

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Frühe rechtsventrikuläre systolische Funktionsstörung bei Patienten mit Systemischer Sklerose ohne pulmonalarterielle Hypertonie

zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

von
Friederike Kmezik
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. C. Borges

2. Prof. Dr. med. A. Staudt

3. Prof. Dr. med. T. Buck

Datum der Promotion: 24.02.2012

Meinen lieben Großeltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Systemische Sklerose	4
1.1.1	Epidemiologie und Pathogenese der Systemischen Sklerose	4
1.1.2	Lungen- und Herzbeteiligung bei Systemischer Sklerose	5
1.2	Konventionelle Echokardiografie und Gewebedoppler-Echokardiografie	7
1.2.1	Gepulster- versus Farb-Gewebedoppler	9
1.2.2	Longitudinale und radiale Bewegungen und Geschwindigkeiten	9
1.2.3	Bewegungsamplitude mittels Farb-Doppler-Echokardiografie	10
1.2.4	Isovolumetrische Relaxationszeit	11
1.2.5	Myokardialer Performance-Index des rechten Ventrikels	11
1.2.6	Isovolumetrische Akzelerationszeit	12
1.2.7	Diastolische Funktion des rechten Ventrikels mittels Gewebedoppler	12
1.2.8	Strain und Strainrate mittels Gewebedoppler-Echokardiografie	13
1.3	Zweidimensionale, nicht-Doppler basierte Myokard-Echokardiografie	14
1.4	Regionale RV-Funktion bei verschiedenen Krankheitsentitäten	14
1.5	Andere Methoden zur Diagnostik des rechten Ventrikels	15
1.5.1	Dreidimensionale Echokardiografie	15
1.5.2	Magnetresonanztomografie	16
1.5.3	Computertomografie	17
1.5.4	Rechtsherzkatheter	17
2	Aufgabenstellung	18
3	Methoden	18
3.1	Patienten und Basisdiagnostik	18
3.2	Echokardiografische Untersuchungen	19

3.2.1	Konventionelle Echokardiografie	19
3.2.2	Gepulster-Doppler und Gewebedoppler-Echokardiografie	20
3.2.3	Zweidimensionale Strain-Analyse	28
3.2.4	Offline Analyse	29
3.3	Analyse der inter- und intraobserver Variabilität	29
3.4	Statistische Analyse	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Klinische Merkmale und Lungenfunktionstest	31
4.2	Maße und systolische Funktion des rechten Ventrikels in der Konventionellen Echokardiografie	33
4.3	Zweidimensionaler und Gewebedoppler Strain des rechten Ventrikels	35
4.4	Gepulster-Gewebedoppler	38
4.5	Vergleich zwischen diffuser und limitierter Systemischer Sklerose	43
4.6	ROC-Analyse	46
4.7	Korrelation von DLCO und systolischer Funktion des rechten Ventrikels	49
4.8	Interobserver und Intraobserver Variabilität	50
5	Diskussion	51
5.1	Diskussion der Methode	51
5.1.1	Echokardiografie	51
5.2	Diskussion der Ergebnisse	52
5.2.1	Echokardiografie	52
5.2.1.1	Konventionelle Echokardiografie	52
5.2.1.2	Gewebedoppler und zweidimensionaler Strain	52
5.2.1.3	Einflussfaktoren auf echokardiografische Parameter	57
5.2.1.4	Vergleich der Sklerodermie Subtypen	58
5.2.1.5	Andere Methoden zur Diagnostik des rechten Ventrikels	59
6	Limitationen der Studie	62
7	Schlussfolgerung und Ausblick	63

8	Zusammenfassung	64
9	Abkürzungsverzeichnis	65
10	Literaturverzeichnis	67
11	Veröffentlichungen	76
	11.1 Publikation	76
	11.2 Posterpräsentation	76
12	Lebenslauf	77
13	Danksagung	78
14	Eidesstattliche Erklärung	79

