LV-Kammerdimensionen können in der parasternalen langen Achse mit linearen Messungen anhand von 2-D Bildern auf Höhe der Mitralklappenspitzen oder bei nicht ausreichender Bildqualität im M-Mode enddiastolisch und endsystolisch erhoben bzw. kontrolliert werden (Lang *et al.*, 2015) (s. Abb. 2 und 3).

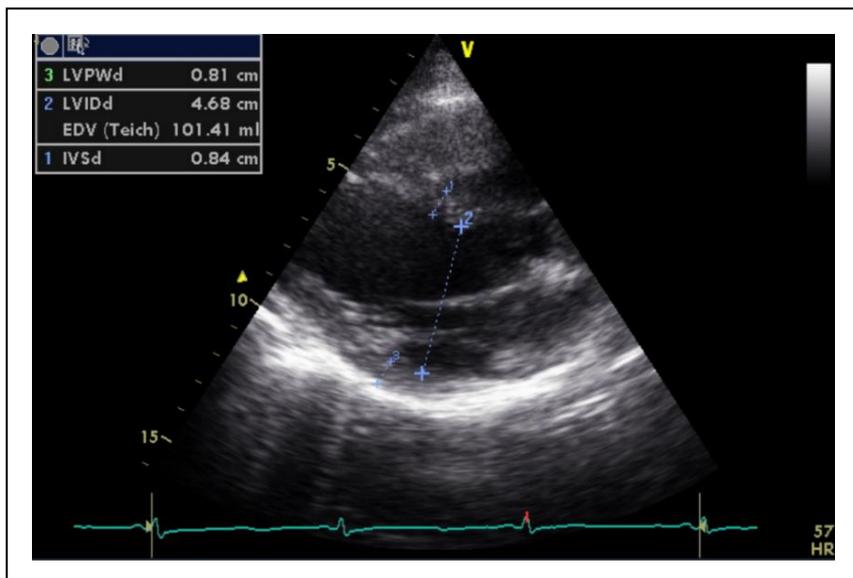


Abbildung 2. Messung der LV-Kammerdimensionen im parasternalen Längsschnitt mit 2-D Darstellung.

IVSd – Interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch.
LVIDd – Linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch.
LVPWd – Linksventrikuläre Hinterwand enddiastolisch.

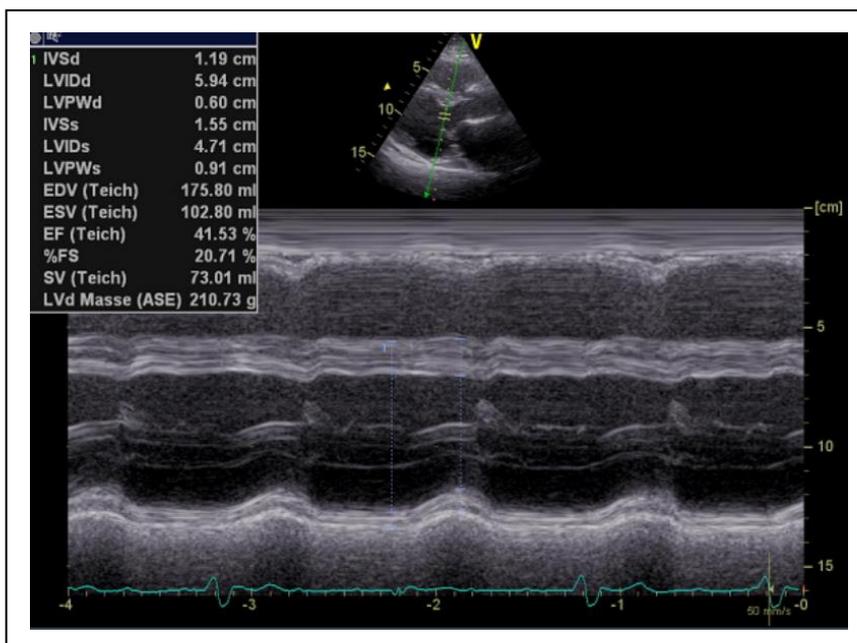


Abbildung 3. Messung der LV-Kammerdimensionen im parasternalen Längsschnitt mit M-Mode Darstellung.

*IVSd, IVSs – Interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch und endsystolisch.
LVIDd, LVIDs – Linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch und endsystolisch.
LVPWd, LVPWs – Linksventrikuläre Hinterwand enddiastolisch und endsystolisch.*

Enddiastolisch wird der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD, engl. „Left Ventricular Internal Diameter end diastole“, LVIDd) in Millimeter (mm), endsystolisch der linksventrikuläre endsystolische Diameter (LVESD, engl. „Left Ventricular Internal Diameter end systole“, LVIDs) in Millimeter (mm) gemessen. Diese Werte erlauben als lineare Funktionsparameter eine weitere Einschätzung der systolischen LV-Funktion unter Berechnung der sogenannten Fraktionellen Verkürzung (engl. „Fractional Shortening“, FS) (Lang *et al.*, 2015) (s. Abb. 3).

Die Richtlinien der ASE/EACI von 2015 beschreiben die Enddiastole dabei als die Sequenz direkt nach Schluss der Segelklappe im linken Herzen bzw. als den Moment, in dem sich der LV mit dem größten Volumen darstellt. Dementsprechend ist per definitionem die Endsystole der Zeitpunkt kurz nach Schluss der Taschenklappe des linken Herzens bzw. des kleinsten Volumens im LV (Lang *et al.*, 2015).

Eine Beurteilung des LA ist in Zusammenschau von Planimetrie und Volumen, welche bedeutend für die Einschätzung des LV-Füllungsdrucks ist, möglich. Hierzu wird der anterior posteriore Durchmesser (engl. „Left Atrial Diameter“, LAD) enddiastolisch in der parasternalen Achse, die Fläche (engl. „Left Atrial Area“, LAA in cm²) endsystolisch im A4C und damit das Volumen (engl. „Left Atrial End Systolic Volume“, LAESV) des linken Atriums in Milliliter (ml) bestimmt (Lang *et al.*, 2015) (s. Abb. 4).

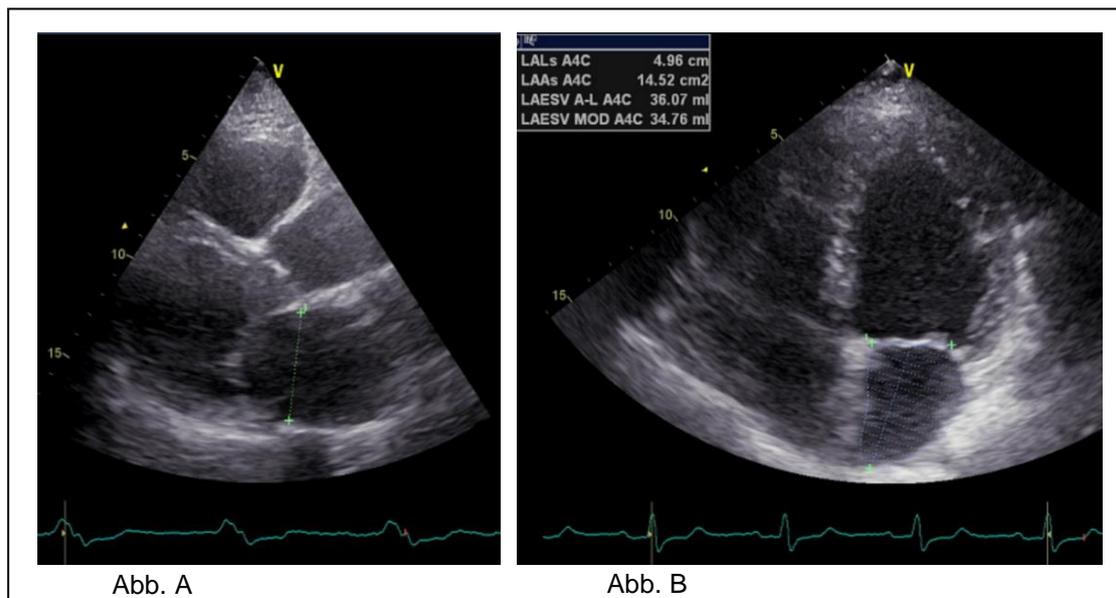


Abbildung 4. Abb. A: enddiastolische Messung des LAD im parasternalen Längsschnitt.
 Abb. B: Endsystolische Bestimmung der linksatrialen Fläche (LAA) und des Volumens (LAESV) im A4C.

Zur morphologischen Beurteilung des rechten Herzens (engl. „Right Ventricle“, RV) bestimmt der Untersuchende im A4C zwei enddiastolische Diameter sowie die Fläche des rechten Ventrikels (engl. „Right Atrial Area“, RAA in cm²) (Lang *et al.*, 2015).

2.3.3 Systolische Funktion

Die Beurteilung der systolischen Funktion anhand der LVEF ist zentral für Diagnose und Einteilung der Herzinsuffizienz (McDonagh *et al.*, 2021). Die LVEF ist der Prozentanteil des Blutes, welcher in Bezug auf das Gesamtvolumen der Kammer pro Herzschlag ausgeworfen wird. Sie wird üblicherweise in der echokardiographischen Standarddiagnostik mit der biplanen Scheibchensummationsmethode, modifiziert nach Simpson, quantifiziert (Lang *et al.*, 2005). Dazu wird im A2C und A4C mittels eines Messcursors die Endokardkontur des LV enddiastolisch und endsystolisch nachverfolgt (Lang *et al.*, 2015) (s. Abb. 5).

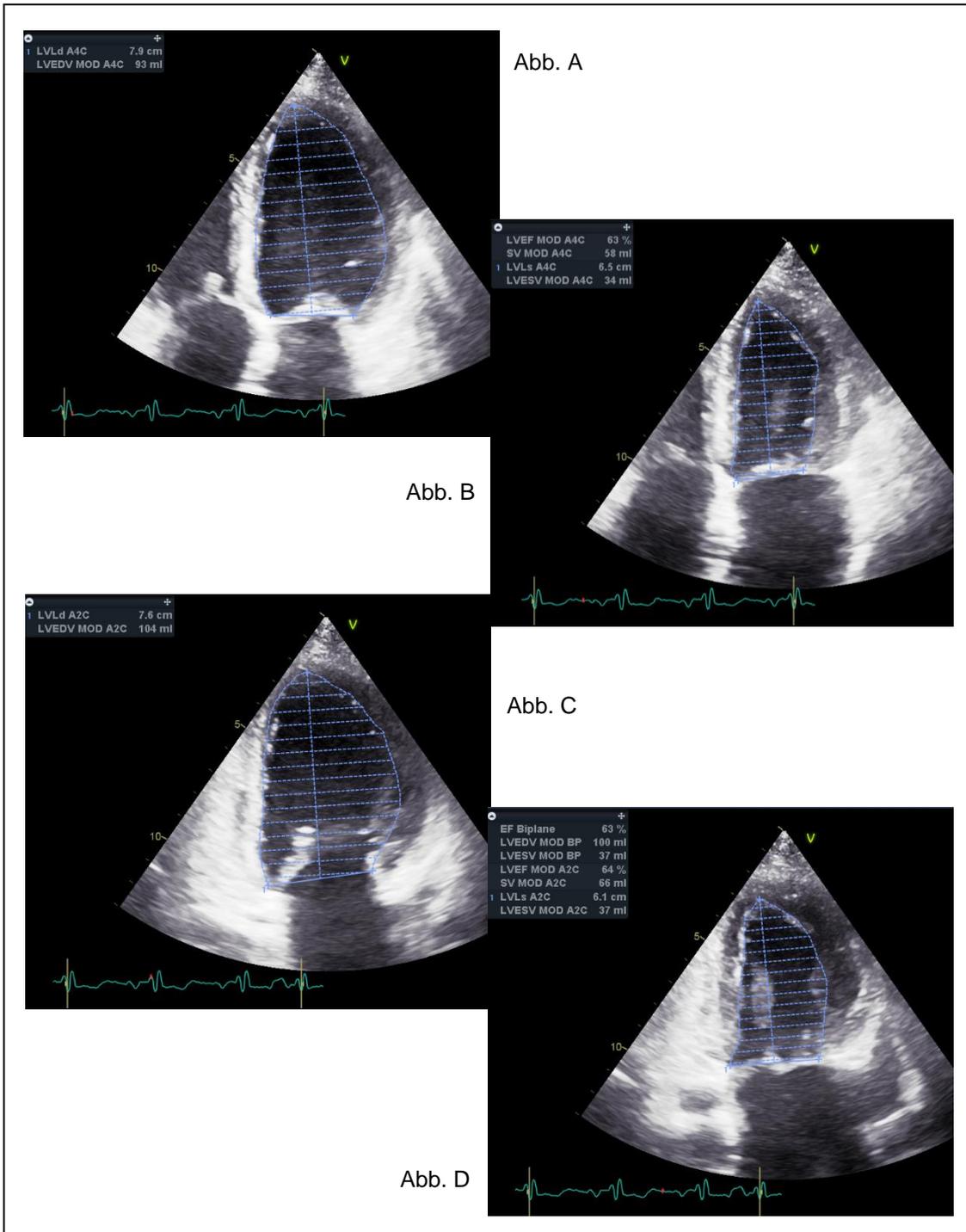


Abbildung 5. Bestimmung der EF mittels der biplanen Scheibchensummationsmethode nach Simpson im A4C und A2C.

Abb. A: A4C endsystolisch; Abb. B: A4C enddiastolisch;
 Abb. C: A2C endsystolisch; Abb. D: A2C enddiastolisch.

Dadurch erhält der Untersuchende das linksventrikuläre enddiastolische (LVEDV) sowie endsystolische Volumen (LVESV) in Milliliter (ml). Die Differenz von EDV und ESV ergibt das Schlagvolumen, also die Menge an Blut, die pro Herzschlag aus dem LV in den

Körper gepumpt wird. Eingefügt in folgende Formel lässt sich die entsprechende Ejektionsfraktion errechnen (Lang *et al.*, 2015):

$$EF (\%) = (EDV - ESV) / EDV \times 100 \text{ (Lang et al., 2015).}$$

EF= Ejektionsfraktion
EDV= enddiastolisches Volumen
ESV= endsystolisches Volumen

Die Berechnung erfolgt automatisch im Rahmen der Messung mit dem Echokardiographiegerät bzw. der EchoPac Software.

MAPSE (engl. „Mitral Annular Plane Systolic Excursion“):

Die Verschiebung des Mitralannulus durch die Längsverkürzung während einer Kontraktion, die sogenannte MAPSE, kann zusätzlich helfen, die globale systolische LV-Pumpfunktion einzuschätzen (Adel, Roushdy and Nabil, 2015).

Im A4C wird der Cursor auf den lateralen sowie den septalen Mitralannulus gelegt und im M-Mode jeweils das maximale Bewegungsausmaß des Mitralsegelinsertionspunktes von End-Diastole bis zur End-Systole in Millimeter gemessen (Adel, Roushdy and Nabil, 2015) (s. Abb. 6 und 7). Normal ist dabei ein Wert von > 10 mm (Hagendorff *et al.*, 2020).

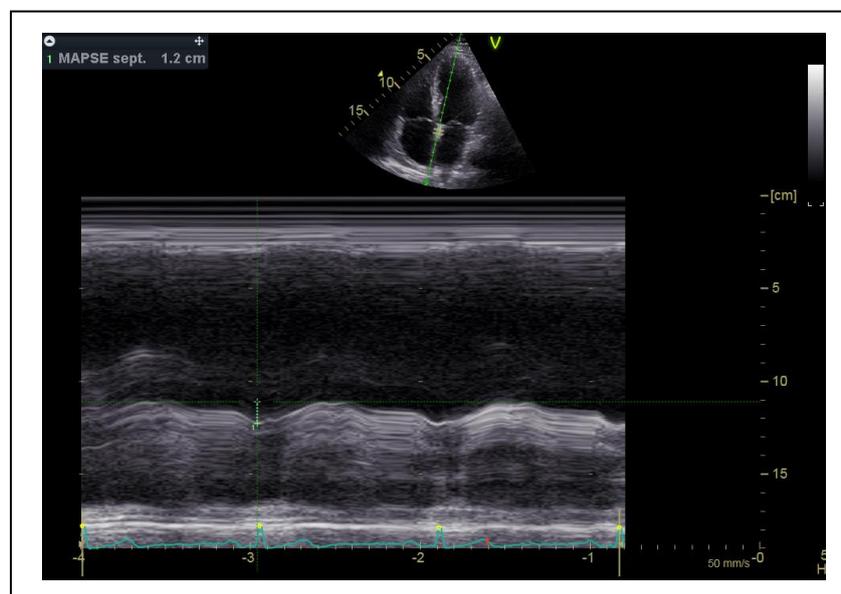


Abbildung 6. Bestimmung der septalen MAPSE im A4C mit Messung im M-Mode von End-Diastole bis zur maximalen Ausdehnung in der Systole.

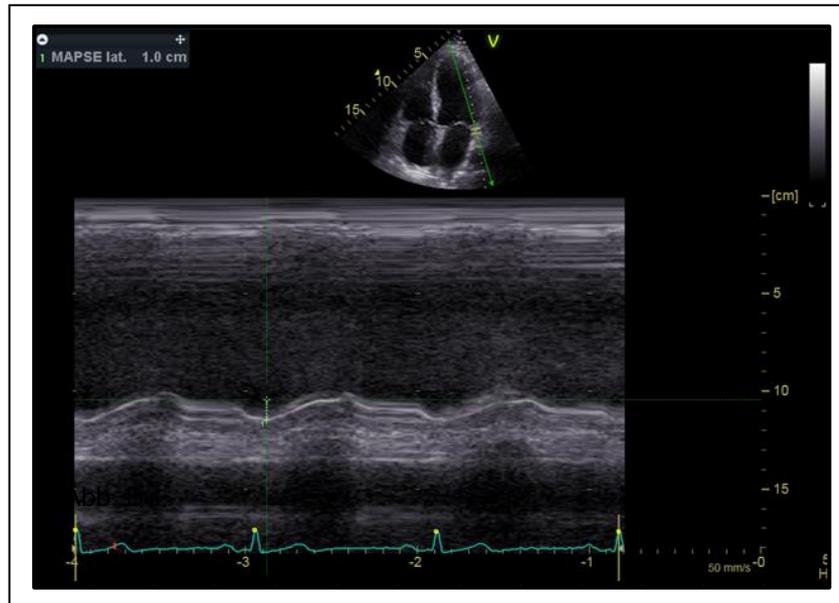


Abbildung 7. Bestimmung der lateralen MAPSE im A4C mit Messung im M-Mode von End-Diastole bis zur maximalen Ausdehnung in der Systole.

2.3.4 Diastolische Funktion

Von entscheidender Bedeutung für die diastolische Funktion und damit für ein adäquates Füllungsverhalten des LV für die darauffolgende systolische Austreibungsphase, ist die Fähigkeit des LV zur schnellen Volumenveränderung durch den besonderen Aufbau der Ventrikelwand. Während der Diastole ist die Erholungsphase des LV von der vorgeschalteten systolischen Kontraktion von großer Bedeutung, um durch die damit verbundene Ausdehnung genügend Volumen aufnehmen zu können und das Herz auf die nächste Kontraktion vorzubereiten (Daut, 2010).

Bei einer diastolischen Dysfunktion steht eine veränderte kardiale Hämodynamik mit herabgesetzter spätdiastolischer Compliance, eine gestörte frühdiastolische aktive Relaxationsfähigkeit des Ventrikels oder beides im Mittelpunkt (Nagueh *et al.*, 2016, Bassenge and Pieske, 2004). Dadurch kann es zu einer Steigerung des LV enddiastolischen Drucks (engl. „Left Ventricular Enddiastolic Pressure“, LVEDP) kommen, welche bereits zu Beginn der Störung messbar ist (Nagueh *et al.*, 2016). Eine Relaxationsstörung erschwert eine ausreichende passive diastolische LV-Füllung (Bassenge and Pieske, 2004). Zunächst kann dieses Füllungsdefizit mit einer verstärkten LA-Kontraktion ausgeglichen werden, mit der Zeit fördert dieser Zustand jedoch auch den Druckanstieg im LA mit einer LA-Dilatation im Verlauf und Zunahme des LA-Volumen (El Aouar *et al.*, 2013). Bei Patienten mit normaler LVEF wie auch bei Patienten mit reduzierter LVEF kann sich eine diastolische Dysfunktion manifestieren (Flachskampf, 2022a).

Zur Charakterisierung der diastolischen Funktion dienen verschiedene Parameter, wie unter anderem die E-Welle (engl. „Early diastolic“), A-Welle (engl. „Atrial contraction“) und e' , welche im Folgenden kurz erläutert werden. Diese können mittels PW-TDI und spektralem PW-Doppler erhoben werden (Nagueh *et al.*, 2016).

Im A4C-Blick wird das diastolische LV-Füllungsmuster sowie die transmitrale Blutflussgeschwindigkeit ermittelt. Wird der Messschieber auf den Mitralannulus gelegt, misst der PW-TDI die dortigen Geschwindigkeiten des Myokards – die frühdiastolische maximale septale bzw. laterale Mitralannulusgeschwindigkeit e' sowie a' für die Vorhofkontraktion (Nagueh *et al.*, 2016).

Das frühdiastolische Flussprofil lässt sich mit dem PW-Doppler als E-Welle erfassen. Beeinflusst wird diese unter anderem durch den Druck im LA, seine Druckdifferenz zum LV sowie der aktiven LV-Relaxation (Nagueh *et al.*, 2016). Der Abschnitt zwischen E- und A-Welle, in welchem der Fluss durch Druckangleich auf ein Minimum sinkt, wird als Diastase bezeichnet (Flachskampf and Buck, 2022). Das spätdiastolische Dopplerflussprofil, die A-Welle, wird durch die aktive LA-Kontraktion initiiert. Normalerweise ist die E-Welle höher als die A-Welle, woraus sich ein Verhältnis von E/A von >1 ergibt (Nagueh *et al.*, 2016). Bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns lässt sich keine A-Welle abbilden (Flachskampf, 2022b).

Die Dezelerationszeit (engl. „Deceleration Time“, DT) wird gemessen vom Punkt der maximalen E-Wellen-Geschwindigkeit bis zum Punkt, in dem der absteigende Teil der E-Welle oder dessen gedachte Verlängerung die Nulllinie durchläuft. Bei HFrEF Patienten kann eine verkürzte DT für einen erhöhten LVEDP sprechen. Wird die frühe Füllungsgeschwindigkeit E zur späten Füllungsgeschwindigkeit A ins Verhältnis (E/A-Quotient) gesetzt, kann anhand der Parameter E, A, E/A und DT eine Unterscheidung in vier Füllungsmuster und eine Graduierung des Schweregrades der diastolischen Dysfunktion erfolgen (Nagueh *et al.*, 2016).

Im Folgenden werden die Grade der diastolischen Dysfunktion von normaler diastolischer Funktion über die Relaxationsstörung, das pseudonormale Füllungsmuster bis zum restriktiven Füllungsmuster exemplarisch dargestellt. Dargestellt ist das transmitrale Flussprofil mit Messung der Blutflussgeschwindigkeiten (engl. „Mitral Doppler velocity“) und den entsprechenden Messgrößen E, A, der isovolumetrischen Relaxationszeit (engl. „Isovolumetric Relaxation Time“, IVRT) und DT. Weiterhin sind die Kurven der Messung der Mitralannulusgeschwindigkeit mittels Gewebedoppler abgebildet.

1. Normales diastolisches Füllungsmuster ($E/A > 1$, $DT > 150$ ms) (s. Abb. 8).

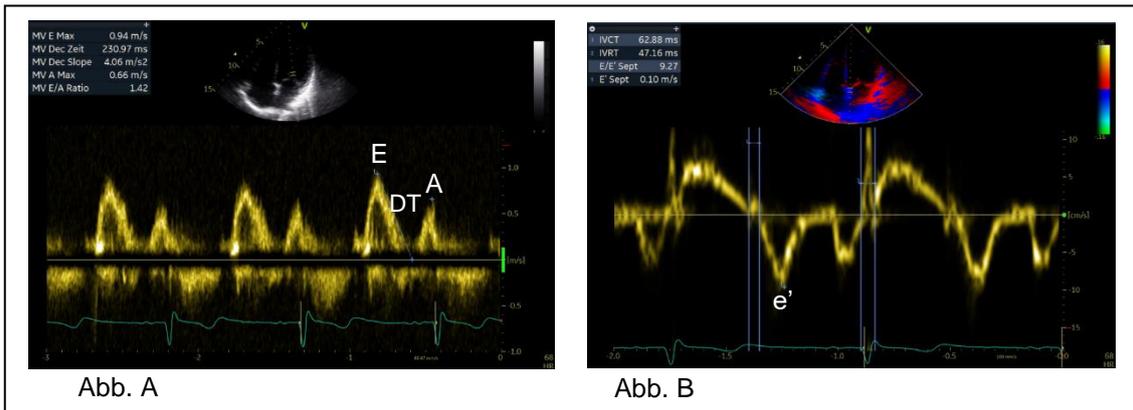


Abbildung 8. Normales diastolisches Füllungsmuster mit $E > A$ und $E/e' < 15$,

Abb. A: Messung des transmitralen Flussprofils mittels PW-Doppler.

Abb. B: Messung der septalen Mitralannulusgeschwindigkeit e' mittels TDI und Errechnung von E/e' .

2. Grad I der diastolischen Dysfunktion: Relaxationsstörung ($E/A < 1$). Leichte diastolische Dysfunktion mit $E < A$ aufgrund einer reduzierten passiven Füllung mit kleinerer E-Welle und folglich erhöhtem Vorhofvolumen während der aktiven Kontraktion (vergrößerte A-Welle) sowie einer verlängerten DT-Zeit und IVRT (Flachskampf and Buck, 2022) (s. Abb. 9).

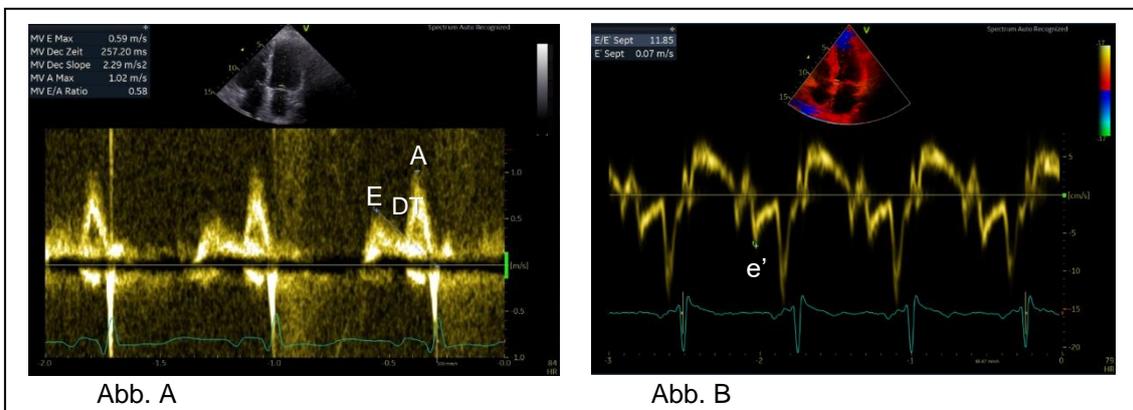


Abbildung 9. Grad I diastolische Dysfunktion: Relaxationsstörung mit $E/A < 1$.

Abb. A: Messung des transmitralen Flussprofils mittels PW-Doppler.

Abb. B: Messung der septalen Mitralannulusgeschwindigkeit e' mittels TDI und Errechnung von E/e' .

3. Grad II der diastolischen Dysfunktion: Pseudonormales Muster ($E/A > 1$). Mittelschwere diastolische Dysfunktion, vom Normalbefund nur durch Valsalva-Manöver zu unterscheiden (Nagueh *et al.*, 2016) (s. Abb. 10).

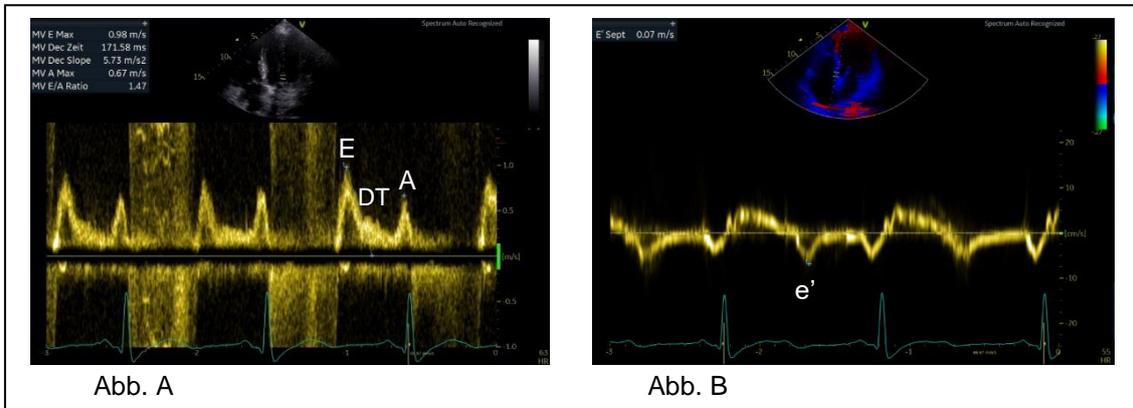


Abbildung 10. Grad II diastolische Dysfunktion: Pseudonormales Muster mit $E/A > 1$.
 Abb. A: Messung des transmitralen Flussprofils mittels PW-Doppler.
 Abb. B: Messung der septalen Mitralanulusgeschwindigkeit e' mittels TDI.

4. Grad III der diastolischen Dysfunktion: Restriktives Füllungsmuster ($E/A > 2$, $DT < 150$ ms). Schwere diastolische Dysfunktion mit sehr hoher E-Welle und kurzer DT-Zeit (Flachskampf and Buck, 2022). Das Muster kann irreversibel oder reversibel sein, dies kann durch Anwendung eines Valsalva-Manövers unterschieden werden (Nagueh *et al.*, 2016) (s. Abb. 11).

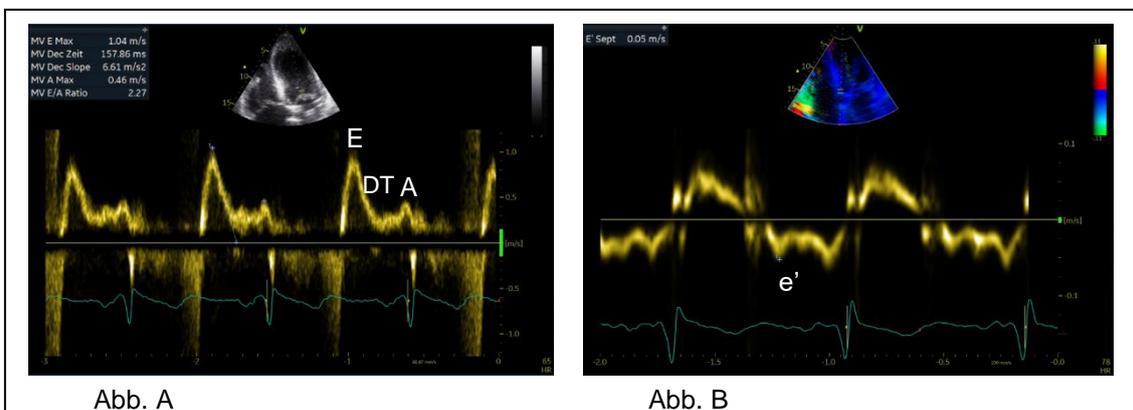


Abbildung 11. Grad III diastolische Dysfunktion: restriktives Muster mit $E/A > 2$.
 Abb. A: Messung des transmitralen Flussprofils mittels PW-Doppler.
 Abb. B: Messung der septalen Mitralanulusgeschwindigkeit e' mittels TDI.

Der Quotient E/e' , also die maximale E-Wellen-Flussgeschwindigkeit im Verhältnis zur durchschnittlichen frühdiastolischen Gewebesgeschwindigkeit e' (gemittelt aus septalem und lateralem e'), kann bei Werten von > 14 auf erhöhte diastolische LV-Füllungsdrücke, genauer auf einen erhöhten durchschnittlichen pulmonalkapillären-Verschchlussdruck

(engl. „Pulmonary Capillary Wedge Pressure“, PCWP), hindeuten. Werte < 8 hingegen schließen eine Erhöhung relativ sicher aus (s. Abb. 12). Bei Patienten mit gestörter Relaxation finden sich eine verminderte Mitralringgeschwindigkeit e' , ein reduzierter E/A-Quotient sowie ein größerer E/ e' Quotient (Nagueh *et al.*, 2016).

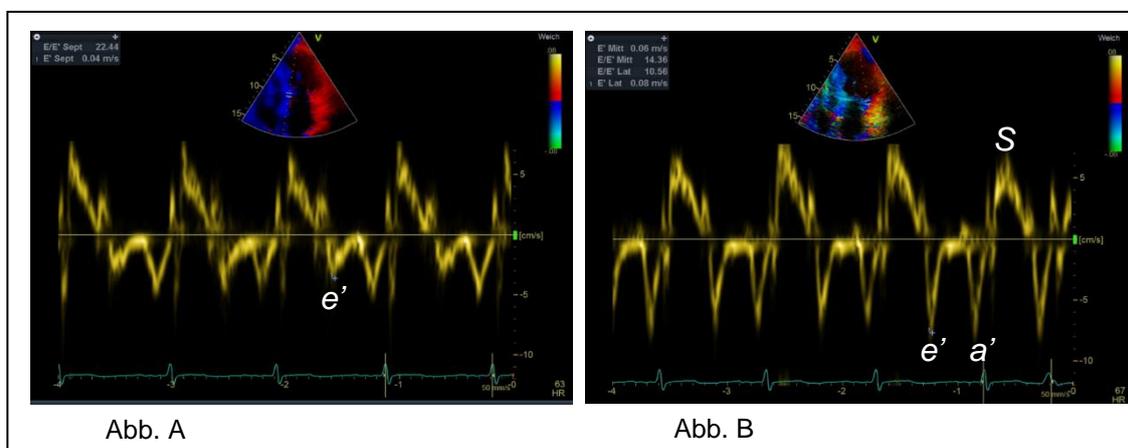


Abbildung 12. Messung von septal e' (Abb. A) und lateral e' (Abb. B) mit dem PW-TDI zur Bestimmung der jeweiligen E/ e' Verhältnisse. Mit der Spektraldarstellung ergeben sich im jeweils unteren Bildabschnitt verschiedene Wellen: die antegrade systolische Welle S und zwei retrograde Wellen e' und a' .

Zuletzt deutet auch ein erhöhter systolischer pulmonalarterieller Druck (engl. „Pulmonary Arterial Systolic Pressure“, PASP oder engl. „systolic Pulmonary Arterial Pressure“, sPAP), sofern keine Lungengefäß- oder Parenchymerkrankung vorliegt, auf erhöhte Füllungsdrücke und folglich einen erhöhten linksatrialen Druck (engl. „Left Atrial Pressure“, LAP) hin (Nagueh *et al.*, 2016). Mittels CW-Doppler wird die maximale Refluxgeschwindigkeit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (engl. „maximal Tricuspid Regurgitation Velocity signal“, TRVmax) gemessen und anschließend der entsprechende Druckgradient TRPGmax (engl. „maximal Tricuspid Regurgitation Peak Gradient“) bestimmt (s. Abb. 13). Damit lässt sich unter Addition des rechten Vorhofdrucks (engl. „Right Atrial Pressure“, RAP) und unter Anwendung der vereinfachten Bernoulli-Gleichung der sPAP abschätzen (Nagueh *et al.*, 2016) (Rudski *et al.*, 2010).

Als Folge pathologischer sPAP-Werte kommt es zu einer Erweiterung der Vena cava inferior (engl. „Inferior Vena Cava“, IVC) mit verminderter inspiratorischer Kollapsneigung der Vene. Von einem normalen RAP mit 3 mmHg (0-5 mmHg) kann ausgegangen werden, wenn der IVC Durchmesser $\leq 2,1$ cm misst und die Vene $> 50\%$ im Sniff-Test (bei forcierter Inspiration) kollabiert. Demgegenüber liegt ein erhöhter RAP bei Werten von 15 mmHg und einem IVC-Durchmesser $> 2,1$ cm sowie einer Kollapsneigung

< 50 % vor. Werte dazwischen entsprechen einem RAP von 8 mmHg (5-10 mmHg) (Rudski *et al.*, 2010).

$SPAP = RAP + TRPG_{max}$

SPAP= systolischer pulmonalarterieller Druck
RAP= rechter Vorhofdruck
TRPG= Druckgradient der Trikuspidalklappeninsuffizienz

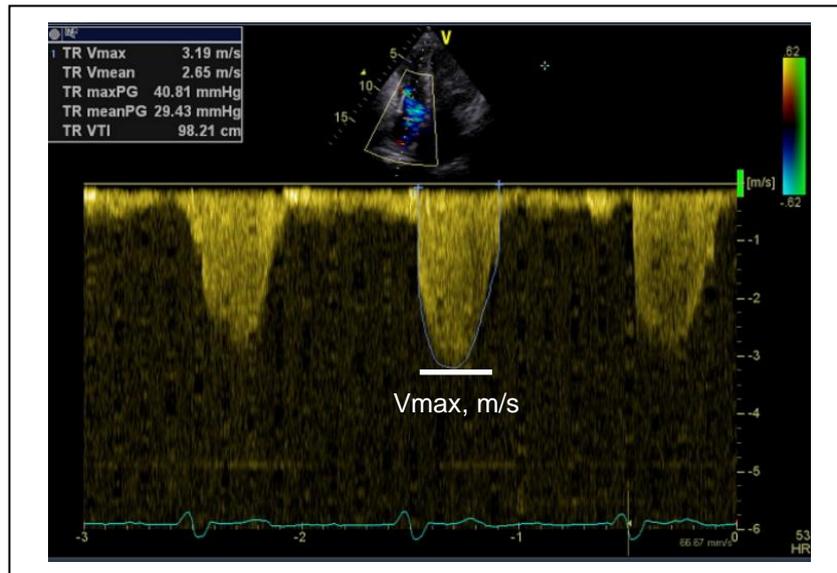


Abbildung 13. Messung der maximalen Regurgitationsgeschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz TRV_{max} am tiefsten Punkt der retrograden Auslenkung und Berechnung des entsprechenden Druckgradienten $TRPG_{max}$.

Zusammenfassend schlagen die ASE/EACVI Leitlinien einen Algorithmus zur Einschätzung und Beurteilung einer diastolischen Dysfunktion anhand des transmitralen Flussprofils, der Mitralringgeschwindigkeit e' , dem Verhältnis von E/e' , der TR-Geschwindigkeit sowie dem LA Volumen Index für Patienten mit einer LVEF < 50 % oder einer bekannten Myokarderkrankung vor (Nagueh *et al.*, 2016) (s. Abb. 14).

Abbildung 14 zeigt, dass je nach Verhältnis von E/A sowie der E-Wellen-Geschwindigkeit in Grad I bis Grad III einer diastolischen Dysfunktion unterschieden werden kann. Liegt ein E/A-Verhältnis $\leq 0,8$ mit $E > 50$ cm/s oder ein E/A-Verhältnis zwischen 0,8 und 2 vor, empfehlen die Richtlinien die Verwendung der zusätzlichen Parameter E/e' , TRV_{max} und LAVi (LAV indiziert zur Körperoberfläche) zur Unterscheidung zwischen Grad I und Grad II einer diastolischen Dysfunktion. Die Zuordnung zum entsprechenden Schweregrad erfolgt in Abhängigkeit von der Anzahl der verfügbaren Parameter. Sind mindestens zwei der drei Parameter negativ, folglich nur maximal ein Parameter pathologisch erhöht, liegt per definitionem ein Grad I der diastolischen Dysfunktion vor.

Sind zwei oder mehr Parameter erhöht (positiv), besteht ein Grad II (Nagueh *et al.*, 2016).

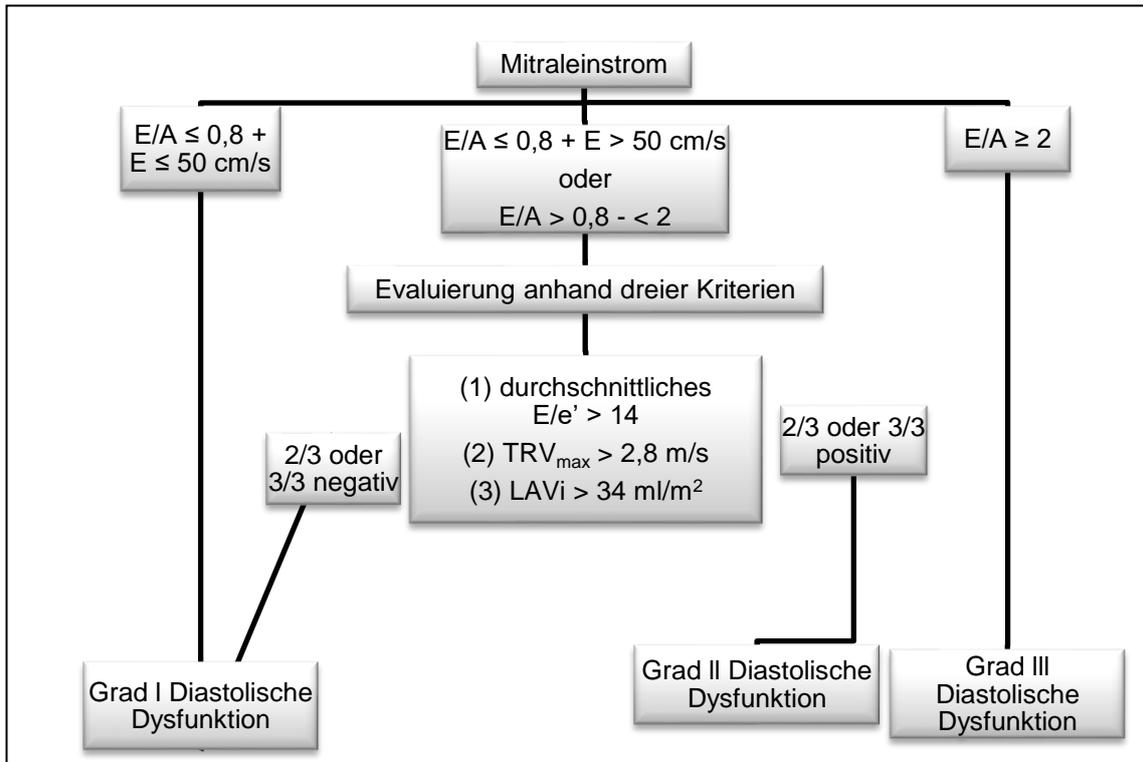


Abbildung 14. Schema zur Beurteilung der diastolischen Funktion in Grad I bis III bei Patienten mit einer EF $\leq 50\%$ oder einer bekannten Myokarderkrankung anhand der Kriterien E/A und E (eigene Darstellung in Anlehnung an (Nagueh *et al.*, 2016)).

Sofern nur zwei Parameter verfügbar sind, müssen jeweils beide Parameter negativ (= Grad I der diastolischen Dysfunktion) oder beide positiv sein (= Grad II der diastolischen Dysfunktion). Falls dies nicht vorliegt, kann eine Einteilung des Schweregrads nicht erfolgen (Nagueh *et al.*, 2016). Bei Patienten mit normaler LVEF unterscheiden die Leitlinien anhand der vier Parameter E/e' , septales oder laterales e' , TRV_{\max} und $LAVi$ in die Gruppen normale diastolische Funktion ($< 50\%$ der Parameter positiv), Intermediate (50% der Parameter positiv) und diastolische Dysfunktion ($> 50\%$ der Parameter positiv) (Nagueh *et al.*, 2016).

2.3.5 Rechtsventrikuläre Funktion

Zur Einschätzung der RV systolischen Funktion dient ein in der echokardiographischen Standarddiagnostik einfach zu erhebender Wert, die sogenannte TAPSE (engl. „Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion“). Im M-Mode wird im A4C die systolische Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus Richtung Apex, also die Distanz der Bewegung

von Enddiastole zum höchsten Punkt in der Endsystole, gemessen. Eingeschränkt gilt die RV-Funktion bei Werten von < 17 mm (Rudski *et al.*, 2010).