1 Einleitung

1.1 Systemische Sklerose

1.1.1 Epidemiologie und Pathogenese der Systemischen Sklerose

Die Systemische Sklerose (Synonyme: Sklerodermie, systemische Sklerodermie, SSc) ist eine Bindegewebserkrankung, die durch Gefäßentzündungen und Fibrose charakterisiert wird. Sie tritt mit einer Prävalenz von 50 - 300 pro 1 Million Menschen auf und betrifft Frauen dreimal so häufig wie Männer. Der Altersgipfel liegt zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade. Durch genetische Prädispositionen und exogene Einflüsse kommt es zu vaskulären Veränderungen und zellulärer Immunaktivierung. Eine anhaltende Expression profibrotischer Zytokine führt zur Aktivierung und Differenzierung der Fibroblasten, wodurch es letztlich zu einer vermehrten Synthese von extrazellulären Matrixproteinen mit dem Resultat der Fibrose kommt (1;2). Der aktuelle klinische Standard zur Beurteilung der Hautfibrose ist der modifizierte Rodnan Skin Score (mRSS), bei dem 17 Körperareale durch klinische Palpation untersucht und mit Hilfe einer vier-Punkte-Skala beurteilt werden. Diese validierte Messmethode der Hautdicke eignet sich sowohl zur Klassifizierung als auch zur Verlaufsbeurteilung (2). Des Weiteren können auch SSc-assoziierte Antikörper zur Diagnosefindung und Klassifikation herangezogen werden (3-5). Bei der Mehrheit der Patienten mit SSc können antinukleäre Antikörper (ANA) nachgewiesen werden, wobei die Bildung dieser, dem Krankheitsausbruch schon um Jahre vorausgehen kann (6;7). Die klinische Ausprägung der SSc weist bei den einzelnen Patienten eine große Heterogenität auf und kann von einer sehr geringen Hautfibrose bis hin zu einer großflächigen, den ganzen Körper betreffenden Fibrose reichen, weshalb eine Einteilung in die limitierte und die diffuse Verlaufsform vorgenommen wird. Das Hauptkriterium für die limitierte Systemische Sklerose (lSSc) ist, dass die Hautfibrose nur distal des Ellenbogens und/oder des Knies auftritt. Außerdem kommt es erst später und seltener zu einer Organbeteiligung und mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von über 70% hat diese Form eine bessere Prognose. Es besteht eine Assoziation mit Anti-Zentromer-Antikörpern. Bei der diffusen Systemischen Sklerose (dSSc) ist die Hautfibrose zusätzlich auch

proximal des Ellenbogens und/oder des Knies vorhanden. Des Weiteren kommt es bei der dSSc zu einer schnelleren Krankheitsentwicklung von der auch die inneren Organe häufiger und schneller betroffen sind. Oft sind Anti-Scl-70-Antikörper positiv, wobei es keine Assoziation mit Anti-Zentromer-Antikörpern gibt. Etwa 40 - 60% der Patienten mit dSSc überleben 10 Jahre (1;2;8).

Kommt es also generell zu einer Beteiligung innerer Organe wie Lungenfibrose, pulmonalerterieller Hypertonie (PAH) sowie auch Herz- und Nierenbeteiligung, muss von einer schlechten Prognose ausgegangen werden (9-12). Die 10-Jahres-Überlebensrate für alle SSc-Patienten beträgt im Durchschnitt 54 - 66% ab Diagnosestellung.

1.1.2 Lungen- und Herzbeteiligung bei Systemischer Sklerose

Bis zum Anfang der 1990er Jahre galt die SSc-assoziierte renale Krise als häufigste Todesursache, nun sind die Lungenkomplikationen, vor allem PAH und Lungenfibrose, mit insgesamt 60% der SSc-assoziierten Todesursachen an erster Stelle (13). Bei der PAH besteht histomorphologisch eine konzentrische Intimaverdickung der Pulmonalarterien und durch die Endothelzellproliferation kann es bis zum Verschluss des kompletten Gefäßlumens kommen. Zudem besteht ein Ungleichgewicht von Vasokonstriktoren (Thromboxan A₂, Endothelin-1) und Vasodilatoren (Prostazyklin, Stickoxid), wobei sowohl die Konzentration von Endothelin-1 im Plasma und im betroffenen Lungengewebe erhöht als auch die Rezeptordichte des Endothelin-1-Rezeptors in den Lungengefäßen gesteigert ist (14). Somit kann der Ansatzpunkt einer der aktuell bestehenden therapeutischen Möglichkeiten der PAH, der Endothelin-Rezeptor-Antagonist (z.B. Bosentan) erklärt werden. Zwei weitere gegenwärtig in der PAH-Therapie eingesetzte Substanzgruppen sind Prostanoiden (z.B. Epoprostenol) und Phosphodiesteraseinhibitoren (z.B. Sildenafil) (2).