2.4 Einteilung der Studienpopulation in Subgruppen

Die Patienten dieser Studienpopulation wurden anschließend zur weiteren Auswertung anhand der echokardiographisch gemessenen EF nach Simpson in zwei Subgruppen unterteilt: 37,4 % (n= 247) der Patienten mit einer EF zwischen 40 und 49 % wurden der Subgruppe HFmrEF zugeordnet. Die restlichen 62,6 % (n= 413) des Gesamtkollektivs mit einer EF < 40 % bildeten die Gruppe HFrEF.

Anhand der Genese der Herzinsuffizienz wurde in den Subgruppen weiter unterschieden in ischämische (engl. „Ischemic Heart Failure“, IHF) und nicht-ischämische (engl. „non-Ischemic HF“, Non-IHF) Herzinsuffizienz (s. Abb. 15). Mit den aus der SAP-Software gesammelten Daten wurde die IHF definiert als HF aufgrund einer angiographisch-diagnostizierten ischämischen Herzerkrankung (engl. „Ischemic Heart Disease“, IHD).

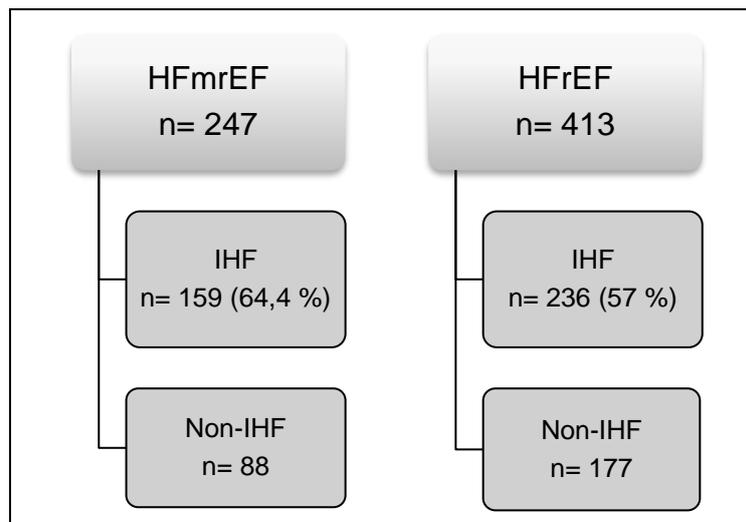


Abbildung 15. Unterteilung der Gruppen HFmrEF und HFrEF in eine ischämische und nicht-ischämische Genese der HF.

2.5 Allgemeine Datenerhebung zur Charakterisierung des Gesamtkollektivs und der Subgruppen

Sämtliche Daten, die zur weiteren Charakterisierung und Eingruppierung des Patientenkollektivs dienen, wurden mithilfe des klinikinternen Datenverarbeitungsprogramm SAP zum Zeitpunkt der Baseline echokardiographischen Untersuchung und der Follow-Up

Untersuchung aus den jeweiligen Patientenakten des UKWs entnommen und in einer Excel-Tabelle entsprechend zusammengetragen und gespeichert.

Zum einen wurden allgemeine Grundinformationen wie Geschlecht, Größe und Gewicht erfasst und damit die Körperoberfläche (engl. „Body Surface Area“, BSA in m²) und der Body Mass Index (BMI, kg/m²) errechnet. Zum anderen wurden klinische Daten wie Herzrhythmus anhand eines EKGs, Herzfrequenz und Blutdruck, aktuelle Laborwerte und Medikation, NYHA-Stadium, klinische Herzinsuffizienzsymptomatik und bildmorphologisch echokardiographische Daten sowie Hospitalisierungsperioden aufgrund einer Herzinsuffizienz dokumentiert. Außerdem wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z. B. Rauchverhalten, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen sowie das Vorliegen (kardiovaskulärer) Vor- und Begleiterkrankungen und die Nierenfunktion evaluiert und zusammengetragen.

2.6 Klinisches Follow-Up und Studienendpunkt

Nach Auswertung zweier echokardiographischer Untersuchungen der kardiologischen Ambulanz des UKW mit einem Mindestabstand von sechs Monaten wurden alle Patienten für mindestens zwölf Monate nachbeobachtet. Die Nachbeobachtung erfolgte mit Telefoninterviews mit den Patienten oder der betreuenden Hausärzte bzw. Kardiologen. Sofern dies nicht möglich war, wurde mithilfe der SAP-Software das Datum des zuletzt dokumentierten Entlasstermins nach stationärem Aufenthalt bzw. der letzten ambulant durchgeführten Untersuchung notiert. Dabei betrug die mediane Follow-Up Zeit 16 Monate. Insgesamt konnten schließlich n= 660 Patienten verlaufsbeobachtet werden. Der definierte Studienendpunkt wurde erreicht, wenn die Patienten vor Abschluss der klinischen Follow-Up-Periode verstarben (engl. „all-cause-death“) oder eine Herztransplantation erhielten.

2.7 Statistische Auswertung

Die mittels der SAP- und EchoPAC-Software gesammelten Daten wurden in eine Excel-Tabelle übertragen und gespeichert. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung zur Charakterisierung der beiden Gruppen HFmrEF und HFfrEF mit der statistischen Analysesoftware SPSS Statistics (Version 24) von IBM und Unterstützung durch die Doktorandenbetreuer Dr. med. Liu Dan (Med. Klinik I UKW, Studienärztin, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI)) und Dr. med. Kai Hu (Med. Klinik I UKW, DZHI-Studienarzt). Bei allen durchgeführten und im Folgenden beschriebenen statistischen Tests wurde ein p-Wert < 0,05 als Signifikanzniveau definiert.

Zum Vergleichen und Charakterisieren der beiden Gruppen HFmrEF und HFrEF wurden kontinuierliche bzw. metrische Variablen als Mittelwert plus oder minus der Standardabweichung (SD) bei Normalverteilung oder als Medianwert mit dessen Interquartilsabstand (IQR) bei unsymmetrischer Verteilung angegeben. Ob die kontinuierlichen Variablen einer Normalverteilung entsprachen, wurde mit dem Quantil-Quantil-Diagramm (engl. „Q-Q-Plot“) oder dem Shapiro-Wilk-Test geprüft. Bei vorliegender Normalverteilung wurde zum Vergleich der Subgruppen der ungepaarte Student t Test angewandt, bei fehlender Normalverteilung der Mann-Whitney U Test. Die Baseline- und Follow-Up echokardiographische LVEF wurde mithilfe des nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests (engl. „Wilcoxon signed-rank test“) gegenübergestellt. Kategoriale Variablen wurden als Absolut- und Prozentwerte beschrieben und in den zwei Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Test oder exakten Test nach Fischer verglichen.

Zentrales Thema der Arbeit war es zu untersuchen, welche echokardiographischen Parameter eine Vorhersagekraft auf das Langzeitüberleben von Herzinsuffizienzpatienten haben. Zur graphischen Darstellung der Überlebenszeitanalyse dienten die Kaplan-Meier-Kurven, die mit dem Log-Rank-Test untereinander verglichen werden konnten. Mit den Überlebenszeitkurven konnte das Eintreten bzw. nicht-Eintreten eines bestimmten Ereignisses, hier Tod bzw. Herztransplantation des Patienten, während eines definierten Zeitraums analysiert werden.

Um den Effekt verschiedener Einflussgrößen auf die Überlebenszeit beurteilen zu können, wurde zusätzlich das uni- und multivariate Cox-Regressionsmodell angewandt. Adjustiert auf Alter und Geschlecht ließ sich mit der Cox-Regression in den Subgruppen HFmrEF und HFrEF der zeitliche Einfluss von Ätiologie, LVEF und MAPSE auf den definierten Endpunkt schätzen. Das adjustierte Hazard Ratio zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ereignisses (z. B. Tod) wurde mit dem 95 % Konfidenzintervall angegeben.

Zum Vergleich der Aussagekraft von septaler und lateraler MAPSE wurden die ROC-Kurven (engl. „Receiver-Operating-Characteristics“) mit der entsprechenden Fläche unter der Kurve (engl. „Area Under the Curve“, AUC) zu Rate gezogen.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertung des Gesamtkollektivs

Von den n= 857 zu Beginn der Studie aufgearbeiteten Patienten (74,4 % Männer, 25,6 % Frauen) konnten insgesamt n= 660 Patienten (77 % der gesamten gescreenten Population) mit einer LVEF < 50 % eingeschlossen werden. Ein- und Ausschlusskriterien wurden unter Punkt 2.2.1 beschrieben.

Tabelle 1. Baseline Charakteristika der Gesamtpopulation. P-Wert signifikant, wenn $p < 0,05$. (Angabe in Mittelwert \pm SD, Median mit Quartil oder Prozent).

| Allgemeine Parameter | Einheit | Gesamtpopulation |
|---|---------------------------|--------------------|
| Anzahl | n | 660 |
| Alter | Jahre | 66 \pm 12 |
| Männliches Geschlecht | n (%) | 508 (77,0) |
| BMI | kg/m ² | 28 \pm 5 |
| NYHA-Klasse III - IV | n (%) | 214 (34,1) |
| Risikofaktoren und Komorbiditäten | | |
| Vorhofflimmern paroxysmal/permanent | n (%) | 161/77 (24,8/11,9) |
| Übergewicht | n (%) | 200 (30,3) |
| Arterielle Hypertension | n (%) | 503 (77,0) |
| Diabetes mellitus | n (%) | 203 (31,3) |
| Hyperlipidämie | n (%) | 331 (50,9) |
| Rauchen | n (%) | 115 (18,7) |
| Anämie | n (%) | 204 (33,6) |
| Koronare Herzkrankheit | n (%) | 395 (59,8) |
| Myokardinfarkt | n (%) | 244 (37,0) |
| TIA oder Schlaganfall | n (%) | 60 (9,2) |
| Periphere Gefäßerkrankung | n (%) | 49 (7,5) |
| Lungenerkrankung | n (%) | 100 (15,2) |
| Chronische Nierendysfunktion | n (%) | 233 (35,3) |
| eGFR | ml/min/1,73m ² | 69 (53–86) |
| Klinisches Outcome | | |
| Follow-Up Periode | Monate | 16 (11–28) |
| Gesamtmortalität | n (%) | 195 (29,5) |
| Herztransplantation HTx | n (%) | 4 (0,6) |
| Gesamtmortalität oder Herztransplantation HTx | n (%) | 199 (30,2) |

Wie in Tabelle 1 dargestellt, bestand die Kohorte aus 77 % Männern (n= 508) und 23 % Frauen (n= 152) mit einem Durchschnittsalter von 66 \pm 12 Jahren. Zwischen der Baseline echokardiographischen Untersuchung und der Follow-Up Untersuchung war ein Mindestabstand von sechs Monaten gefordert, mit einer medianen Zeit von 26 (15-45) Monaten. In der medianen Nachbeobachtungszeit von 16 (11-28) Monaten im Anschluss

an die echokardiographische Follow-Up Untersuchung verstarben insgesamt n= 199 (30,2 %) Patienten oder erhielten eine Herztransplantation (s. Abb. 16).

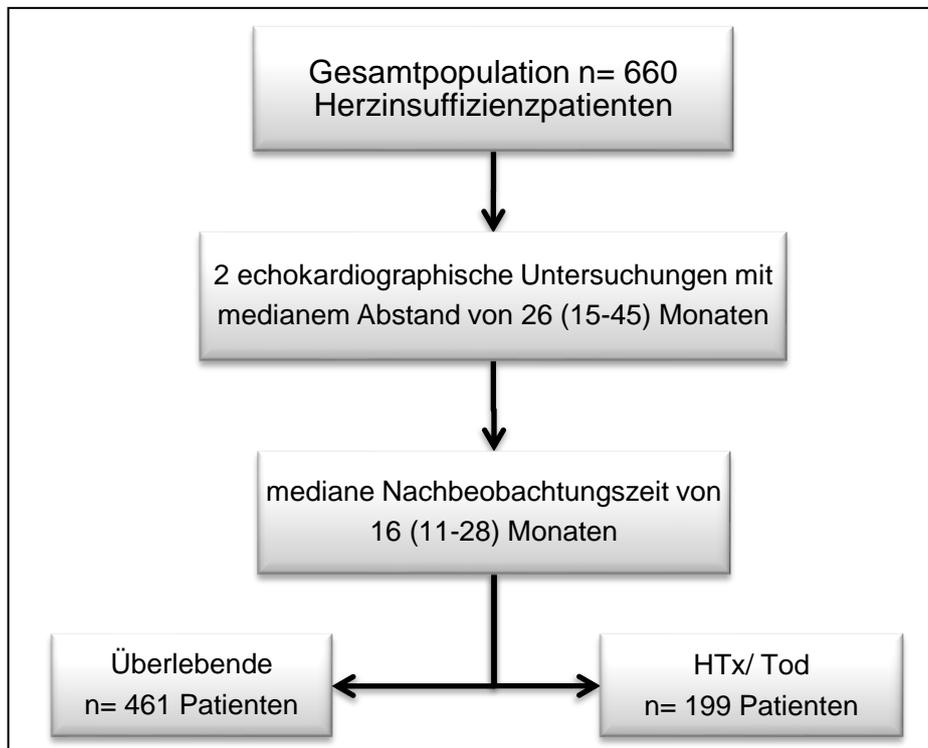


Abbildung 16. Auswertung des Gesamtkollektivs.

3.2 Charakterisierung und Vergleich der beiden Gruppen HFmrEF und HFrEF

Anhand der Baseline echokardiographischen Untersuchung wurden n= 247 (37,4 %) Patienten der Gruppe HFmrEF (LVEF 40–49 %) und n= 413 (62,6 %) Patienten der Gruppe HFrEF (LVEF < 40 %) zugeteilt. Im Folgenden werden die beiden Subgruppen in verschiedenen klinischen und echokardiographischen Aspekten miteinander verglichen und gegenübergestellt.

3.2.1 Allgemeine, klinische und echokardiographische Baseline Charakteristika

Tabelle 2 fasst die Baseline Parameter der beiden Subgruppen HFmrEF und HFrEF zusammen. Dazu zählen die allgemeinen demographischen Parameter sowie klinische Charakteristika wie Risikoparameter, Komorbiditäten und das klinische Outcome.

Patienten der beiden Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Alter, Geschlechterverteilung und BMI. Das Durchschnittsalter der HFmrEF Gruppe lag bei 67 ± 12 Jahren, Patienten der HFrEF Gruppe waren mit 66 ± 12 Jahren minimal

jünger. In beiden Gruppen war das männliche Geschlecht deutlich über dem 2/3-Wert vertreten. In der HFmrEF Gruppe waren 77,7 % der Patienten männlich (n= 192) und in der HFrEF Gruppe 76,5 % (n= 316). Der durchschnittliche BMI lag in beiden Gruppen bei 28 ± 5 kg/m². N= 151 (38,0 %) Patienten der Subgruppe HFrEF wiesen ein NYHA-Stadium III–IV auf, im Vergleich zu n= 63 (27,0 %) Patienten der Subgruppe HFmrEF (p= 0,004).

Tabelle 2. Baseline Charakteristika der beiden Subgruppen HFmrEF und HFrEF.
P-Wert signifikant, wenn $p < 0,05$.
(Angabe in Mittelwert \pm SD, Median mit Quartil oder Prozent).

| Allgemeine Parameter | Einheit | HFmrEF | HFrEF | p-Wert |
|---|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| Anzahl | n | 247 | 413 | |
| Alter | Jahre | 67 \pm 12 | 66 \pm 12 | 0,541 |
| Männliches Geschlecht | n (%) | 192 (77,7) | 316 (76,5) | 0,719 |
| BMI | kg/m ² | 28 \pm 5 | 28 \pm 5 | 0,685 |
| NYHA-Klasse III-IV | n (%) | 63 (27,0) | 151 (38,2) | 0,004 |
| Risikofaktoren & Komorbiditäten | | | | |
| Vorhofflimmern paroxysmal/ permanent | n (%) | 63/25 (25,8/10,2) | 98/52 (24,3/12,9) | 0,589 |
| Übergewicht | n (%) | 75 (30,4) | 125 (30,3) | 0,979 |
| Arterielle Hypertension | n (%) | 184 (76,0) | 319 (77,6) | 0,642 |
| Diabetes mellitus | n (%) | 68 (28,2) | 135 (33,1) | 0,196 |
| Hyperlipidämie | n (%) | 128 (53,1) | 203 (49,6) | 0,391 |
| Rauchen | n (%) | 48 (21,4) | 67 (17,2) | 0,194 |
| Anämie | n (%) | 81 (36,8) | 123 (31,8) | 0,207 |
| Koronare Herzkrankheit | n (%) | 159 (64,4) | 236 (57,1) | 0,067 |
| Myokardinfarkt | n (%) | 107 (43,3) | 137 (33,2) | 0,009 |
| TIA oder Schlaganfall | n (%) | 22 (9,0) | 38 (9,3) | 0,899 |
| Periphere Gefäßerkrankung | n (%) | 16 (6,6) | 33 (8,1) | 0,487 |
| Lungenerkrankung | n (%) | 32 (13,0) | 68 (16,5) | 0,224 |
| Chronische Nierendysfunktion | ml/min/1,73m ² | 74 (30,0) | 159 (38,5) | 0,026 |
| eGFR | ml/min/1,73m ² | 73 (56–88) | 67 (51–84) | 0,026 |
| Klinisches Outcome | | | | |
| Follow-Up Periode | Monate | | | |
| Follow-Up Periode | n (%) | 17 (12–30) | 16 (8–26) | 0,103 |
| Gesamtmortalität | n (%) | 63 (25,5) | 132 (32,0) | |
| Herztransplantation HTx | n (%) | 2 (0,8) | 2 (0,5) | |
| Gesamtmortalität oder Herztransplantation HTx | n (%) | 65 (26,3) | 134 (32,4) | 0,097 |

Weiterhin fiel auf, dass Patienten der HFrEF Gruppe signifikant häufiger an einem chronischen Nierenversagen (38,5 %, n= 159) mit einer medianen geschätzten glomerulären Filtrationsrate (engl. „estimated Glomerular Filtration Rate“, eGFR) von 67 (51–84) ml/min/1,73m² litten als Patienten der HFmrEF Gruppe (30,0 %, n= 74, p= 0,026) mit

einer eGFR von 73 (56–88) ml/min/1,73m². Umgekehrt konnte mit einer bei den Patienten durchgeführten Koronarangiographie eine höhere Prävalenz für eine KHK (engl. „Coronary Artery Disease“, CAD) und demnach ischämische Ätiologie der HF bei HFmrEF Patienten als bei Patienten mit HFrEF (64,4 %, n= 159 vs. 57,1 %, n= 236; p= 0,067) festgestellt werden. Ebenso waren Patienten der HFmrEF Gruppe signifikant häufiger von Myokardinfarkten betroffen (43,3 %, n= 107 vs. 33,2 %, n= 137; p= 0,009).

Keine Signifikanzen zeigten sich im Vergleich weiterer Risikofaktoren wie Übergewicht (p= 0,979), Diabetes mellitus (p= 0,196), Rauchverhalten (p= 0,194) oder Dyslipidämien (p= 0,391) oder im Vergleich vorhandener Komorbiditäten wie Vorhofflimmern (p= 0,589), Hypertension (p= 0,642), Anämie (p= 0,207), TIA/ Schlaganfall (p= 0,899) oder periphere Gefäßerkrankungen (p= 0,487).

In Tabelle 3 sind die in der Studie untersuchten echokardiographischen Parameter zusammengetragen, die einige signifikante Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen aufzeigen. So haben Patienten der HFrEF Gruppe enddiastolisch einen durchschnittlich größeren LV (LVEDD: 60 ± 9 mm vs. 55 ± 7 mm; p < 0,001) und eine größere linksventrikuläre Masse bezogen auf die Körperoberfläche (LVM/BSA oder LVMi) als Patienten der HFmrEF Gruppe (122 ± 34 g/m² vs. 112 ± 30 g/m²; p < 0,001). Bezogen auf das linksatriale Volumen (LAVi) unterschieden sich die beiden Gruppen nicht.

Tabelle 3. Baseline echokardiographische Charakteristika. P-Wert signifikant, wenn p < 0,05. (Angabe in Mittelwert ± SD, Median mit Quartil oder Prozent).

| Echokardiographische Parameter | Einheit | Gesamt | HFmrEF | HFrEF | p-Wert |
|--------------------------------|-------------------|------------|------------|------------|--------|
| LVEDD | mm | 58 ± 9 | 55 ± 7 | 60 ± 9 | <0,001 |
| LVMi | g/m ² | 119 ± 33 | 112 ± 30 | 122 ± 34 | <0,001 |
| Septale MAPSE | mm | 7,5 ± 2,7 | 8,6 ± 2,7 | 6,8 ± 2,5 | <0,001 |
| LAVi | ml/m ² | 40 ± 20 | 39 ± 22 | 41 ± 18 | 0,159 |
| Septale E/e' | | 19 ± 10 | 16 ± 7 | 21 ± 11 | <0,001 |
| sPAP | mmHg | 35 ± 14 | 32 ± 13 | 36 ± 15 | 0,001 |
| Baseline LVEF | % | 36 ± 9 | 45 ± 3 | 30 ± 7 | <0,001 |
| Follow-Up LVEF | % | 42 ± 12 | 46 ± 10 | 39 ± 13 | <0,001 |
| Follow-Up Periode | Monate | 26 (15–45) | 25 (15–46) | 27 (14–45) | 0,953 |

Auch in der systolischen Funktion fielen signifikante Unterschiede auf. Die septale MAPSE war signifikant besser bei HFmrEF Patienten als bei HFrEF Patienten (8,6 ± 2,7 mm vs. 6,8 ± 2,5 mm; p < 0,001). Entsprechend der Subgruppen-Bildung anhand der LVEF zu Beginn der Studie war die LVEF signifikant höher bei Patienten der HFmrEF Gruppe gegenüber Patienten der HFrEF Gruppe sowohl in der Baseline LVEF

Messung (45 ± 3 mmHg vs. 30 ± 7 mmHg; $p < 0,001$) als auch in der Follow-Up Messung (46 ± 10 mmHg vs. 39 ± 13 mmHg; $p < 0,001$).

Zum Vergleich der diastolischen Funktion diente der septale E/e' Wert. Auffallend war ein signifikant schlechterer bzw. niedrigerer Wert in der HFmrEF Gruppe im Vergleich zur HFrEF Gruppe (16 ± 7 mm vs. 21 ± 11 mm; $p < 0,001$). Der sPAP-Wert war signifikant höher bei HFrEF Patienten (36 ± 15 mmHg vs. 32 ± 13 mmHg; $p = 0,001$).

3.3 Longitudinale Veränderungen der LVEF

Ein zentrales Thema der Arbeit waren die Untersuchungen zu den Veränderungen der LVEF beider Gruppen über die Zeit und darauf einwirkende Einflussfaktoren, welche im Folgenden dargestellt werden. In der medianen Zeit von 26 (15–45) Monaten bis zur Follow-Up echokardiographischen Untersuchung wurden die longitudinalen Veränderungen der LVEF in den beiden Gruppen verglichen.

Mithilfe der SPSS-Software konnte errechnet werden, dass sich die mittlere Baseline LVEF um einen Median (IQR) von 2 % (-5 %–8 %) in HFmrEF Patienten und sogar um 8 % (-1 %–17,6 %) in HFrEF Patienten erhöhte (s. Abb. 17). Bei HFrEF Patienten ließ sich demnach eher eine verbesserte LV-Funktion über die Zeit erkennen.

Es erfolgte die Einteilung der Patienten in drei Subgruppen: Patienten mit verbesserter (= absoluter Anstieg der LVEF > 3 % pro Jahr), unveränderter (= absolute Veränderung der LVEF von -3 bis 3 % pro Jahr) oder verschlechterter LVEF (= absolute Abnahme der LVEF > 3 % pro Jahr) (s. Tab. 4 und Abb. 17).

Tabelle 4. Einteilung der Patienten mit verbesserter, unveränderter oder verschlechterter LVEF.

| Longitudinale Veränderungen der LVEF über die Zeit | Einheit | Gesamt | HFmrEF | HFrEF | p-Wert |
|--|---------|------------|------------|------------|------------------|
| Verschlechterte LVEF | n (%) | 90 (13,6) | 47 (19,0) | 43 (10,4) | <0,001 |
| Unveränderte LVEF | n (%) | 281 (42,6) | 128 (45,6) | 153 (37,0) | <0,001 |
| Verbesserte LVEF | n (%) | 289 (43,8) | 72 (29,1) | 217 (52,5) | <0,001 |

Verschlechterte LVEF = absolute Abnahme der LVEF > 3 % pro Jahr; unveränderte LVEF = absolute Veränderung der LVEF -3 bis 3 % pro Jahr; verbesserte LVEF = absoluter Anstieg der LVEF > 3 % pro Jahr.

Genauer betrachtet, verbesserte sich bei etwas mehr als der Hälfte der HFrEF Patienten (52,5 %, $n = 217$) und knapp 30 % der HFmrEF Patienten (29,1 %, $n = 72$) die LV-Funktion um > 3 % pro Jahr. Bei fast 46 % der HFmrEF Gruppe (45,6 %, $n = 128$) zeigte sich jedoch keine Veränderung der LVEF von > 3 % bis zur Durchführung des Follow-Up Echokardiogramms. Bei den HFrEF Patienten ließ sich bei 37 % ($n = 153$) keine Veränderung nachweisen. Die absolute Änderung der LVEF variierte von -3 bis 3 % pro Jahr.

Eine signifikant verschlechterte Funktion boten dagegen nur 19 % (n= 47) bzw. 10,4 % (n= 43) der HFmrEF bzw. HFrEF Patienten.

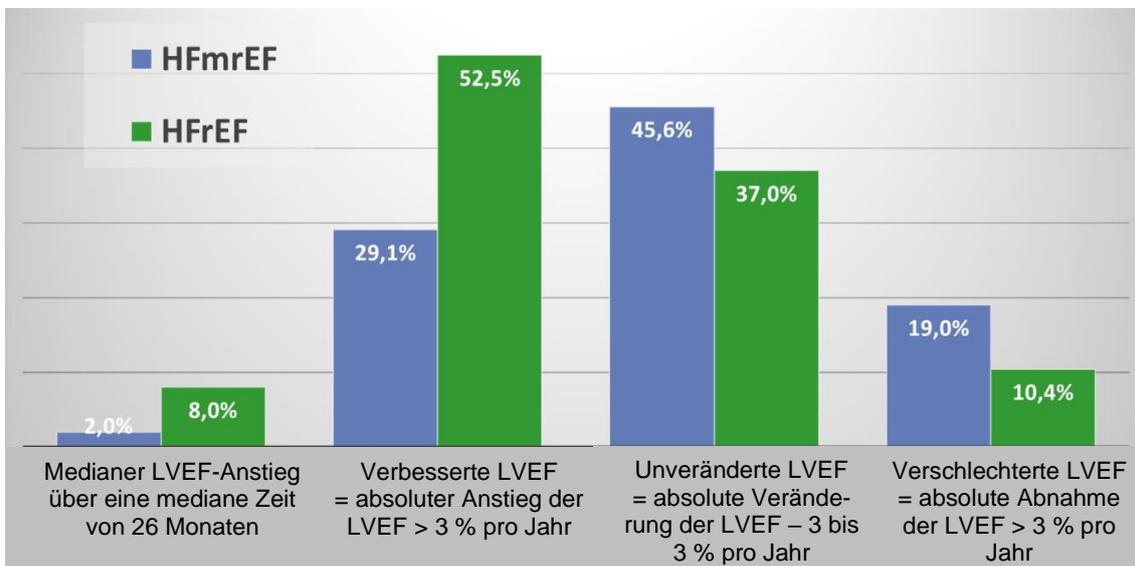


Abbildung 17. Einteilung in Patienten mit verbesserter, unveränderter oder verschlechterter LVEF.

3.3.1 Überlebensfunktion und longitudinale Veränderung der LVEF der HFmrEF Gruppe

Zur Darstellung des Einflusses verschiedener Baseline und Follow-Up Variablen auf die Überlebenszeit diente das multivariable Cox-Regressions-Modell, adjustiert auf Alter und Geschlecht der Patienten.

Wird das Outcome in Bezug auf die longitudinalen Veränderungen der LVEF betrachtet, ist erkennbar, dass in der HFmrEF Gruppe eine über die Zeit verschlechterte LVEF mit einem signifikant schlechteren Outcome einherging gegenüber Patienten mit einer verbesserten LVEF (adjustierte Hazard Ratio/HR 1,84 mit 95 %-Konfidenzintervall/KI: 1,00–3,38; $p= 0,049$) (s. Abb. 18).

Genauer betrachtet, bedeutete dies in Zahlen, dass 27,8 % (n= 20 von 72) der Patienten mit verbesserter LVEF, 18 % (n = 23 von 128) mit unveränderter LVEF und 46,8 % (n= 22 von 47) mit verschlechterter LVEF verstarben (s. Tab. 5 und Abb. 18).

Weiter erfolgte eine Unterscheidung in eine ischämische (n= 159) bzw. nicht-ischämische Genese (n= 88) der HF. HFmrEF Patienten mit einer ischämischen HF (34 von 159, 21,4 %) hatten ein fast halb so geringes Risiko zu versterben oder herztransplantiert zu werden im Vergleich zu denen mit einer nicht-ischämischen HF (31 von 88, 35,2 %) (adjustierte HR 0,59 mit 95 %-KI: 0,36-0,96; $p= 0,032$) (s. Tab. 5 und Abb. 19).

Tabelle 5. Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität oder einer HTx bei Patienten mit HFmrEF.

| | Event | Unadjustierte HR (95 %-KI) | p-Wert | Alter + Geschlecht adjus. HR (95 %-KI) | p-Wert |
|---|--------------------|----------------------------|-------------------|--|--------------|
| Gesamt | 65/247 (26,3 %) | 1,73 (1,36–2,20) | < 0,001 | | |
| Frauen | 16/55 (29,1 %) | Referenz | | | |
| Männer | 49/192 (25,5 %) | 1,08 (0,61–1,90) | 0,796 | | |
| nicht-ischämische HF | 31/88 (35,2 %) | Referenz | | Referenz | |
| Ischämische HF | 34/159 (21,4 %) | 0,59 (0,36–0,96) | 0,035 | 0,59 (0,36–0,96) | 0,032 |
| Longitudinale Veränderung der LVEF | | | | | |
| Verbesserte LVEF | 20/72 (27,8 %) | Referenz | | Referenz | |
| Unveränderte LVEF | 23/128 (18,0 %) | 0,75 (0,41–1,37) | 0,354 | | |
| Verschlechterte LVEF | 22/47 (46,8 %) | 2,05 (1,12–3,76) | 0,020 | 1,84 (1,00–3,38) | 0,049 |
| Baseline LVEF | - | 0,96 (0,87–1,06) | 0,405 | | |

Verschlechterte LVEF = absolute Abnahme der LVEF > 3 % pro Jahr; unveränderte LVEF = absolute Veränderung der LVEF -3 bis 3 % pro Jahr; verbesserte LVEF = absoluter Anstieg der LVEF > 3 % pro Jahr.

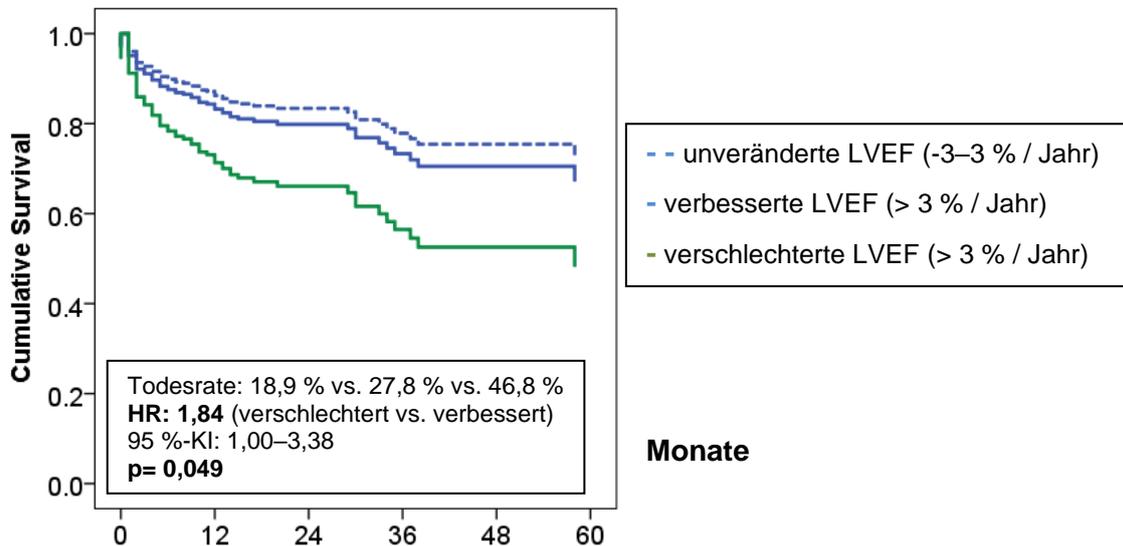


Abbildung 18. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und longitudinale Veränderungen der LVEF bei HFmrEF Patienten.

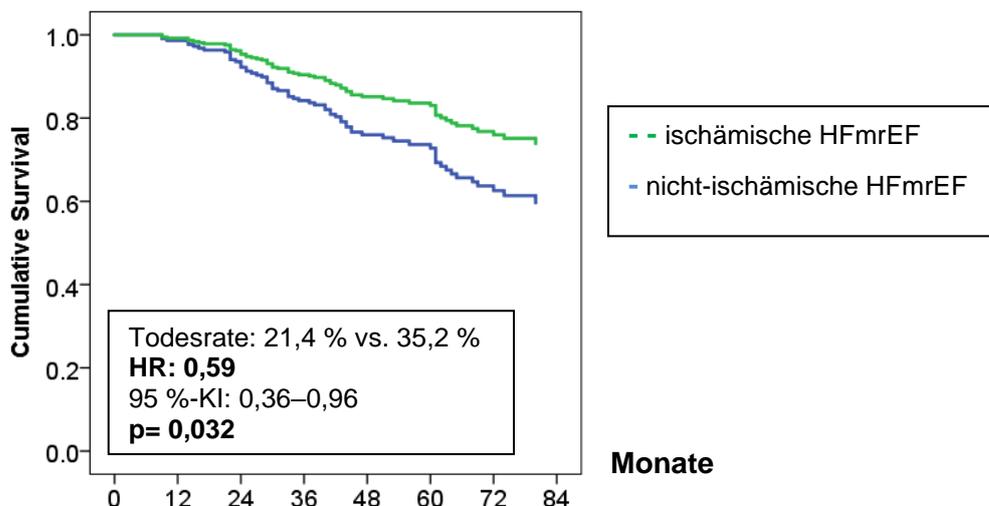


Abbildung 19. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion bei Patienten mit ischämischer vs. nicht-ischämischer HFmrEF.

Wie in Tabelle 6 gezeigt, war lediglich bei Patienten mit ischämischer HFmrEF ein signifikanter Zusammenhang zwischen verbesserter oder unveränderter LVEF und einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisbar. Im Vergleich dieser Patienten mit denen mit verschlechterter LVEF über die Zeit ließen sich bei Letzteren signifikant mehr Todesfälle bzw. Herztransplantationen feststellen (14,2 % vs. 50,0 % mit $p < 0,001$).

Tabelle 6. Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität oder einer HTx in den Subgruppen basierend auf der LVEF und HF-Ätiologie.

| Verschlechterte LVEF vs. verbesserte- oder unveränderte LVEF über die Zeit | Gesamtmortalität oder HTx | | | p-Wert | Alter + Geschlecht adjustierte HR (95 %-KI) | |
|--|---------------------------|------------------------------------|----------------------|-------------------|---|--------------|
| | Gesamt | Verbesserte oder unveränderte LVEF | Verschlechterte LVEF | | p-Wert | |
| Gesamt | 199/660 (30,2 %) | 152/570 (26,7 %) | 47/90 (52,2 %) | < 0,001 | | |
| HFmrEF + ischämische HF | 34/159 (21,4 %) | 18/127 (14,2 %) | 16/32 (50,0 %) | < 0,001 | 3,13 (1,59–6,18) | 0,001 |
| HFmrEF + nicht-ischämische HF | 31/88 (35,2 %) | 25/73 (34,2 %) | 6/15 (40,0 %) | 0,671 | 1,21 (0,49–2,97) | 0,678 |
| HFrEF + ischämische HF | 94/236 (39,8 %) | 75/208 (36,1 %) | 19/28 (67,9 %) | 0,001 | 2,11 (1,27–3,51) | 0,004 |
| HFrEF + nicht-ischämische HF | 40/177 (22,6 %) | 34/162 (21,0%) | 6/15 (40,0 %) | 0,109 | 2,42 (0,96–6,11) | 0,061 |

So ergab sich für HFmrEF Patienten mit ischämischer Genese und zugleich verschlechterter LVEF über die Zeit ein 3,13-fach erhöhtes Risiko (95 %-iges KI: 1,59–6,18;

p= 0,001) zu versterben oder eine HTx zu erhalten im Vergleich zu denen mit verbesserter oder unveränderter LVEF (s. Abb. 20). Eine verschlechterte LVEF über die Zeit war demnach ein unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität bei Patienten mit ischämischer HFmrEF, aber auch bei Patienten mit ischämischer HFrefEF (vgl. Kapitel 3.3.2).

Bei nicht-ischämischer Ätiologie stand eine Verschlechterung der LVEF in keinem signifikanten Verhältnis mit einer höheren Gesamtmortalität von HFmrEF Patienten (n= 31 von 88, 35,2 %) (adjustierte HR 1,21 mit 95 %-KI: 0,49-2,97; p= 0,678) (s. Abb. 21).

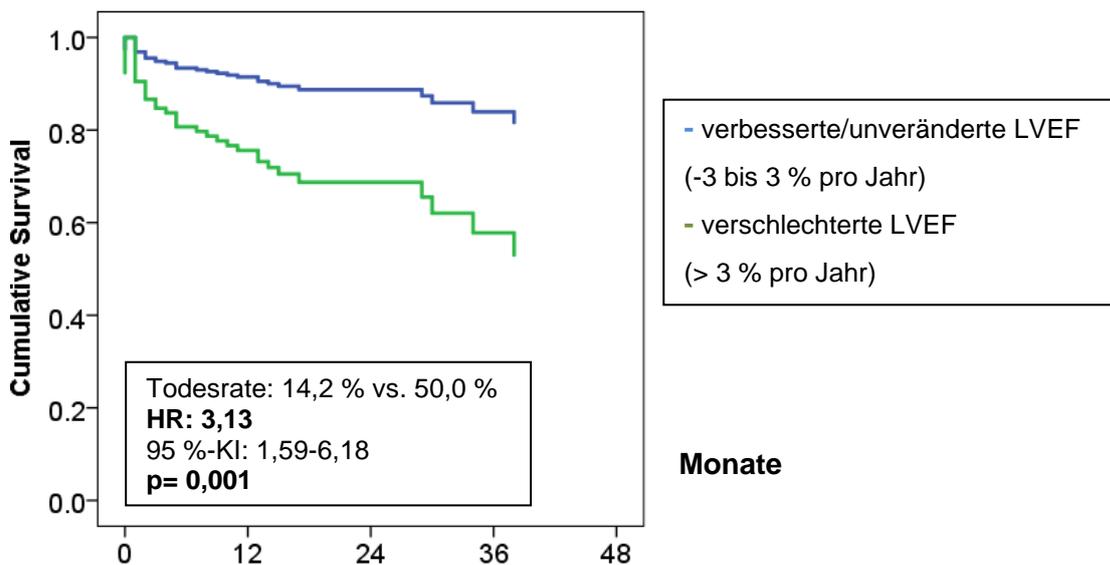


Abbildung 20. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und longitudinale Veränderungen der LVEF bei HFmrEF Patienten und ischämischer HF.

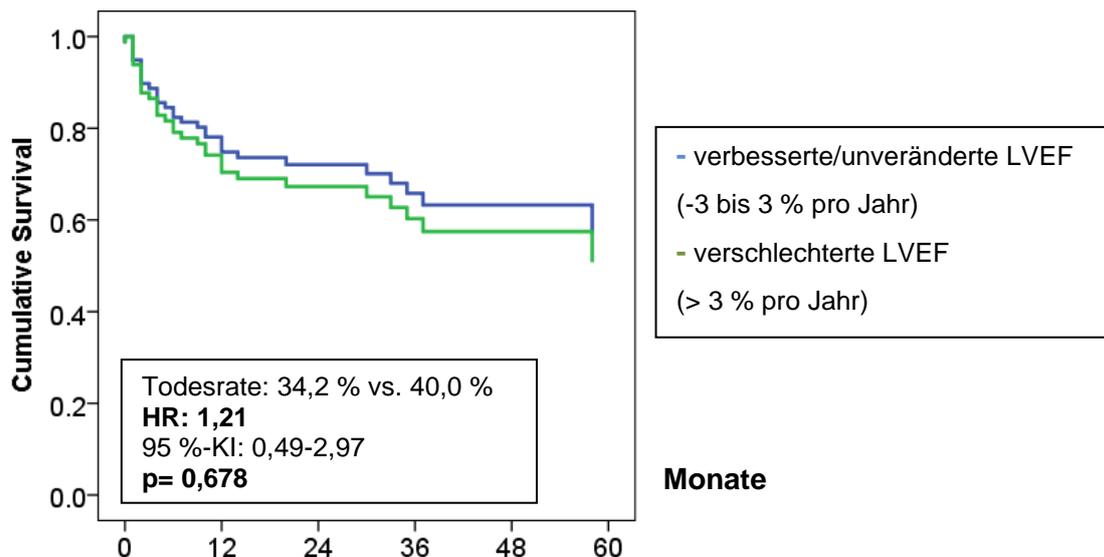


Abbildung 21. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und longitudinale Veränderungen der LVEF bei HFmrEF Patienten und nicht-ischämischer HF.

3.3.2 Überlebensfunktion und longitudinale Veränderung der LVEF der HFrEF Gruppe

Bei genauerer Betrachtung der HFrEF Gruppe und unter Anwendung des adjustierten Cox-Regressions-Modells verstarben Patienten mit ischämischer Genese häufiger als bei nicht-ischämischer Genese (s. Tab. 7 und Abb. 22).

Tabelle 7. Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität oder einer HTx bei Patienten mit HFrEF.

| | Event | Unadjustierte HR (95 %-KI) | p-Wert | Alter + Geschlecht adjustierte HR (95 %-KI) | p-Wert |
|---|---------------------|----------------------------|-------------------|---|------------------|
| Gesamt | 134/413 (32,4 %) | 1,56 (1,32–1,85) | < 0,001 | | |
| Frauen | 37/97 (38,1 %) | Referenz | | | |
| Männer | 97/316 (30,7 %) | 1,36 (0,93–1,99) | 0,109 | | |
| nicht-ischämische HF | 40/177 (22,6 %) | Referenz | | Referenz | |
| Ischämische HF | 94/236 (39,8 %) | 1,91 (1,32–2,77) | 0,001 | 1,71 (1,17–2,49) | 0,005 |
| Longitudinale Veränderung der LVEF | | | | | |
| Verbesserte LVEF | 58/217 (26,7 %) | Referenz | | Referenz | |
| Unveränderte LVEF | 51/153 (33,3 %) | 1,48 (1,01–2,16) | 0,044 | 1,54 (1,05–2,25) | 0,028 |
| Verschlechterte LVEF | 25/43 (58,1 %) | 2,75 (1,72–4,41) | <0,001 | 2,46 (1,53–3,96) | <0,001 |
| Baseline LVEF | - | 0,98 (0,96–1,008) | 0,199 | | |

Verschlechterte LVEF = absolute Abnahme der LVEF > 3 % pro Jahr; unveränderte LVEF = absolute Veränderung der LVEF -3 bis 3 % pro Jahr; verbesserte LVEF = absoluter Anstieg der LVEF > 3 % pro Jahr.