Die PAH wird definiert als mittlerer pulmonalerterieller Druck (meanPAP) > 25 mmHg in Ruhe oder > 30 mmHg unter Belastung mit normalem kapillarem Verschlussdruck < 15 mmHg gemessen im Rechtsherzkatheter, wobei dieser zur Verifizierung der Diagnose PAH unverzichtbar ist (1;15). Aufgrund der hohen Mortalitätsrate, die mit der

Organbeteiligung bei SSc einhergeht, sollte sowohl bei Erstdiagnose als auch im Verlauf der SSc ein regelmäßiges Screening auf PAH erfolgen. Zuerst sollte eine echokardiografische Untersuchung zur Beurteilung der rechtsventrikulären Hämodynamik durchgeführt werden (14). Zeigen sich in der transthorakalen Echokardiografie keine Anzeichen einer PAH, also ein systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP) ≤ 36 mmHg und keine weiteren echokardiografischen Parameter, die eine PAH vermuten lassen, so muss laut Leitlinien (15) kein Rechtsherzkatheter durchgeführt werden, da dieser nur bei Verdacht auf PAH empfohlen wird, vor allem, wenn eine spezielle Therapie angedacht ist.

Zu den primären Manifestationen am Herzen gehört unter anderem die Myokardfibrose. Während diese nicht selten auch bei älteren Menschen auftritt, wurde bei SSc-Patienten eine deutliche Häufung dieser strukturellen Erkrankung gefunden, die nicht altersentsprechend war. Die fibrotischen Läsionen sind meist uneinheitlich in ihrer Ausprägung, betreffen sowohl den linken als auch den rechten Ventrikel und stehen nicht in Bezug zu den Perfusionsgebieten der großen Koronararterien. Im Zuge des fibrotischen Umbauprozesses wird normales Muskelgewebe durch fibrotisches Gewebe ersetzt, wobei in den meisten Fällen keine Wandverdickung der Ventrikel daraus resultiert (11). Des Weiteren kann es auch zur Koronargefäßbeteiligung bei SSc-Patienten kommen. Die koronaren Läsionen beeinträchtigen vor allem die kleinen Arterien, die durch eine Intimaverdickung (wie auch bei der Pathogenese der PAH) stark verengt werden können. Studien, bei denen SSc-Patienten ohne klinische Anzeichen einer Herzbeteiligung mittels Doppler Echokardiografie untersucht wurden, konnten durch den Einsatz von Kontrastmittel vor und nach einer Adenosin-Gabe zeigen, dass die koronare Flussreserve (CFR) bei mehr als 50% der SSc-Patienten vermindert war. Eine Verschlechterung der CFR bei solchen Patienten ohne epikardiale Koronarstenosen ist ein potentieller Indikator für Mikrozirkulationsstörungen (16;17). Auch vasospastischen Reaktionen der kleinen Koronararterien wird eine wichtige Rolle in Bezug auf eine verschlechterte Mikrozirkulation eingeräumt. Wiederholte ischämische Perfusionsstörungen können zu einer irreversiblen Myokardfibrose führen. Neben der Mikrozirkulationsstörung scheint auch eine inflammatorische Komponente in der Pathogenese der myokardialen Beteiligung bei SSc-Patienten eine Rolle zu spielen (18).

Weitere Manifestationen am Herzen bei SSc-Patienten sind eine Myokardhypertrophie, Myokarditis, Perikarditis und Erregungsleitungsstörungen, die zu verschiedenen klinischen Komplikationen führen können. Dazu gehören kongestive Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen und der plötzliche Herztod (19). Eine primäre myokardiale Beteiligung und die PAH sind häufige Begleiterkrankungen der SSc. Histologischen und klinischen Studien zufolge tritt eine Herzbeteiligung bei bis zu 80% der Patienten mit SSc auf (11;20-22). Diese beginnt häufig in frühen Stadien der Erkrankung und ist initial klinisch meist asymptomatisch. Die Früherkennung einer Herzbeteiligung bei Patienten mit SSc ist von großer klinischer Bedeutung, um Patienten zu identifizieren, die ein höheres Risiko haben und somit von einer frühzeitigen medizinischen Intervention profitieren würden. Verschlechterte hämodynamische Parameter der Rechtsherzfunktion sind Anzeichen für ein schlechteres Outcome bei Patienten mit SSc. Es konnte eine gute Korrelation zwischen einer rechtsventrikulären diastolischen Funktionsstörung und einem gesteigerten sPAP gezeigt werden (23). Jedoch korreliert der pulmonalarterielle Druck (PAP) nicht gut mit einer systolischen RV-Funktionsstörung, so dass eine PAH nicht die alleinige Ursache für eine RV-Dysfunktion zu sein scheint. Das weist darauf hin, dass eine rechtsventrikuläre systolische Funktionsstörung das Ergebnis verschiedener Ursachen, wie einer PAH, einer myokardialen Mikrozirkulationsstörung und einer Myokardfibrose sein kann (24). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine rechtsventrikuläre diastolische Funktionsstörung die erste messbare myokardiale Manifestation bei Systemischer Sklerose ist.