Außerdem hatten Patienten mit über die Zeit verschlechterter LVEF ein fast 2,5-fach erhöhtes Risiko zu versterben als diejenigen Patienten mit verbesserter LVEF (adjustierte HR 2,46 mit 95 %-KI: 1,53–3,96; $p < 0,001$) (s. Abb. 23 und Tab. 7). Bei Patienten mit unveränderter LVEF war das Risiko knapp 1,5-fach erhöht (adjustierte HR 1,54 mit 95 %-KI: 1,05–2,25; $p = 0,028$).

Der definierte Endpunkt Tod oder HTx trat bei 26,7 % ($n = 58$ von 217) der HFrEF Patienten mit verbesserter LVEF, 33,3 % ($n = 51$ von 153) mit unveränderter LVEF und 58,1 % ($n = 25$ von 43) der Patienten mit verschlechterter LVEF ein (s. Tab. 7).

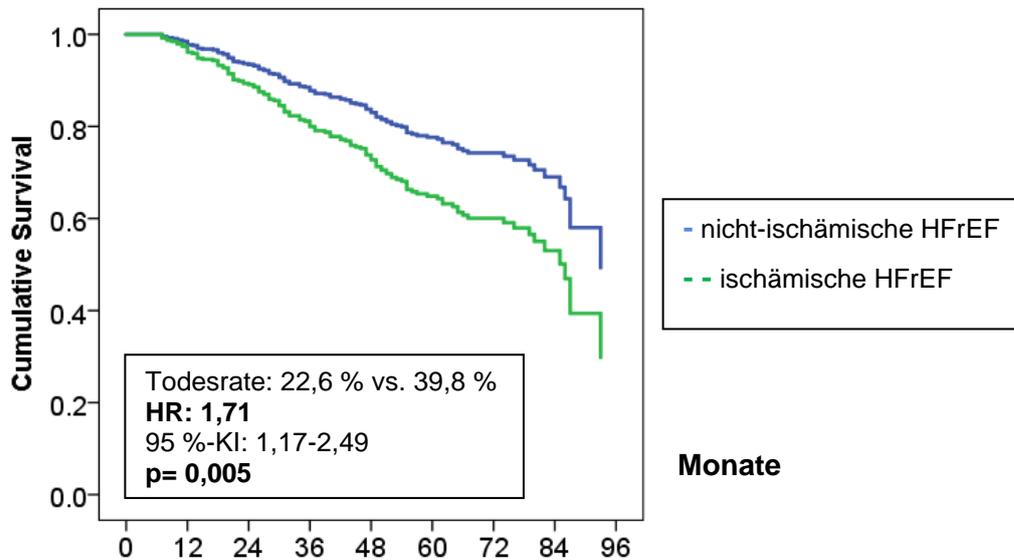


Abbildung 22. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion bei Patienten mit ischämischer vs. nicht-ischämischer HFrEF.

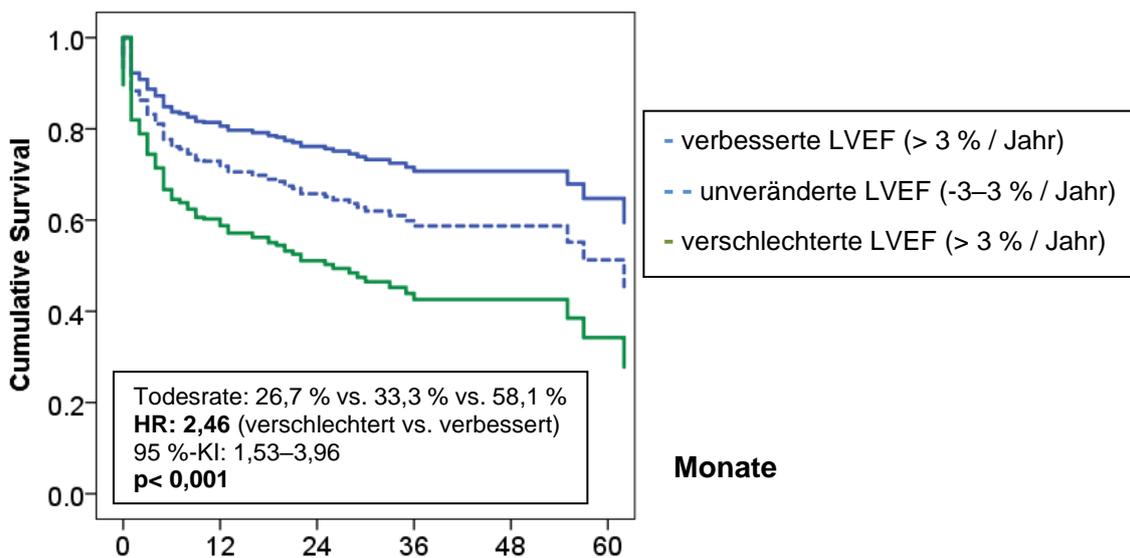


Abbildung 23. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und longitudinale Veränderungen der LVEF bei HFrEF Patienten.

Bei einer über die Zeit verschlechterten LVEF in der HFrEF Gruppe hatten sowohl die Patienten ischämischer (adjustierte HR 2,11 mit 95 %-KI: 1,27–3,51; $p=0,004$) als auch nicht-ischämischer Ätiologie (adjustierte HR 2,42 mit 95 %-KI: 0,96–6,11; $p=0,061$) ein schlechteres Outcome, verglichen mit einer über die Zeit verbesserten oder gleich gebliebenen LV-Funktion (s. Tab. 6, Abb. 24 und 25). Signifikant war dies allerdings nur in der Gruppe mit ischämischer Ätiologie. Eine über die Zeit verschlechterte LVEF bei HFrEF Patienten ($n=43$ von 413, 10,4 %) ging häufiger mit einer ischämischen - ($n=28$ von 43, 65,1 %) als mit einer nicht-ischämischen Genese ($n=15$ von 43, 34,9 %) einher.

67,9 % der Patienten (n= 19 von 28) mit verschlechterter LVEF und ischämischer Genese der HFrEF verstarben. Im Vergleich dazu waren es 36,1 % (n= 75 von 208) bei Patienten mit verbesserter oder unveränderter LVEF (p= 0,001). Ebenso verstarben prozentual mehr Patienten mit ischämischer HFrEF als mit nicht-ischämischer HFrEF (39,8 % vs. 22,6 %) (s. Tab. 7).

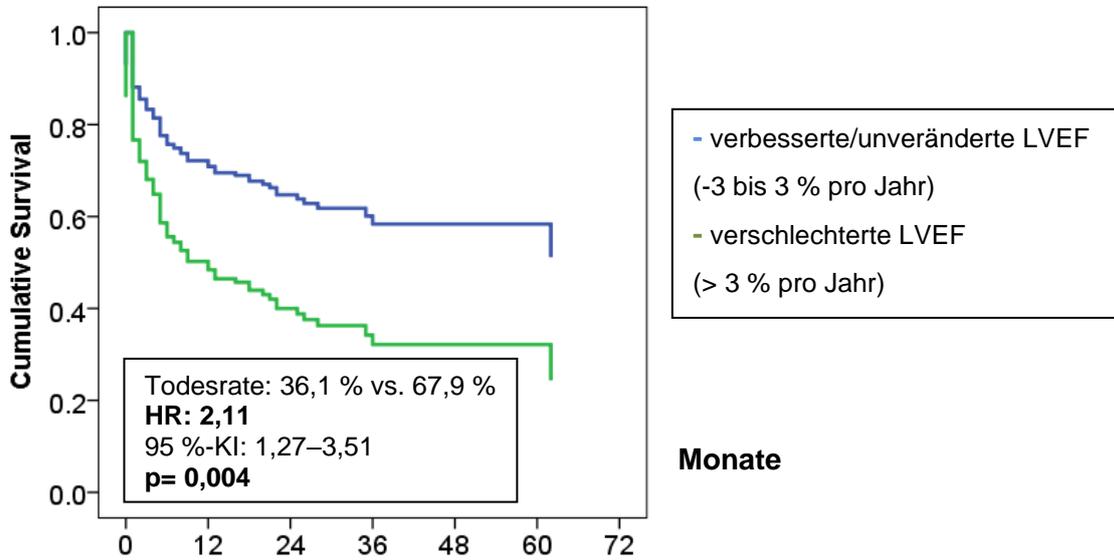


Abbildung 24. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und longitudinale Veränderungen der LVEF bei HFrEF Patienten und ischämischer HF.

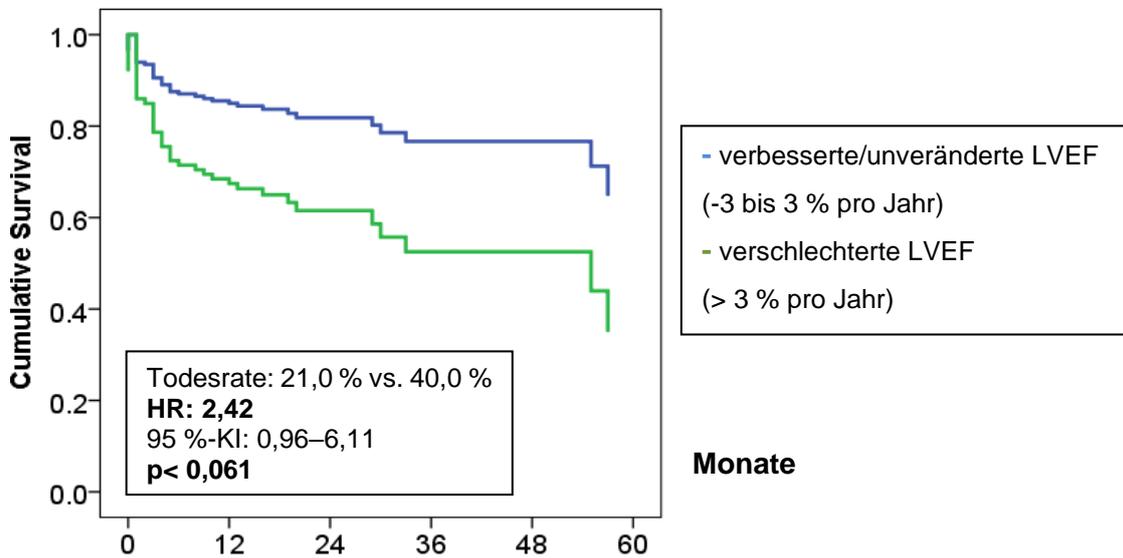


Abbildung 25. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und longitudinale Veränderungen der LVEF bei HFrEF Patienten und nicht-ischämischer HF.

3.4 MAPSE

3.4.1 MAPSE in der HFmrEF Gruppe

Wie in Tabelle 8 und 9 mit den Cox-Regressionsanalysen und in Abbildung 26 bis 28 mit den Überlebenskurven nach Kaplan-Meier zusammengefasst, hat die Baseline septale MAPSE einen signifikanten Einfluss auf das Mortalitätsrisiko von HFmrEF Patienten.

Patienten mit HFmrEF und einer echokardiographisch gemessenen septalen MAPSE ≤ 6 mm hatten ein 2,3-fach erhöhtes Risiko zu versterben als bei einem septalen Wert > 6 mm (adjustierte HR 2,34 mit 95 %-KI: 1,42–3,87; $p= 0,001$). So verstarben 46,6 % ($n= 27$ von 58) mit eingeschränkter septaler MAPSE (≤ 6 mm). Bei erhaltener septaler MAPSE (> 6 mm) verstarben 20,1 % ($n= 38$ von 189) (s. Tab. 8 und Abb. 26).

Dieser signifikante Zusammenhang konnte auch in HFmrEF Patienten mit nicht-ischämischer Ätiologie gezeigt werden. Bei einer nicht-ischämischen Ätiologie mit eingeschränkter septaler MAPSE lag im Vergleich zu einer erhaltenen Funktion der MAPSE ein 2,7-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko vor (adjustierte HR 2,69 mit 95 %-KI: 1,32–5,52; $p= 0,007$) (s. Abb. 27 und Tab. 9). Insgesamt verstarben 35,2 % ($n= 31$ von 88) der HFmrEF Patienten mit nicht-ischämischer Genese. Darunter 25,8 % ($n= 16$ von 62) mit erhaltener septaler MAPSE vs. 57,7 % ($n= 15$ von 26) mit eingeschränkter septaler MAPSE ($p= 0,004$) (s. Tab. 9).

Insgesamt verstarben während der Studienlaufzeit 21,4 % ($n= 34$ von 159) der Patienten mit HFmrEF und ischämischer Genese, davon 17,3 % ($n= 22$ von 127) mit erhaltener Funktion der septalen MAPSE und 37,5 % ($n= 12$ von 32) mit eingeschränkter septaler MAPSE ($p= 0,013$). Nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht war dieser Zusammenhang zwischen eingeschränkter septaler MAPSE und schlechterem Outcome bei dieser Gruppe jedoch nicht mehr signifikant ($p= 0,099$) (s. Tab. 9 und Abb. 28).

Tabelle 8. Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität oder einer HTx bei Patienten mit HFmrEF und HFrEF.

| Baseline septale MAPSE | Event | Unadjustierte HR (95 %-KI) | p-Wert | Alter + Geschlecht adjustierte HR (95 %-KI) | p-Wert |
|------------------------|--------------------|----------------------------|-------------------|---|--------------|
| HFmrEF | | | | | |
| > 6 mm | 38/189 (20,1 %) | Referenz | | Referenz | |
| ≤ 6 mm | 27/58 (46,6 %) | 2,77 (1,69–4,55) | < 0,001 | 2,34 (1,42–3,87) | 0,001 |
| HFrEF | | | | | |
| > 6 mm | 58/213 (27,2 %) | Referenz | | Referenz | |
| ≤ 6 mm | 76/200 (38,0 %) | 1,68 (1,19–2,37) | 0,003 | 1,43 (1,01–2,03) | 0,046 |

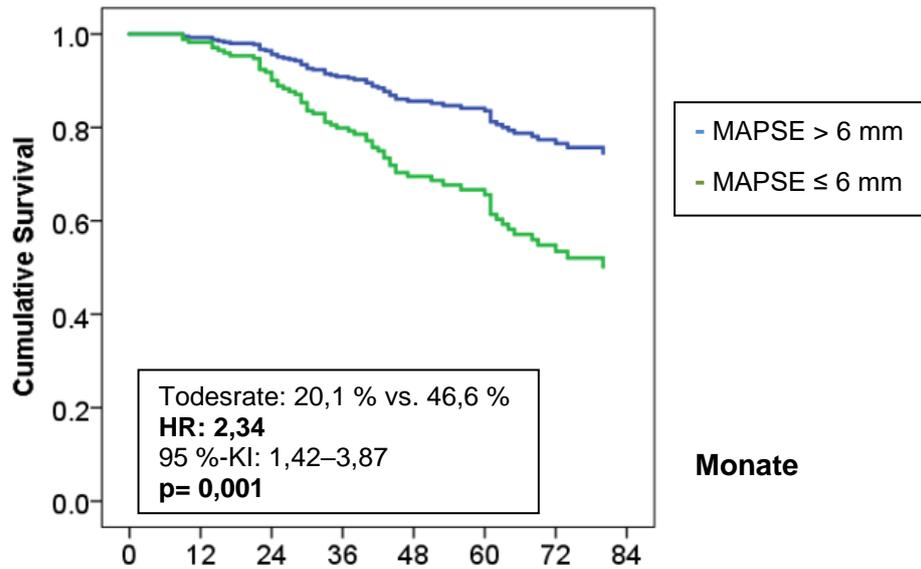


Abbildung 26. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und Baseline septale MAPSE bei HFmrEF Patienten.

Tabelle 9. Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität oder einer HTx in den Subgruppen basierend auf der Baseline septalen MAPSE und der HF-Ätiologie.

| Baseline septale MAPSE ≤ 6 mm vs. > 6 mm | Gesamtmortalität oder HTx | | | p-Wert | Alter + Geschlecht adj. HR (95 % KI) | |
|--|---------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------|
| | Gesamt | Baseline septale MAPSE > 6mm | Baseline septale MAPSE ≤ 6mm | | p-Wert | p-Wert |
| | 199/660 (30,2 %) | 96/402 (23,9 %) | 103/258 (39,9 %) | < 0,001 | | |
| HFmrEF + ischämische HF | 34/159 (21,4 %) | 22/217 (17,3 %) | 12/32 (37,5 %) | 0,013 | 1,82 (0,89–3,69) | 0,099 |
| HFmrEF + nicht-ischämische HF | 31/88 (35,2 %) | 16/62 (25,8 %) | 15/26 (57,7 %) | 0,004 | 2,69 (1,32–5,52) | 0,007 |
| HFrEF + ischämische HF | 94/236 (39,8 %) | 41/120 (34,2 %) | 53/116 (45,7 %) | 0,071 | 1,29 (0,85–1,97) | 0,233 |
| HFrEF + nicht-ischämische HF | 40/177 (22,6 %) | 17/93 (18,3 %) | 23/84 (27,4 %) | 0,148 | 1,70 (0,89–3,21) | 0,105 |

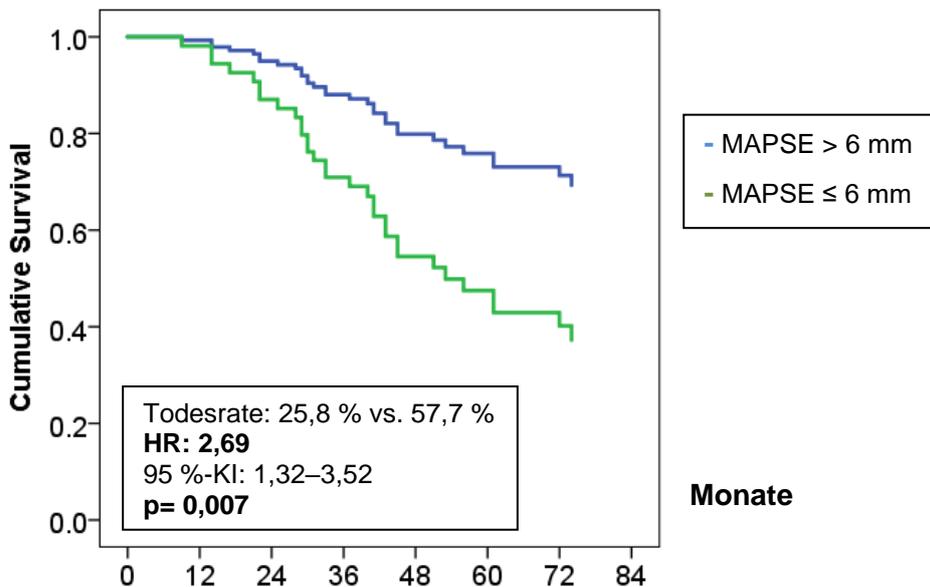


Abbildung 27. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und Baseline septale MAPSE bei HFmrEF Patienten und nicht-ischämischer HF.

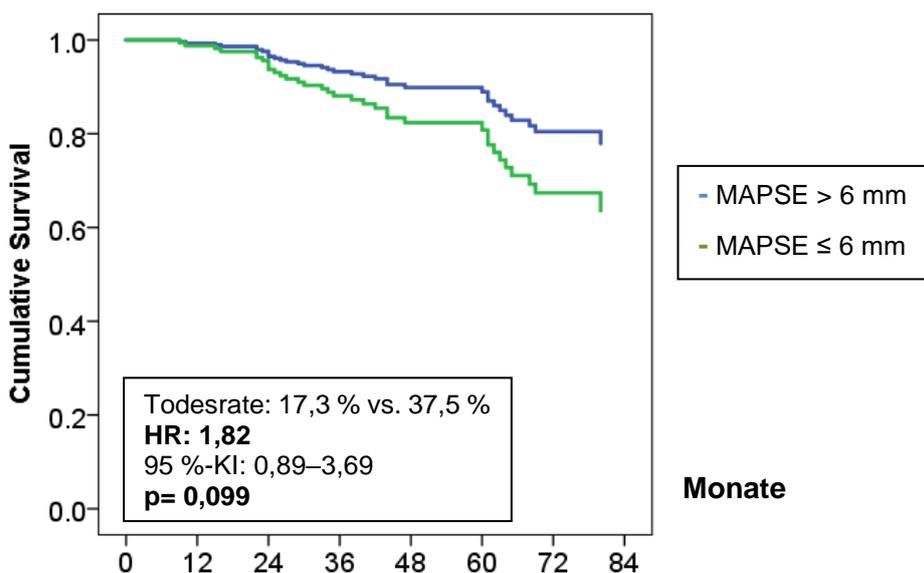


Abbildung 28. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und Baseline septale MAPSE bei HFmrEF Patienten und ischämischer HF.

3.4.2 MAPSE in der HFrEF Gruppe

Die Cox-Regressionsanalyse (s. Tab. 8) und Kaplan-Meier Kurve (s. Abb. 29) ließen auch bei der HFrEF Subgruppe ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko bei einer verminderten echokardiographisch gemessenen Baseline septalen MAPSE mit ≤ 6 mm im Vergleich zu Patienten mit einem Wert > 6 mm (adjustierte HR 1,43 mit 95 %-KI: 1,01–2,03; $p = 0,046$) erkennen. 38,0 % ($n = 76$ von 200) der Patienten mit einer

MAPSE \leq 6 mm vs. 27,2 % (n= 58 von 213) der Patienten mit einer MAPSE > 6 mm erreichten den definierten Studienendpunkt im Beobachtungszeitraum (Tod oder HTx).

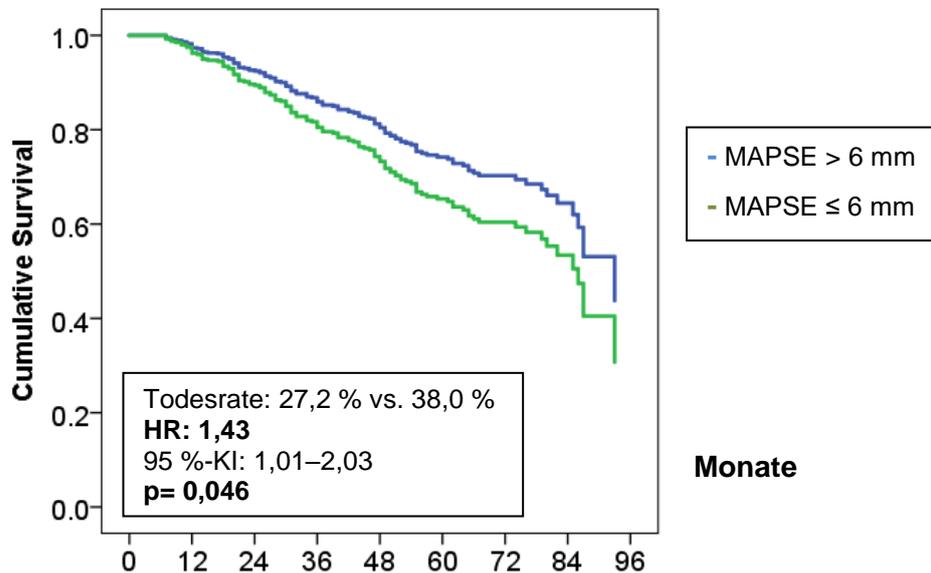


Abbildung 29. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und Baseline septale MAPSE bei HFrEF Patienten.

Nach Unterscheidung der Genese in ischämische (p= 0,233) (s. Abb. 30) und nicht-ischämische HF (p= 0,105) (s. Abb. 31) bestand jedoch kein signifikanter Zusammenhang mehr. Bei zugrundeliegender ischämischer HF verstarben oder erhielten eine HTx insgesamt 39,8 % (n= 94 von 236) der Patienten im Studienverlauf, darunter 34,2 % (n= 41 von 120) der Patienten mit erhaltener septaler MAPSE sowie 45,7 % (n= 53 von 116) der Patienten mit verminderter septaler MAPSE. Bei nicht-ischämischer Genese verstarben oder erhielten eine HTx insgesamt 22,6 % (n= 40 von 177) Patienten, hierunter 18,3 % (n= 17 von 93) mit einer septalen MAPSE > 6 mm und 27,4 % (n= 23 von 84) mit einer septalen MAPSE \leq 6 mm (s. Tab. 9).

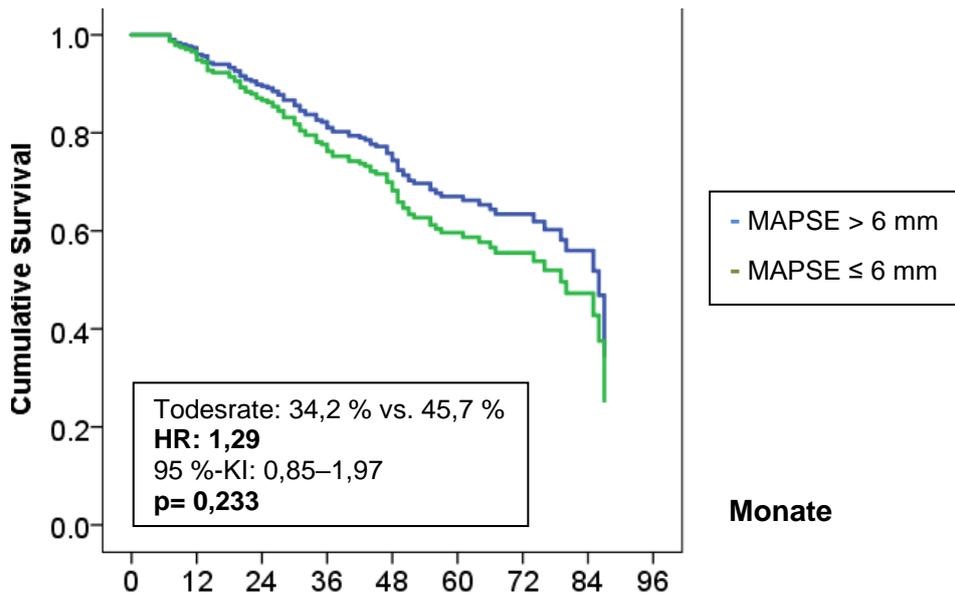


Abbildung 30. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und Baseline septale MAPSE bei HFrEF Patienten und ischämischer HF.

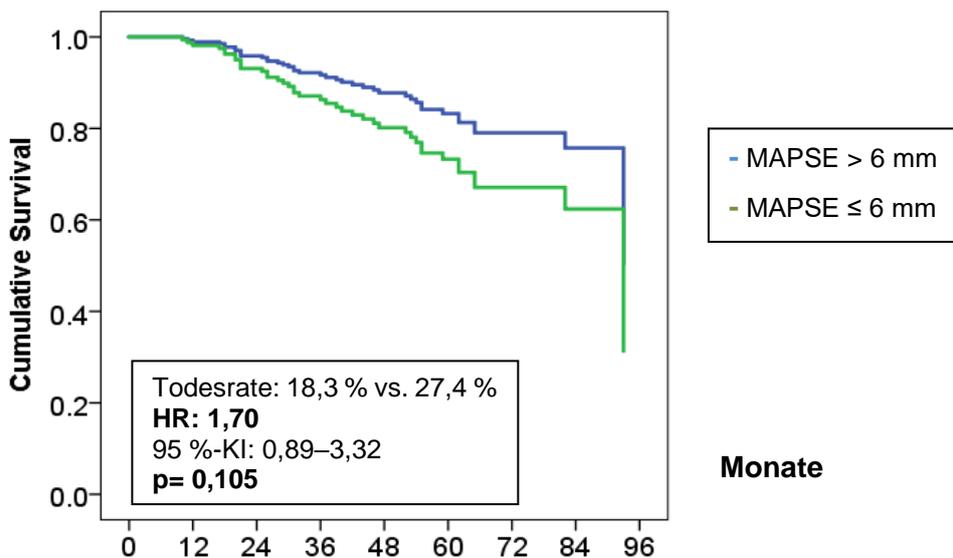


Abbildung 31. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und Baseline septale MAPSE bei HFrEF Patienten und nicht-ischämischer HF.

3.4.3 Vergleich Baseline septale und laterale MAPSE

Nicht nur die Baseline septale MAPSE kann zur Evaluation des Outcomes dienen, auch eine echokardiographisch ermittelte verminderte laterale MAPSE ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Tabelle 10 vergleicht die Vorhersagekraft beider Messparameter für die Subgruppen HFmrEF und HFrEF. Sowohl die septale MAPSE (HFmrEF: adjustierte HR 0,85 mit 95 %-KI: 0,76–0,95, $p= 0,003$; HFrEF: adjustierte HR 0,91 mit 95 %-KI: 0,84–0,99; $p= 0,021$) als auch die laterale MAPSE (HFmrEF: adjustierte HR

0,89 mit 95 %-KI: 0,81-0,98; $p=0,024$; HF_rEF: adjustierte HR 0,94 mit 95 %-KI: 0,88–1,00; $p=0,047$) sind signifikant geeignet zur Vorhersage der Gesamtmortalität oder einer HTx bei Herzinsuffizienzpatienten.

Tabelle 10. Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität oder einer HTx in den beiden Subgruppen basierend auf der Baseline septalen und lateralen MAPSE.

| Septale MAPSE und laterale MAPSE | Unadjustierte HR (95 %-KI) | p-Wert | Alter und Geschlecht adjustierte HR (95 %-KI) | p-Wert |
|----------------------------------|----------------------------|--------|---|--------------|
| HF_mrEF | | | | |
| Baseline septale MAPSE | 0,82 (0,74–0,90) | <0,001 | 0,85 (0,76–0,95) | 0,003 |
| Baseline laterale MAPSE | 0,88 (0,80–0,96) | 0,006 | 0,89 (0,81–0,98) | 0,024 |
| HF_rrEF | | | | |
| Baseline septale MAPSE | 0,88 (0,82–0,95) | 0,001 | 0,91 (0,84–0,99) | 0,021 |
| Baseline laterale MAPSE | 0,92 (0,87–0,98) | 0,016 | 0,94 (0,88–1,00) | 0,047 |

Die AUC der septalen MAPSE misst eine größere Fläche als die AUC der lateralen MAPSE bei HF_mrEF und HF_rrEF Patienten (HF_mrEF: 0,673 vs. 0,612; HF_rrEF: 0,581 vs. 0,567) (s. Abb. 32, s. Tab. 11 und 12). Damit bietet die septale MAPSE eine stärkere diagnostische Performance sowie Vorhersagekraft zur Gesamtmortalität und fungiert daher als Hauptparameter in dieser Arbeit.

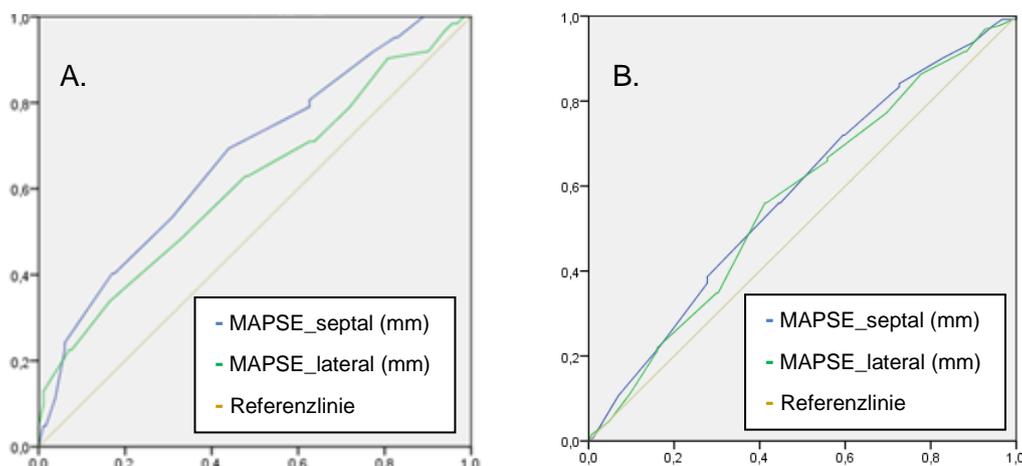


Abbildung 32. ROC-Analyse (engl. „Receiver Operating Characteristic“) mit AUC der septalen und lateralen MAPSE bei A.: HF_mrEF Patienten und B.: HF_rrEF Patienten. Y-Achse: Sensitivität, X-Achse: 1-Spezifität.

Tabelle 11. Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC/ AUC) zu Abbildung 32 A. Vorhersagekraft für die septale und laterale MAPSE bei HF_mrEF Patienten.

| Variablen | Area | Std. Error ^a | p-Wert | Asymptotisches 95 % Konfidenzintervall | |
|--------------------|--------------|-------------------------|--------|--|--------------|
| | | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| MAPSE_septal (mm) | 0,673 | 0,039 | 0,000 | 0,596 | 0,750 |
| MAPSE_lateral (mm) | 0,612 | 0,043 | 0,043 | 0,527 | 0,697 |

a: unter einer nicht-parametrischen Annahme.

b: Null Hypothese= 0,5

Tabelle 12. Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC/ AUC) zu Abbildung 32 B. Vorhersagekraft für die septale und laterale MAPSE bei HFrEF Patienten.

| Variablen | Area | Std. Error ^a | p-Wert | Asymptotisches 95 % Konfidenzintervall | |
|--------------------|--------------|-------------------------|--------|---|--------------|
| | | | | Untere Grenze | Obere Grenze |
| MAPSE_septal (mm) | 0,581 | 0,030 | 0,008 | 0,523 | 0,640 |
| MAPSE_lateral (mm) | 0,567 | 0,030 | 0,028 | 0,509 | 0,626 |

a: unter einer nicht-parametrischen Annahme.

b: Null Hypothese= 0,5

3.5 Klinisches Follow-Up und Outcome

Nach Durchführung der letzten echokardiographischen Untersuchung wurden alle eingeschlossenen Patienten für mindestens ein Jahr nachbeobachtet. Die mediane Follow-Up Zeit betrug dabei 16 (11–28) Monate.

Insgesamt verstarben 30,2 % (n= 199 von 660) der Patienten vor Abschluss der Nachbeobachtungszeit, davon 32,4 % (n= 134 von 413) der Patienten der HFrEF Gruppe. Unter den n= 134 Patienten verstarben n= 37 von 97 Frauen (38,1 %) und n= 97 von 316 Männer (30,7 %) (unadjustierte HR 1,36 mit 95 %-KI: 0,93-1,99; p= 0,109) (s. Tab. 7). Eine geringere Mortalität fand sich in der HFmrEF Gruppe, hier verstarben n= 65 von 247 Patienten (26,3 %, p= 0,097). Darunter n= 16 von 55 Frauen (29,1 %) und n= 49 von 192 Männer (25,5 %) (unadjustierte HR 1,08 mit 95 %-KI: 0,61-1,90; p= 0,796) (s. Tab. 5).

Von n= 199 Verstorbenen erhielten insgesamt vier Patienten eine Herztransplantation (0,6 %), darunter zwei in der HFmrEF Gruppe und zwei in der HFrEF Gruppe (s. Tab 1 und 2).

4. Diskussion

4.1 Gesamtkollektiv – Vergleich HFmrEF und HFrEF

Den Untersuchungen zugrunde lag ein relativ ähnliches Patientenkollektiv in den beiden Subgruppen mit vergleichbarem Alter, BMI und vergleichbarer Geschlechtsverteilung. Ähnlichkeiten fanden sich außerdem im Risikoprofil wie Übergewicht, Bluthochdruck, Rauchverhalten und Dyslipidämien sowie den begleitenden Komorbiditäten wie Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Anämie, TIA/ Schlaganfall, periphere Gefäßerkrankungen und Lungenerkrankungen, welche ursächlich zur Entstehung einer Herzinsuffizienz beisteuern können.

Die ähnlichen Charakteristika der beiden Subgruppen sprechen für eine vergleichbare Pathogenese der Herzinsuffizienz und ermöglichen eine gute Gegenüberstellung und eine weitere Untersuchung der eingeschlossenen Studienpatienten. Der Einfluss oben genannter Risikofaktoren auf mögliche Veränderungen der Ejektionsfraktion über die Zeit und das Gesamtüberleben der Patienten wurde allerdings in dieser Studie nicht näher untersucht.

Noch sind HFmrEF Patienten eine eher neu definierte Gruppe, welche in vorherigen Studien oftmals nicht als eigenständig bewertet, sondern der HFrEF Gruppe zugeschrieben oder außen vorgelassen wurde. Klare medikamentöse Therapieprinzipien wie für HFrEF Patienten fehlen (McDonagh *et al.*, 2021). Laut den Autoren der Nationalen Versorgungsleitlinien von 2019 soll sich dafür an den Therapieoptionen der HFrEF Gruppe orientiert werden (Bundesärztekammer (BÄK), kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019).

In der HFrEF Gruppe ließen sich zum Zeitpunkt der Erhebung im Vergleich zur HFmrEF Gruppe die Patienten signifikant häufiger einem NYHA-Stadium III–IV zuordnen.

Einer Herzinsuffizienz liegen unter anderem strukturelle Veränderung des Herzens oder Myokardschäden zugrunde. Je ausgeprägter der Schaden, desto stärker reduziert sich die Kontraktionsfähigkeit und damit die Auswurfleistung des linken Ventrikels, definitionsgemäß eine HF mit reduzierter Auswurfleistung (Gerd Herold, 2017).

Bei bereits stark reduzierter LVEF, mangelnder Kompensationsfähigkeit oder reduziertem Ansprechen auf die Herzinsuffizienzmedikation aufgrund z. B. einer langen Krankheitsdauer oder rezidivierenden Ischämien, ist daher möglicherweise schneller ein höheres NYHA-Stadium mit ausgeprägter Symptomatik erreicht als bei Patienten mit nur

mittelgradig reduzierter LVEF. Interessant wäre daher auch eine weitere Untersuchung bezüglich Veränderungen des NYHA-Stadiums von Studieneinschluss bis zum Studienende.

In unserer Studienpopulation ließ sich häufiger eine ischämische Genese der HF bei HFmrEF Patienten im Vergleich zu HFrfEF Patienten nachweisen (KHK 64,4 % vs. 57,1 %, $p=0,067$). Signifikant häufiger kam es in der HFmrEF Gruppe zu Myokardinfarkten im Vergleich zur HFrfEF Gruppe, passend zur Pathogenese der KHK.

Die stetige Weiterentwicklung der kardiologischen Akutdiagnostik und der Erstversorgung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt sowie der anschließenden Therapieoptionen ermöglicht durch z. B. schnelle Revaskularisation mittels perkutaner koronarer Intervention (engl. „Percutaneous Coronary Intervention“, PCI) den dauerhaften Myokardschaden und eine damit einhergehende progrediente Verschlechterung der LVEF so gering wie möglich zu halten und die Myokardfunktion soweit möglich wieder herzustellen (Windecker *et al.*, 2014). Bei adäquater und frühzeitiger Therapie können Umbauprozesse unterbrochen und ein weiteres Absinken der LVEF verhindert bzw. diese sogar verbessert werden (Zhang *et al.*, 2021). Zouh *et al.* beschreiben die HFmrEF Gruppe als transitorisches Stadium zwischen HFrfEF und HFpEF mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung der vorherigen LVEF (2021).

Eine chronische Nierenerkrankung und eine niedrigere eGFR fanden sich signifikant häufiger bei HFrfEF Patienten. Generell sind chronische Nierenerkrankungen relevante Komorbiditäten bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Die aktuelle Nierenfunktion ist nicht nur maßgeblich für die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie und deren Wirksamkeit, sondern zeigt auch grundlegenden Einfluss auf die Prognose von Herzinsuffizienzpatienten und das Mortalitätsrisiko. Beide Erkrankungsbilder zeigen einen chronisch progredienten Verlauf und beeinflussen sich gegenseitig in ihrer Physiologie sowie Pathophysiologie (Bundesärztekammer (BÄK), kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019). Daraus lässt sich schließen, dass Patienten mit schlechter kardialer Funktion auch eine zunehmende Nierenfunktionseinschränkung aufweisen und ein enges interdisziplinäres Miteinander in der Therapie der Herzinsuffizienz eine zentrale Bedeutung hat.

Die Echokardiographie dient als grundlegende Untersuchung beim klinischen Verdacht auf eine HF zur weiteren Planung von Diagnostik und Therapie sowie zur Durchführung von Verlaufskontrollen. Echokardiographisch zeigten sich die Ventrikel der

HFrEF Patienten im Vergleich zu HFmrEF Patienten signifikant vergrößert und hypertrophiert mit eingeschränkter longitudinaler Funktion und Ejektionsfraktion. Ursache ist die systolische globale Dysfunktion mit reduziertem systolischem Auswurf. Folglich verbleibt bei reduzierter LVEF ein größeres endsystolisches Restvolumen im Ventrikel mit erhöhter myokardialer Wandspannung. Über die Zeit kommt es zu Umbauprozessen und einem kardialen Remodeling mit unter anderem Ausbildung einer kardialen Hypertrophie sowie einer Dilatation. Langfristig verursacht dieser Kompensationsmechanismus allerdings eine zunehmende Einschränkung der Herzfunktion sowie das Auftreten weiterer Komplikationen. Pathophysiologisch lässt sich damit die geringere Ventrikeldilatation in der HFmrEF Gruppe erklären und bestätigt die Dringlichkeit einer geeigneten medikamentösen Therapie für HFmrEF Patienten, welche Einfluss auf das kardiale Remodeling nimmt (Gerd Herold, 2017).

Die Gesamtmortalität der HFmrEF Patienten unterschied sich nicht signifikant von der Mortalität der HFrEF Patienten (26,2 % vs. 32,4 %, $p=0,097$).

4.2 Einfluss der LVEF auf das Langzeitüberleben

Die wiederholten Messungen der LVEF dienen der Verlaufsbeobachtung und Einschätzung des Outcomes der Herzinsuffizienzpatienten.

Im Durchschnitt kam es in dieser Studienpopulation zu einem medianen Anstieg der LVEF zwischen Baseline und Follow-Up echokardiographischer Messung von 8,0 % bei HFrEF Patienten und von 2,0 % bei HFmrEF Patienten. In der Gesamtgruppe HFrEF haben sich über die Zeit deutlich mehr Patienten (52,5 %) in ihrer LVEF verbessert als Patienten der HFmrEF Gruppe (29,1 %). Dort blieb beim überwiegenden Anteil der Patienten die LVEF unverändert. So konnten also drei weitere Subgruppen gebildet werden – Patienten mit verschlechterter LVEF (absolute Verminderung der LVEF > 3 % pro Jahr), unveränderter LVEF (absolute Veränderung der LVEF von -3 %– 3 % pro Jahr) oder verbesserter LVEF (absoluter Anstieg der LVEF > 3 % pro Jahr).

Eine der Hauptuntersuchungen dieser Arbeit war es, den Einfluss von Veränderungen der LVEF über eine definierte Zeit bei Patienten mit HFmrEF und HFrEF zu untersuchen. Insgesamt zeigte eine über die Zeit verbesserte LVEF eine deutlich reduzierte Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität bei HFmrEF Patienten sowie auch bei HFrEF Patienten. Bei der HFmrEF Gruppe des Kollektivs blieb die LVEF über die Zeit jedoch in der überwiegenden Anzahl der Patienten unverändert.

Bisher besteht keine Einheitlichkeit bezüglich der Definition einer verbesserten LVEF über die Zeit. Bisherige Definitionen beschreiben eine Verbesserung mit einem

LVEF-Anstieg von $> 10\%$ oder einem Anstieg auf eine LVEF von $> 40\%$ oder $> 50\%$ im Sinne eines Klassenwechsels von HFrEF zu HFmrEF oder HFpEF (Gulati and Udelson, 2018). Die Fachgesellschaften „Heart Failure Association“ der ESC, „Heart Failure Society of America“ (HFSA) und „Japanese Heart Failure Society“ (JHFS) einigten sich 2020 auf eine Empfehlung zur Unterscheidung einer weiteren Gruppe, der HF mit verbesserter EF (engl. „HF with improved EF“, HFimpfEF), bei welcher sich die Baseline LVEF mit $\leq 40\%$ um $\geq 10\%$ verbesserte und anschließend bei einer erneuten Messung die LVEF bei $>40\%$ lag (Bozkurt *et al.*, 2021).

Mit den Studienergebnissen konnte außerdem, wie bereits durch einige weitere Studien zuvor, der Zusammenhang zwischen einer HF mit nicht-ischämischer Genese und einer über die Zeit verbesserten LVEF dargelegt werden. Eine ischämische Genese gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Gesamtmortalität.