1.2 Konventionelle Echokardiografie und Gewebedoppler-Echokardiografie

Zur Standarduntersuchung des rechten Herzens gehört die Beurteilung der Geometrie und Größe des rechten Ventrikels (RV) und des rechten Vorhofes (RA). Zudem sollte die Bestimmung der RV-Wanddicke und der globalen und regionalen RV-Funktion, sowie die Bestimmung des sPAP erfolgen (25). Bei Normalpersonen gilt laut Empfehlungen von Lang et al. für den Durchmesser des RA im apikalen Vierkammerblick ein Grenzwert von 4,5 cm oder 2,5 cm/m², für den Durchmesser des

RV im apikalen 4-Kammerblick ein Grenzwert $\leq 3,3$ cm und für die Wanddicke des RV ≤ 5 mm (26). Am besten kann die RV-Wanddicke im apikalen Vierkammerblick gemessen werden, wobei eine Dickenzunahme oder Hypertrophie der freien Wand des RV auf eine Druckbelastung z.B. durch eine PAH hinweist (27). Im Gegensatz zum linken Ventrikel gibt es aufgrund der großen Komplexität der RV-Geometrie bisher keine standardisierte zweidimensionale (2D) echokardiografische Quantifizierung der RV-Volumina und der Ejektionsfraktion (Auswurfleistung; EF) des RV (25). Es ist jedoch möglich, sich bei der subjektiven Beurteilung des RV am linken Ventrikel (LV) zu orientieren. Ein normal dimensionierter RV hat im 4-Kammerblick eine kleinere Fläche als der LV, die Spitze des RV liegt näher zur Klappenebene, als die des LV und die Form des RV legt sich sichelförmig an den LV (26). Eine Möglichkeit zur Einschätzung der systolischen RV-Funktion bietet TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion; Normalwert > 20 mm). Hierzu wird eine eindimensionale M-Mode Messung über dem lateralen Trikuspidalklappenannulus vorgenommen und die systolische Exkursion der Trikuspidalebene bestimmt (25).

Da eine myokardiale Beteiligung bei SSc-Patienten möglichst frühzeitig entdeckt werden sollte, erscheint es sinnvoll, zur primären Herzdiagnostik mittels transthorakaler Echokardiografie neuere echokardiografische Methoden hinzuzuziehen.

Die Anwendung der Gewebedoppler-Echokardiografie erlaubt eine quantitative regionale Beurteilung der longitudinalen und radialen RV-Funktion (28-30).

Mit Hilfe des gepulsten Gewebedopplers (pw-Gewebedoppler) können online maximale Geschwindigkeiten der longitudinalen Bewegung (im apikalen Vierkammerblick) und der radialen Bewegung (parasternale lange und kurze Achse) bestimmt werden, mittels myokardialer Farb-Doppler-Technik werden in den gleichen Anlotungen off-line mittlere Geschwindigkeiten ermittelt, dies muss bei den verschiedenen Normwerten beachtet werden, da die mittleren Geschwindigkeiten etwas geringer als die maximalen Werte sind (30).

Geschwindigkeiten und Strain-Werte des interventrikulären Septums sind aufgrund des anatomischen Aufbaus immer ein Mischbild aus RV und LV Anteilen, diese eignen sich deshalb nicht für eine quantitative Betrachtung der RV-Funktion.

Werte der freien RV-Wand für Geschwindigkeit, Strain, Strainrate und Bewegungsamplitude sind physiologisch signifikant höher im Vergleich zum LV.