In der HFrEF Gruppe war eine verbesserte oder unveränderte LVEF mit einem verbesserten Überleben bei HFrEF mit ischämischer, wie auch bei nicht-ischämischer Genese assoziiert. Eine Verschlechterung der LVEF über die Zeit in der HFrEF Gruppe ($n= 43$ von 413 , $10,4\%$) ging häufiger mit einer ischämischen Genese einher ($n= 28$ von 43 , $65,1\%$) als mit einer nicht-ischämischen Genese ($n= 15$ von 43 , $34,9\%$). Ebenso verstarben prozentual mehr Patienten mit ischämischer HFrEF als nicht-ischämischer HFrEF ($39,8\%$ vs. $22,6\%$). HFrEF Patienten mit ischämischer HF und gleichzeitig verschlechterter LVEF über die Zeit wiesen ein 2-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko auf als bei Patienten mit unveränderter oder verbesserter LVEF.

Im Rahmen einer Ischämie kommt es im Gewebe zu Nekrosen und Zelluntergang mit anschließendem Funktionsverlust und einem kardialen Remodeling (Gerd Herold, 2017). Eine reduzierte LVEF kann sich mit der Zeit, insbesondere nach wiederkehrenden Ischämien, zunehmend verschlechtern und damit einhergehend das Outcome der Patienten (Vedin *et al.*, 2017). Daher sind der Beginn und die Fortführung einer entsprechenden medikamentösen HF Therapie von hoher Relevanz, um eine Verbesserung der LVEF zu gewährleisten und ein sogenanntes positives „reverse remodeling“ zu ermöglichen (Wilcox *et al.*, 2012).

In ihrer randomisierten Studie von Patienten mit Kardiomyopathie und verbesserter LVEF konnten Halliday *et al.* zeigen, dass das Absetzen der medikamentösen Therapie über die Zeit zu einer erneuten Verschlechterung der LV-Funktion und kardialer Symptome führte. Daher erging die Empfehlung, auch bei einer Verbesserung der LVEF die medikamentöse HF-Therapie fortzuführen (2019).

Ein Experten-Gremium empfahl ebenso für HF-Patienten mit erholter LVEF (engl. „Heart Failure with recovered Ejection Fraction“, HFrecEF) die entsprechende medikamentöse Therapie beizubehalten (Wilcox *et al.*, 2020).

Der Vergleich von ischämischer vs. nicht-ischämischer HFmrEF zeigte dagegen ein verbessertes Überleben bei ischämischer Genese der HF, insbesondere bei über die Zeit verbesserter oder unveränderter LVEF. Vorherige Studien beschrieben dagegen vor allem eine erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten mit ischämischer HFmrEF wie auch HFrEF (Vedin *et al.*, 2017). Die Ergebnisse dieser Studie könnten darauf zurückzuführen sein, dass bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter EF die Pumpfunktion weniger stark eingeschränkt ist und das kardiale Remodeling im Vergleich zu HFrEF Patienten möglicherweise geringgradiger ausgeprägt ist, sodass eine geringere Mortalität zu erwarten wäre. Eine andere Möglichkeit wäre, dass HFrEF Patienten mit ischämischer Genese und initial schlechterer Prognose, die sich über die Zeit in ihrer LVEF verbesserten und dadurch der HFmrEF Gruppe zuzuordnen sind, anschließend ein verbessertes Überleben aufweisen.

Eine adäquat und rechtzeitig eingeleitete Therapie, wie unter anderem eine zeitnahe (komplette) Revaskularisation bei ischämischen Ereignissen, kann zu einer Verbesserung der LVEF und im Verlauf auch zu einer Verbesserung des Überlebens führen (Vedin *et al.*, 2017).

Eine komplette Revaskularisation durch z. B. ein Koronararterien-Bypass-Transplantat (engl. „Coronary Artery Bypass Graft“, CABG) oder eine PCI sorgt für eine Reduktion der myokardialen Ischämie und folglich der Langzeitmortalität sowie des Auftretens erneuter ischämischer Ereignisse. Die Autoren schlussfolgern, dass eine inkomplette Revaskularisation Folge einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung mit höherem Grad der Ischämie sein kann, welche insgesamt schlechter auf eine Revaskularisationstherapie ansprechen würde (Garcia *et al.*, 2013).

4.3 Einfluss der MAPSE auf das Langzeitüberleben

Ein weiterer Schwerpunkt der Studie war die Untersuchung und Wertung der MAPSE in HFmrEF und HFrEF Patienten, welche den Grad der longitudinalen Funktion widerspiegelt. In beiden Gruppen ging eine verminderte septale MAPSE mit einer signifikant erhöhten Gesamtmortalität einher. Insbesondere HFmrEF Patienten mit nicht-ischämischer HF hatten ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko. Dies zeigte sich kongruent mit den Ergebnissen der HFmrEF Patienten mit über die Zeit reduzierter LVEF gemessen nach Simpson, entsprechend einer ebenfalls reduzierten zirkulären Kontraktion.

Daraus lässt sich schließen, dass die gemessene MAPSE als schnell und einfach zu bestimmender echokardiographischer Wert helfen kann, die Langzeitprognose von HF-Patienten zu bestimmen. Bedeutsam ist zudem die Unterscheidung zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Genese der HF. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine niedrigere Baseline MAPSE und eine über die Zeit verschlechterte LVEF als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Gesamtmortalität in HF-Patienten mit ischämischer HF sowie in HFmrEF Patienten mit nicht-ischämischer HF dienen.

Die untersuchten Marker können demnach helfen, HF-Patienten zu identifizieren, welche voraussichtlich eine verbesserte Prognose haben werden und solche, die womöglich von einer Therapieoptimierung profitieren würden.

4.4 Einordnung in die Literatur

4.4.1 Baseline Charakteristika

Seit 2016 haben die Leitlinien der ESC offiziell den bereits lange geforderten Begriff HFmrEF zur weiteren Einteilung und Unterscheidung der Herzinsuffizienzgruppen neu eingeführt (Ponikowski *et al.*, 2016).

Die in dieser Studienpopulation beschriebenen Ähnlichkeiten der Baseline Charakteristika, des kardialen Risikoprofils und der echokardiographischen Parameter wie LVEDD zwischen der HFmrEF und HFrEF Gruppe ließen sich ebenso in vielen weiteren Studien darstellen (Chioncel *et al.*, 2017; Savarese *et al.*, 2021; McDonagh *et al.*, 2021). Die Patienten zeigten unter anderem ein durchschnittlich jüngeres Alter, waren häufiger Männer und hatten im Vergleich zur HFpEF Gruppe häufiger eine KHK (Chioncel *et al.*, 2017; McDonagh *et al.*, 2021).

Bei Patienten mit HFrEF ist bereits seit langem die ischämische Genese der HF als zugrundeliegende Hauptursache der Erkrankung bekannt (Balmforth *et al.*, 2019; Gheorghiade *et al.*, 2006). Nauta *et al.* sowie Chioncel *et al.* beschrieben bei HFmrEF und HFrEF Patienten eine Ähnlichkeit in Bezug auf die ischämische Genese im Vergleich zur HFpEF Gruppe (2017; 2017). Ebenso konnte im schwedischen Register für Herzinsuffizienz mit knapp 43.000 Patienten ein niedrigeres Auftreten einer IHD in der HFpEF Gruppe im Vergleich zu HFrEF und HFmrEF (52 % vs. 60 % und 61 %) gezeigt werden (Vedin *et al.*, 2017). Die Ein-Jahres Mortalitätsrate des „ESC Heart Failure Long-Term Registers“ von 2017 ergab, ähnlich der Ergebnisse dieser Studie, keine signifikanten Unterschiede zwischen HFrEF und HFmrEF Patienten bei signifikant niedrigerer Gesamtmortalität der HFpEF Gruppe (Chioncel *et al.*, 2017).

4.4.2 Linksventrikuläre Funktion

Weitere Arbeiten, die sich mit Veränderungen der LVEF über die Zeit vor allem bei Patienten mit HFrEF beschäftigten, veröffentlichten sehr unterschiedliche Ergebnisse. Eine Verbesserung der LVEF ließ sich bei Florea et al. bei 9 % der Studienpopulation mit einer Baseline EF von < 35 % und einem Anstieg auf > 40 % nach 12 Monaten nachweisen (2016). Laut Lupón et al. verbesserten sich ca. 21 % der Studienpopulation mit HFrEF und einer Baseline LVEF < 40 % nach 12 Monaten auf 40 %–50 % (2017). Fast 50 % der Population des CHAMP-HF Registers von 2020 mit einer Baseline LVEF ≤ 40 % zeigten einen Anstieg der LVEF von > 5 % (Devore et al., 2020). In der IMPROVE HF-Studie von 2012 wiesen 28,6 % der Patienten einen durchschnittlichen Anstieg der LVEF um 6,5 % nach 24 Monaten auf, eingeschlossen waren Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % (Wilcox et al., 2012). Tsuji et al. konnten bei HFrEF Patienten mit einem Wechsel in die HFmrEF Gruppe über die Zeit eine verbesserte Prognose nachweisen im Vergleich zu einer unveränderten LVEF über die Zeit (2017).

Laut Wilcox et al. besteht ein unabhängiger Zusammenhang zwischen einem Anstieg der LVEF > 10 % über die Zeit und einer nicht-ischämischen HF-Ätiologie, einer niedrigeren Baseline LVEF sowie fehlender Myokardinfarkte in der Anamnese (2012). Devore et al. konnten diese Ergebnisse ebenfalls in ihrer Studie darstellen (2020).

Eine nicht-ischämische Genese einer HF wurde bereits vielfach in vorherigen Studien als Faktor für eine Verbesserung der LVEF über die Zeit in HF-Patienten herausgearbeitet (Florea et al., 2016; Metra et al., 2003; Wilcox et al., 2012), während eine ischämische Genese oftmals mit einer Abnahme der LVEF einherging (Tsuji et al., 2017).

4.4.3 MAPSE

Bereits 1997 beschrieben Willenheimer et al. das erhöhte Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter MAPSE. Außerdem sei die Bestimmung der longitudinalen Funktion mittels MAPSE eine einfachere Methode und als möglicher Ersatz der regulär bestimmten LVEF zur Einschätzung der Prognose von Herzinsuffizienzpatienten zu sehen (1997). Die Messung ist insbesondere bei eingeschränkter Bildqualität gut möglich zur Beurteilung der longitudinalen Funktion und scheint bereits frühzeitig Auffälligkeiten der myokardialen Funktion abzubilden (Hu et al., 2013). Matos et al. konnten ebenfalls zeigen, dass die gemessene MAPSE als Vorhersagevariable der LVEF von Patienten dienen kann (2012).

4.5 Klinische Bedeutung und Konsequenzen als Ausblick für die Zukunft

Eine verschlechterte LVEF über die Zeit und eine erniedrigte Baseline MAPSE sind mit einem erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko bei Patienten mit HFmrEF wie auch mit HFrEF verbunden. Ebenso fungieren eine verschlechterte LVEF über die Zeit und eine verminderte Baseline MAPSE als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Gesamtmortalität bei HF-Patienten mit ischämischer Genese wie auch bei HFmrEF Patienten mit nicht-ischämischer Genese.

Die in der Arbeit erhobenen Daten dienen unter anderem der weiteren Charakterisierung der HFmrEF Gruppe. Zentrale Bedeutung hat weiterhin die echokardiographische Diagnostik zur Beurteilung und Durchführung von Verlaufskontrollen der LVEF. Eine präzise Messung der LVEF sollte erfolgen, um die Patienten der entsprechenden Subgruppe zuordnen zu können.

Auch die Bestimmung der MAPSE sollte als schnell erhobener Parameter, insbesondere bei Patienten mit mangelnder Bildqualität, bei denen eine Bestimmung der LVEF oft erschwert ist, Teil der Standarddiagnostik sein. Diese Messungen sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt und mit vorherigen Aufzeichnungen verglichen werden, um gegebenenfalls die Therapie entsprechend anzupassen.

Relevant für die Gruppierung von HF-Patienten und ihrer weiteren Therapie sollte ebenfalls die Unterscheidung in eine ischämische oder nicht-ischämische Genese der HF sein sowie die Unterteilung in verbesserte, unveränderte oder verschlechterte LVEF über die Zeit. Dies kann als weitere Einschätzungshilfe dienen bezüglich des Schweregrades der HF oder bei Verdacht auf eine Progredienz der Erkrankung mit folglich schlechterer Prognose.

Der Therapie von Patienten mit HFrEF liegen bereits eine große Vielzahl von Studien mit Nachweis prognoseverbessernder Medikamente zugrunde. Randomisierte prospektive Studien sollten daher auch für die Subgruppe HFmrEF angestrebt werden, um eine optimale Therapie auf fundierter Datenlage zu gewährleisten und eine progrediente Verschlechterung der LVEF zu verhindern bzw. zu verlangsamen. Einige Studien wie von Solomon et al. konnten bereits einen positiven Benefit der empfohlenen HF-Therapie auch für HFmrEF Patienten zeigen (2020). Interessant wäre daher auch die Auswertung eines Langzeitverlaufs nach entsprechender Therapie bei HFmrEF Patienten sowie die Notwendigkeit einer Fortführung oder Reduktion der medikamentösen HF-Therapie bei Patienten mit verbesserter LVEF über die Zeit.

4.6 Limitationen

In dieser Arbeit wurden retrospektiv echokardiographische Untersuchungen von Patienten der kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Würzburg ausgewertet. Sonographische Messungen sind schnell, kostengünstig und bei geübten Untersuchenden mit der entsprechenden fachlichen Kompetenz einfach zu erheben. Allerdings kann es hohe untersucherabhängige Abweichungen geben. Lang et al. empfehlen, die echokardiographischen Messungen bei Patienten mit Sinusrhythmus mindestens dreimal durchzuführen, um die Herzfrequenzvariabilität zu berücksichtigen (2015). Die Qualität der erhobenen Bilder war daher zum einen abhängig vom jeweiligen Untersuchenden, zum anderen aber auch von der Konstitution und Mitarbeit des jeweiligen Patienten.

Die anschließenden Nachmessungen mithilfe der EchoPac-Software sind ebenfalls untersucherabhängig und weisen je nach Bildqualität möglicherweise Messungenauigkeiten auf. Sofern die Bildqualität zur Durchführung nicht ausreichend war, mussten diese Messungen und in bestimmten Fällen dadurch der jeweilige Patient aus der Studie ausgeschlossen werden. Insbesondere zu Beginn des Studienzeitraums war bei nicht ausreichend vorhandenem Bildmaterial, vor allem bei bestimmten Dopplermessungen, die vollständige Vermessung des Patienten und damit der Studieneinschluss nicht möglich.

Zur Auswertung der Daten sind die Unterlagen von vorherigen Untersuchungen der Patienten zentral. Fehlende, verlorengegangene oder inkorrekte Daten waren daher auch Möglichkeiten für das Auftreten potenzieller Fehler oder können die Ausarbeitung weiterer Fragestellungen verhindern.

Die Daten für diese Studie wurden retrospektiv von Patienten gesammelt, welche an die kardiologische Ambulanz des UKW angebunden waren. Durch den retrospektiven Aufbau fehlt zudem das bei randomisierten Studien zugrundeliegende Zufallsprinzip der Auswahl des Patientenkollektivs. Dies vermag ebenso Bias hervorzurufen.

5. Zusammenfassung

Diese retrospektive Studie an der Universitätsklinik Würzburg diente der Beurteilung der longitudinalen Funktion in Bezug auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit HFmrEF und HFrEF. Die Gruppierung erfolgte anhand der jeweiligen Baseline LVEF. Eine weitere Unterteilung erfolgte mithilfe koronarangiographischer Daten in eine ischämische oder nicht-ischämische Genese der HF. Die Subgruppen wurden anhand der Baseline klinischen Charakteristika sowie der echokardiographischen Parameter verglichen. Hier ließ sich ein relativ ähnliches Patientenkollektiv mit vergleichbarem Alter, Geschlecht, BMI sowie kardialen Risikofaktoren zeigen. Signifikante Unterschiede ergab der Vergleich des NYHA-Stadiums, der Nierenfunktion sowie des Auftretens von Myokardinfarkten.

Die Veränderung der LVEF über die Zeit hat einen zentralen Stellenwert zur Evaluation des Outcomes von Patienten mit HFmrEF und HFrEF. Eine Verbesserung der LVEF fand sich signifikant häufiger bei HFrEF Patienten als bei HFmrEF Patienten, welche über die Zeit signifikant häufiger eine stabile LVEF aufwiesen.

Außerdem war nach Auswertung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier in HFmrEF Patienten eine verbesserte oder unveränderte LVEF über die Zeit mit einem besseren Überleben verbunden, vor allem bei Patienten mit ischämischer Ätiologie. In der HFrEF Gruppe konnte gezeigt werden, dass sowohl Patienten mit ischämischer als auch mit nicht-ischämischer Ätiologie bei Vorliegen einer verbesserten oder unveränderten LVEF über die Zeit ein besseres Outcome aufwiesen.

Eine erniedrigte MAPSE bedeutete vor allem bei HFmrEF Patienten mit nicht-ischämischer Ätiologie ein schlechteres Outcome.

Die Ergebnisse dienen unter anderem der weiteren Charakterisierung der HFmrEF und HFrEF Gruppe sowie der Identifikation von Faktoren zur Beurteilung der Veränderung der LVEF über die Zeit und der Prognose des Langzeitüberlebens beider Gruppen. Ziel für die Zukunft sollte sein, auch für HFmrEF Patienten evidenzbasierte Herzinsuffizienz Therapien zu etablieren.

6. Literaturverzeichnis

Adel, W., Roushdy, A. M. and Nabil, M. (2015) 'Mitral Annular Plane Systolic Excursion-Derived Ejection Fraction: A Simple and Valid Tool in Adult Males With Left Ventricular Systolic Dysfunction', *Echocardiography*, 33(2), pp. 179–184. doi: 10.1111/echo.13009.

El Aouar, L. M. M. *et al.* (2013) 'Relationship Between Left Atrial Volume and Diastolic Dysfunction in 500 Brazilian Patients', *Arquivos brasileiros de cardiologia*. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 101(1), p. 52. doi: 10.5935/ABC.20130109.

Balmforth, C. *et al.* (2019) 'Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFrEF: An Analysis of PARADIGM-HF', *JACC: Heart Failure*. American College of Cardiology Foundation, 7(6), pp. 457–465. doi: 10.1016/J.JCHF.2019.02.015.

Bassenge, E. and Pieske, B. (2004) 'Systolische und diastolische Funktion des gesunden Herzens', in *Herzkrankheiten*. 5. Ausgabe. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 59–77. doi: 10.1007/978-3-642-18649-3_4.

Bozkurt, B. *et al.* (2021) 'Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of', *European Journal of Heart Failure*, 23(3), pp. 352–380. doi: 10.1002/ejhf.2115.

Bundesärztekammer (BÄK), kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019) *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, Nationale Versorgungsleitlinie*. doi: 10.6101/AZQ/000482.

Chioncel, O. *et al.* (2017) 'Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry', *European Journal of Heart Failure*, 19(12), pp. 1574–1585. doi: 10.1002/ejhf.813.

Clarke, C. L. *et al.* (2013) 'Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure', *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. Lippincott Williams & Wilkins Hagerstown, MD, 6(6), pp. 680–686. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000045.

- Daut, J. (2010) 'Herzmechanik', in Schmidt, R. F., Lang, F., and Heckmann, M. (eds) *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31.Auflage. Springer, pp. 539–564. doi: 10.1007/978-3-642-01651-6_26.
- Devore, A. D. *et al.* (2020) 'Improvement in Left Ventricular Ejection Fraction in Outpatients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Data From CHAMP-HF', *Circulation. Heart failure*, 13(7). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006833.
- Flachskampf, F. A. (2022a) 'Linker Ventrikel und Kardiomyopathien', in *Kursbuch Echokardiografie*. 7. Auflage. Thieme Verlag, pp. 100–143. doi: 10.1055/B-0041-184185.
- Flachskampf, F. A. (2022b) 'Mitralklappe', in *Kursbuch Echokardiografie*. 7. Auflage. Thieme Verlag, pp. 144–174. doi: 10.1055/B-0041-184186.
- Flachskampf, F. A. (2022c) 'Physikalische und technische Grundlagen', in *Kursbuch Echokardiografie*. 7. Auflage. Thieme Verlag, pp. 22–48. doi: 10.1055/B-0041-184183.
- Flachskampf, F. A. (2022d) 'Untersuchungstechnik', in *Kursbuch Echokardiografie*. 7. Auflage. Thieme, pp. 49–98. doi: 10.1055/b-0041-184184.
- Flachskampf, F. A. and Buck, T. (2022) 'Funktion des linken Ventrikels', in *Praxis der Echokardiografie: Das Referenzwerk zur echokardiografischen Diagnostik*. 4. Auflage. Thieme, pp. 171–187. doi: 10.1055/b-006-163232.
- Florea, V. G. *et al.* (2016) 'Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Correlates of Recovery, and Survival: Results From the Valsartan Heart Failure Trial', *Circulation. Heart failure*. *Circ Heart Fail*, 9(7). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003123.
- Garcia, S. *et al.* (2013) 'Outcomes After Complete Versus Incomplete Revascularization of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of 89,883 Patients Enrolled in Randomized Clinical Trials and Observational Studies', *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier, 62(16), pp. 1421–1431. doi: 10.1016/J.JACC.2013.05.033.
- Gerd Herold (2017) 'Herzinsuffizienz (HI)', in *Innere Medizin*. Köln: Dr. Gerd Herold, pp. 208–216.
- Gheorghide, M. *et al.* (2006) 'Navigating the crossroads of coronary artery disease and

heart failure', *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins, 114(11), pp. 1202–1213. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.623199.

Gulati, G. and Udelson, J. E. (2018) 'Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Is it Possible to Escape One's Past?', *JACC: Heart Failure*. Elsevier, 6(9), pp. 725–733. doi: 10.1016/J.JCHF.2018.05.004.

Hagendorff, A. *et al.* (2020) 'Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie-Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie', *Kardiologie*. Springer Medizin, 14(5), pp. 396–431. doi: 10.1007/S12181-020-00402-3.

Halliday, B. P. *et al.* (2019) 'Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial', *The Lancet*. The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license, 393(10166), pp. 61–73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.

Hu, K. *et al.* (2013) 'Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease', *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 14(3), pp. 205–212. doi: 10.1093/ehjci/jes240.

Koch-Institut, R. (2006) 'Krankheitskosten nach Erkrankungen', in *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin: Robert Koch-Institut. Available at: https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=10912.

Lam, C. S. P. *et al.* (2020) 'Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction', *European Heart Journal*. Oxford Academic, 41(25), pp. 2353–2355. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAA158.

Lang, R. M. *et al.* (2005) 'Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography', *Journal of the American Society of Echocardiography*, 18(12), pp. 1440–1463. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.

Lang, R. M. *et al.* (2015) 'Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography

and the European association of cardiovascular imaging', *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. Elsevier Inc, 16(3), pp. 233–271. doi: 10.1093/ehjci/jev014.

Lupón, J. *et al.* (2017) 'Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study', *European Journal of Heart Failure*, 19(12), pp. 1615–1623. doi: 10.1002/ejhf.824.

Matos, J. *et al.* (2012) 'Mitral Annular Plane Systolic Excursion as a Surrogate for Left Ventricular Ejection Fraction', *Journal of the American Society of Echocardiography*. Mosby, 25(9), pp. 969–974. doi: 10.1016/J.ECHO.2012.06.011.

McDonagh, T. A. *et al.* (2021) '2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure', *European Heart Journal*, 42(36), pp. 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

McMurray, J. J. V. *et al.* (2019) 'Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction', *The New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 381(21), pp. 1995–2008. doi: 10.1056/NEJM0A1911303.

Metra, M. *et al.* (2003) 'Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term beta-blockade in patients with chronic heart failure: Clinical correlates and prognostic significance', *American Heart Journal*. Am Heart J, 145(2), pp. 292–299. doi: 10.1067/MHJ.2003.105.

Nagueh, S. F. *et al.* (2016) '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', *Journal of the American Society of Echocardiography*. Elsevier Inc, 29(4), pp. 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

Nauta, J. F. *et al.* (2017) 'What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction?', *European Journal of Heart Failure*, 19(12), pp. 1569–1573. doi: 10.1002/ejhf.1058.

Ponikowski, P. *et al.* (2016) '2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure', *European Heart Journal*. Oxford University Press, 37(27), pp. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.

Rudski, L. G. *et al.* (2010) 'Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right

Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and ', *Journal of the American Society of Echocardiography*. Elsevier Inc, 23(7), pp. 685–713. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.

Savarese, G. *et al.* (2021) 'Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction', *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group, 19(2), pp. 100–116. doi: 10.1038/s41569-021-00605-5.

Solomon, S. D. *et al.* (2020) 'Sacubitril/ Valsartan across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure', *Circulation*, 141(5), pp. 352–361. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.

Statistisches Bundesamt (Destatis) (2020) *Todesursachen nach Krankheitsarten, Todesursachenstatistik*. Available at: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#_xgj98xkk5 (Gesellschaft und Umwelt - Gesundheit - Todesursachen - Grafik 1 von 4) (Accessed: 18 April 2022).

Statistisches Bundesamt Bonn (2021) *Sterbefälle für die häufigsten Todesursachen ab 1998, Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Available at: www.gbe-bund.de (Gesundheitliche Lage - Sterblichkeit - Mortalität und Todesursachen - Tabelle) (Accessed: 18 April 2022).

Tsuji, K. *et al.* (2017) 'Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study.', *European journal of heart failure*, 19(10), pp. 1258–1269. doi: 10.1002/ejhf.807.

Vedin, O. *et al.* (2017) 'Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study', *Circulation. Heart failure*. *Circ Heart Fail*, 10(6). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875.

Wilcox, J. E. *et al.* (2012) 'Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: Findings from IMPROVE HF', *American Heart Journal*. Mosby, 163(1), pp. 49-56.e2. doi: 10.1016/J.AHJ.2011.10.001.

Wilcox, J. E. *et al.* (2020) 'Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel', *Journal of the American College of Cardiology*, 76(6), pp. 719–734. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.075.

Willenheimer, R. *et al.* (1997) 'Left ventricular atrioventricular plane displacement: An echocardiographic technique for rapid assessment of prognosis in heart failure', *Heart*. BMJ Publishing Group, 78(3), pp. 230–236. doi: 10.1136/HRT.78.3.230.

Windecker, S. *et al.* (2014) '2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution', *European Heart Journal*, 35(37), pp. 2541–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.

Zhang, X. *et al.* (2021) 'Characteristics and outcomes of heart failure with recovered left ventricular ejection fraction', *ESC Heart Failure*. John Wiley and Sons Inc, 8(6), pp. 5383–5391. doi: 10.1002/EHF2.13630.

Zhou, Q. *et al.* (2021) 'Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction: A Distinctive Subtype or a Transitional Stage?', *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media SA, 8(678121). doi: 10.3389/FCVM.2021.678121.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|---|
| 2C | Zweikammerblick |
| 2-D | Zweidimensional |
| 3-D | Dreidimensional |
| 4C | Vierkammerblick |
| 5C | Fünfkammerblick |
| 95 %-KI | 95 %-Konfidenzintervall |
| A2C | Apikaler Zweikammerblick |
| A4C | Apikaler Vierkammerblick |
| ASE/EACVI | American Society of Echocardiography/ European Association of Cardiovascular Inaging |
| AUC | Area Under the Curve, Fläche unter der Kurve |
| A-Welle | Atrial contraction, späte Füllungsgeschwindigkeit A |
| BMI | Body Mass Index |
| B-Mode | Brightness modulation |
| BNP | Brain Natriuretic Peptide, natriuretische Peptide |
| BSA | Body Surface Area |
| CABG | Coronary Artery Bypass Graft, Koronararterien-Bypass-Transplantat |
| CAD | Coronary Artery Disease, koronare Herzkrankheit |
| CARLA-Studie | Cardiovascular Disease, Living and Ageing in Halle |
| CW | Continuous Wave, kontinuierlicher Doppler |
| DT | Deceleration Time, Dezelerationszeit |
| DZHI | Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz |
| e' | Frühdiaastolische Gewebegeschwindigkeit |
| EDV | Enddiastolisches Volumen |
| EF | Ejektionsfraktion |
| eGFR | estimated Glomerular Filtration Rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ESC | European Society of Cardiology, europäische Gesellschaft für Kardiologie |
| ESV | Endsystolisches Volumen |
| E-Welle | Early diastolic, frühe Füllungsgeschwindigkeit E |
| FS | Fractional Shortening, fraktionelle Verkürzung |
| Gbe-Bund | Gesundheitsberichterstattung des Bundes |
| HFimpfEF | Heart Failure with improved Ejection fraction, Herzinsuffizienz mit verbesserter Ejektionsfraktion |
| HFmrEF | Heart Failure with midly reduced Ejection Fraction, Herzinsuffizienz mit mittelgradig reduzierter Ejektionsfraktion |
| HFpEF | Heart Failure with preserved Ejection Fraction, Herzinsuffizienz mit erhaltender Ejektionsfraktion |
| HFrecEF | Heart Failure with recovered Ejection Fraction, Herzinsuffizienz mit erholter Ejektionsfraktion |
| HFrEF | Heart Failure with reduced Ejection Fraction, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion |
| HFSA | Heart Failure Society of America |
| HR | Hazard Ratio |
| HTx | Herztransplantation |
| IBM | International Business Machines Corporation |

| | |
|--------------------|---|
| ICD | <i>Implantable Cardioverter Defibrillator, implantierbarer Defibrillator</i> |
| IHD | <i>Ischemic Heart Disease, ischämische Herzerkrankung</i> |
| IHF | <i>Ischemic Heart Failure, ischämische Herzinsuffizienz</i> |
| IQR | <i>Interquartilbereich</i> |
| IVC | <i>Inferior Vena Cava, Vena cava inferior</i> |
| IVRT | <i>Isovolumetric Relaxation Time, isovolumetrische Relaxationszeit</i> |
| IVSd | <i>Interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch</i> |
| IVSs | <i>Interventrikuläre Septumdicke endsystolisch</i> |
| JHFS | <i>Japanese Heart Failure Society</i> |
| KHK | <i>Koronare Herzkrankheit</i> |
| kHz | <i>Kilohertz</i> |
| LA | <i>Left Atrium, linkes Atrium</i> |
| LAA | <i>Left Atrial Area, Fläche des Linken Atrium</i> |
| LAD | <i>Left Atrial Diameter, linker Vorhofdurchmesser</i> |
| LAESV | <i>Left Atrial End Systolic Volume, linksatriales endsystolisches Volumen</i> |
| LAP | <i>Left Atrial Pressure, linksatrialer Druck</i> |
| LAV | <i>Linksatriales Volumen</i> |
| LAVi | <i>Linksatriales Volumen zur Körperoberfläche indiziert</i> |
| LV | <i>Left Ventricle, linker Ventrikel</i> |
| LVEDD | <i>Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter</i> |
| LVEDP | <i>Left Ventricular Enddiastolic Pressure, linksventrikulärer enddiastolischer Druck</i> |
| LVEDV | <i>Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen</i> |
| LVEF | <i>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i> |
| LVESD | <i>Linksventrikulärer endsystolischer Diameter</i> |
| LVESV | <i>Linksventrikuläres endsystolisches Volumen</i> |
| LV-Funktion | <i>Linksventrikuläre Funktion</i> |
| LVIDd | <i>Left Ventricular Internal Diameter end diastole</i> |
| LVIDs | <i>Left Ventricular Internal Diameter end systole</i> |
| LVM | <i>Linksventrikuläre Masse</i> |
| LVMi | <i>Linksventrikuläre Masse zur Körperoberfläche indiziert</i> |
| LVPWd | <i>Left Ventricular Posterior Wall thickness in diastole, linksventrikuläre Hinterwand enddiastolisch</i> |
| LVPWs | <i>Left Ventricular Posterior Wall systolic, linksventrikuläre Hinterwand endsystolisch</i> |
| MAPSE | <i>Mitral Anular Plane Systolic Excursion</i> |
| M-Mode | <i>Motion-Mode</i> |
| Non-IHF | <i>Non- Ischemic Heart Failure, nicht-ischämische Herzinsuffizienz</i> |
| NT-proBNP | <i>N-terminales pro-BNP, N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide</i> |
| NYHA | <i>New York Heart Assoziation</i> |
| PASP | <i>Pulmonary Arterial Systolic Pressure, pulmonalarterieller systolischer Druck</i> |
| PCI | <i>Percutaneous Coronary Intervention, perkutane koronare Intervention</i> |
| PCWP | <i>Pulmonary Capillary Wedge Pressure, pulmonalkapillärer Verschlussdruck</i> |
| PW | <i>Pulsed Wave, gepulster Doppler</i> |
| Q-Q-Plot | <i>Quantil-Quantil-Diagramm</i> |
| RA | <i>Right Atrium, rechter Vorhof</i> |
| RAA | <i>Right Atrial Area, Fläche des rechten Atriums</i> |
| RAP | <i>Right Atrial Pressure, rechter Vorhofdruck</i> |
| ROC-Kurven | <i>Receiver-Operating-Characteristics</i> |
| RV | <i>Right Ventricle, rechter Ventrikel</i> |
| RVD | <i>Right Ventricular Diameter, rechtsventrikulärer Diameter</i> |
| SAP-Software | <i>Systeme, Anwendung, Produkte</i> |
| SD | <i>Standardabweichung</i> |

SGLT2..... *Sodium-Glucose Linked Transporter 2, natriumabhängiger Glukosetransporter Typ 2*
sPAP*Systolic Pulmonary Arterial Pressure, systolischer pulmonalerarterieller Druck*
SPSS..... *Statistical Package für Social Sciences*
TAPSE..... *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*
TIA.....*Transitorische ischämische Attacke*
TDI..... *Tissue Doppler Imaging, Gewebedoppler*
TRPGmax.....*maximal Tricuspid Regurgitation Peak Gradient, maximaler Trikuspidalklappeninsuffizienz Druckgradient*
TRVmax.....*Maximal Tricuspid Regurgitation Velocity signal, maximale Refluxgeschwindigkeit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz*
UKW*Universitätsklinikum Würzburg*

II. Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1. Flussdiagramm zur Einteilung der Population anhand der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der LVEF in die beiden Gruppen HFrEF und HFmrEF..... | 9 |
| Abbildung 2. Messung der LV-Kammerdimensionen im parasternalen Längsschnitt mit 2-D Darstellung. IVSd – Interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch. LVIDd – Linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch. LVPWd – Linksventrikuläre Hinterwand enddiastolisch..... | 10 |
| Abbildung 3. Messung der LV-Kammerdimensionen im parasternalen Längsschnitt mit M-Mode Darstellung. IVSd, IVSs – Interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch und endsystolisch. LVIDd, LVIDs – Linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch und endsystolisch. LVPWd, LVPWs – Linksventrikuläre Hinterwand enddiastolisch und endsystolisch..... | 11 |
| Abbildung 4. Abb. A: enddiastolische Messung des LAD im parasternalen Längsschnitt. Abb. B: Endsystolische Bestimmung der linksatrialen Fläche (LAA) und des Volumens (LAESV) im A4C..... | 12 |
| Abbildung 5. Bestimmung der EF mittels der biplanen Scheibchensummationsmethode nach Simpson im A4C und A2C. Abb. A: A4C endsystolisch; Abb. B: A4C enddiastolisch; Abb. C: A2C endsystolisch; Abb. D: A2C enddiastolisch..... | 13 |
| Abbildung 6. Bestimmung der septalen MAPSE im A4C mit Messung im M-Mode von End-Diastole bis zur maximalen Ausdehnung in der Systole..... | 14 |
| Abbildung 7. Bestimmung der lateralen MAPSE im A4C mit Messung im M-Mode von End-Diastole bis zur maximalen Ausdehnung in der Systole..... | 15 |
| Abbildung 8. Normales diastolisches Füllungsmuster mit $E > A$ und $E/e' < 15$, Abb. A: Messung des transmitralen Flussprofils mittels PW-Doppler. Abb. B: Messung der septalen Mitralannulusgeschwindigkeit e' mittels TDI und Errechnung von E/e' | 17 |
| Abbildung 9. Grad I diastolische Dysfunktion: Relaxationsstörung mit $E/A < 1$. Abb. A: Messung des transmitralen Flussprofils mittels PW-Doppler. Abb. B: Messung der septalen Mitralannulusgeschwindigkeit e' mittels TDI und Errechnung von E/e' | 17 |
| Abbildung 10. Grad II diastolische Dysfunktion: Pseudonormales Muster mit $E/A > 1$. Abb. A: Messung des transmitralen Flussprofils mittels PW-Doppler. Abb. B: Messung der septalen Mitralannulusgeschwindigkeit e' mittels TDI. | 18 |
| Abbildung 11. Grad III diastolische Dysfunktion: restriktives Muster mit $E/A > 2$. Abb. A: Messung des transmitralen Flussprofils mittels PW-Doppler. Abb. B: Messung der septalen Mitralannulusgeschwindigkeit e' mittels TDI..... | 18 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 12. Messung von septal e' (Abb. A) und lateral e' (Abb. B) mit dem PW-TDI zur Bestimmung der jeweiligen E/e' Verhältnisse. Mit der Spektraldarstellung ergeben sich im jeweils unteren Bildabschnitt verschiedene Wellen: die antegrade systolische Welle S und zwei retrograde Wellen e' und a'..... | 19 |
| Abbildung 13. Messung der maximalen Regurgitationsgeschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz TRV_{max} am tiefsten Punkt der retrograden Auslenkung und Berechnung des entsprechenden Druckgradienten $TRPG_{max}$ | 20 |
| Abbildung 14. Schema zur Beurteilung der diastolischen Funktion in Grad I bis III bei Patienten mit einer $EF \leq 50\%$ oder einer bekannten Myokarderkrankung anhand der Kriterien E/A und E (eigene Darstellung in Anlehnung an (Nagueh et al., 2016)). | 21 |
| Abbildung 15. Unterteilung der Gruppen HFmrEF und HFrEF in eine ischämische und nicht-ischämische Genese der HF. | 22 |
| Abbildung 16. Auswertung des Gesamtkollektivs. | 26 |
| Abbildung 17. Einteilung in Patienten mit verbesserter, unveränderter oder verschlechterter LVEF. | 30 |
| Abbildung 18. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und longitudinale Veränderungen der LVEF bei HFmrEF Patienten. | 31 |
| Abbildung 19. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion bei Patienten mit ischämischer vs. nicht-ischämischer HFmrEF. | 32 |
| Abbildung 20. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und longitudinale Veränderungen der LVEF bei HFmrEF Patienten und ischämischer HF. | 33 |
| Abbildung 21. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und longitudinale Veränderungen der LVEF bei HFmrEF Patienten und nicht-ischämischer HF. | 33 |
| Abbildung 22. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion bei Patienten mit ischämischer vs. nicht-ischämischer HFrEF. | 35 |
| Abbildung 23. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und longitudinale Veränderungen der LVEF bei HFrEF Patienten. | 35 |
| Abbildung 24. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und longitudinale Veränderungen der LVEF bei HFrEF Patienten und ischämischer HF. | 36 |
| Abbildung 25. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und longitudinale Veränderungen der LVEF bei HFrEF Patienten und nicht-ischämischer HF. | 36 |
| Abbildung 26. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und Baseline septale MAPSE bei HFmrEF Patienten. | 38 |
| Abbildung 27. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und Baseline septale MAPSE bei HFmrEF Patienten und nicht-ischämischer HF..... | 39 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 28. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und Baseline septale MAPSE bei HFmrEF Patienten und ischämischer HF. | 39 |
| Abbildung 29. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und Baseline septale MAPSE bei HFrEF Patienten. | 40 |
| Abbildung 30. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und Baseline septale MAPSE bei HFrEF Patienten und ischämischer HF. | 41 |
| Abbildung 31. Kaplan-Meier Kurve: Überlebensfunktion und Baseline septale MAPSE bei HFrEF Patienten und nicht-ischämischer HF..... | 41 |
| Abbildung 32. ROC-Analyse (engl. „Receiver Operating Characteristic“) mit AUC der septalen und lateralen MAPSE bei A.: HFmrEF Patienten und B.: HFrEF Patienten. Y-Achse: Sensitivität, X-Achse: 1-Spezifität..... | 42 |

III. Tabellen/ Diagramme

| | |
|---|----|
| Tabelle 1. Baseline Charakteristika der Gesamtpopulation. P-Wert signifikant, wenn $p < 0,05$. (Angabe in Mittelwert \pm SD, Median mit Quartil oder Prozent)..... | 25 |
| Tabelle 2. Baseline Charakteristika der beiden Subgruppen HFmrEF und HFREF. P-Wert signifikant, wenn $p < 0,05$. (Angabe in Mittelwert \pm SD, Median mit Quartil oder Prozent). | 27 |
| Tabelle 3. Baseline echokardiographische Charakteristika. P-Wert signifikant, wenn $p < 0,05$. (Angabe in Mittelwert \pm SD, Median mit Quartil oder Prozent)..... | 28 |
| Tabelle 4. Einteilung der Patienten mit verbesserter, unveränderter oder verschlechterter LVEF. | 29 |
| Tabelle 5. Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität oder einer HTx bei Patienten mit HFmrEF. | 31 |
| Tabelle 6. Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität oder einer HTx in den Subgruppen basierend auf der LVEF und HF-Ätiologie..... | 32 |
| Tabelle 7. Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität oder einer HTx bei Patienten mit HFREF. | 34 |
| Tabelle 8. Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität oder einer HTx bei Patienten mit HFmrEF und HFREF. | 37 |
| Tabelle 9. Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität oder einer HTx in den Subgruppen basierend auf der Baseline septalen MAPSE und der HF-Ätiologie..... | 38 |
| Tabelle 10. Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der Gesamtmortalität oder einer HTx in den beiden Subgruppen basierend auf der Baseline septalen und lateralen MAPSE..... | 42 |
| Tabelle 11. Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC/ AUC) zu Abbildung 32 A. Vorhersagekraft für die septale und laterale MAPSE bei HFmrEF Patienten. | 42 |
| Tabelle 12. Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC/ AUC) zu Abbildung 32 B. Vorhersagekraft für die septale und laterale MAPSE bei HFREF Patienten. | 43 |

IV. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Peter Nordbeck für die Übernahme der Doktorvaterschaft und für seine offene, sympathische Art sowie die hervorragende Betreuung. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ebenso möchte ich mich für die Möglichkeit der Teilnahme an der Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2018 in Mannheim bedanken.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Frantz für die Möglichkeit einer Promotion an der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Würzburg sowie bei Frau Prof. Dr. Kristina Lorenz für die Übernahme der Korreferentenschaft.

Außerdem möchte ich dem gesamten Team des Echokardiographielabors meinen Dank aussprechen. Insbesondere Frau Dr. med. Dan Liu und Herrn Dr. med. Kai Hu für die enorme Unterstützung bei der Einarbeitung, der Umsetzung der gesamten Arbeit und Vorbereitung auf die Kongressteilnahme sowie Frau Larissa Buravetzki für die stetige Unterstützung bei jeglichen aufkommenden Fragen und Unklarheiten sowie für die echokardiographische Expertise.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Mitdoktoranden Herrn Dr. med. Kolja Lau für die spannende und schöne Zeit zusammen sowie die gegenseitige Unterstützung danken.

Ein großes Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Schwester Anna, für die vielen Ermutigungen, den Zuspruch und die Unterstützung während der Dissertation und der gesamten Studienzzeit.

V. Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen

Publikationen:

- „Impact of diastolic dysfunction on outcome in heart failure patients with mid-range or reduced ejection fraction“, Journal: ESC Heart Failure, Ausgabe 05/2021.
- „Determinants of ejection fraction improvement in heart failure patients with reduced ejection fraction“, Journal: ESC Heart Failure, Ausgabe 04/2023.

Kongressteilnahmen:

18.05. – 20.05.2023: 94. Jahresversammlung der DGHNO-KHC in Leipzig

- Referentin mit dem Thema „Langzeitergebnisse der Therapie subglottischer Stenosen mit endoskopischer Ballondilatation – eine Fallserie“.

04.04. – 07.04.2018: 84. Jahrestagung der DGK 2018 in Mannheim

- Referentin mit dem Thema „Impact of longitudinal changes in left ventricular ejection fraction on outcomes of patients with mid-range ejection fraction and reduced ejection fraction“.
- Poster-Referentin mit dem Thema „Value of the modified Fabry specific score for predicting new onset or recurrent stroke in Fabry disease patients without atrial fibrillation“.