1.2.1 Gepulster- versus Farb-Gewebedoppler

Mittels pw-Gewebedoppler kann je nach Positionierung des sample-volumes eine regionale Geschwindigkeitsmessung online vorgenommen werden, es werden maximale Geschwindigkeitswerte abgebildet mit einer sehr guten zeitlichen Auflösung. Bei der Farb-Gewebedoppler-Darstellung erfolgt die Auswertung off-line anhand einer Bildschleife und es werden mittlere (gemittelte) Geschwindigkeiten gemessen (diese sind also systematisch immer niedriger als solche aus der pw-Messung) und als Kurve dargestellt. Alle Messungen sind deutlich winkelabhängig und ein Einschallwinkel >30° verursacht eine nicht mehr akzeptable Abweichung.

Die Messung mittels pw-Gewebedoppler erfolgt für die longitudinale Kontraktionsbeurteilung im apikalen Vierkammerblick mit der Positionierung des Messvolumens lateral in Höhe des Trikuspidalklappenannulus.

1.2.2 Longitudinale und radiale Bewegungen und Geschwindigkeiten

Es besteht ein basal-apikaler Geschwindigkeitsgradient mit höheren Geschwindigkeiten basal (**Tabelle 1**), insgesamt sind übereinstimmend zu den Bewegungsamplituden (siehe TAPSE) die Werte hier auch höher im Vergleich zum Septum und zur linkslateralen freien Wand (30;31). Dies gilt auch für die Strain- und Strainrate-Werte. Die Geschwindigkeit im Bereich des Trikuspidalklappenannulus ist etwas niedriger als die der basalen Segmente der freien RV-Wand. Die longitudinalen Geschwindigkeiten der freien RV-Wand (im Vierkammerblick) sind höher als die der radialen Bewegung des RV und auch höher als die longitudinale Bewegung des Septums und der lateralen LV-Wand (bedingt durch den höheren Anteil an longitudinalen und oblique verlaufenden Muskelfasern).

Tabelle 1: Normalwerte (30;32) der regionalen systolischen und diastolischen RV-Geschwindigkeiten (mittlere Werte, off-line aus dem Farbdoppler) in cm/s aus dem Vierkammerblick.

RV-Region	Mittelwert	SD
<u>Systolisch:</u>		
Apex	4,95	1,76
Mittleres Segment	8,48	2,04
Basales Segment	11,03	2,06
Anulus	9,96	1,97
<u>Diastolisch:</u>		
E-basales Segment	14,5	3,5
A-basales Segment	16,2	3,1
E-mittleres Segment	14,1	3,7
A-mittleres Segment	16,6	5,5

1.2.3 Bewegungsamplitude mittels Farb-Doppler-Echokardiografie

Spezielle Software erlaubt die regionale Darstellung von Bewegungsamplituden (Displacement) (berechnet aus der Integralbildung der Geschwindigkeiten über einen bestimmten Zeitraum, meist der gesamten Systolendauer). Die normale Bewegungsamplitude des lateralen Trikuspidalklappenanulus und der basalen Segmente der freien RV-Wand beträgt 18 - 24 mm und ist damit höher als septal und im lateralen LV-Segment (12 - 15 mm). Der Displacement-Wert, der mittels Farb-Doppler-Echokardiografie bestimmt werden kann, ist vergleichbar mit den Bewegungsamplituden, die sich aus der M-Mode-Messung für die Trikuspidalklappenebene ergeben (siehe TAPSE).

1.2.4 Isovolumetrische Relaxationszeit

In den meisten Studien (30;33) findet sich bei gesunden Probanden ohne Volumen- oder Druckbelastung keine messbare regionale Isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) des RV-Myokards (abgeleitet in der freien RV-Wand). Das Ende der systolischen Bewegung geht unmittelbar in die frühdiastolische Füllungsbewegung über. Somit stellt die IVRT, wenn sie messbar wird, ein sehr sensitives Zeichen einer Rechtsherzbelastung und/oder RV-Funktionsstörung dar.

Andere Untersucher, wie Lindqvist (32), fanden eine IVRT bei Normalpersonen im Bereich 20 - 60 ms. Die Zunahme der IVRT korreliert mit dem Ausmaß der RV-Belastung (meanPAP).

1.2.5 Myokardialer Performance-Index des rechten Ventrikels

Der Myokardiale Performance-Index des rechten Ventrikels (RVMPI) oder „Tei-Index“ berechnet sich aus: (isovolumetrischer Kontraktionszeit + isovolumetrischer Relaxationszeit) / systolische Ejektionszeit (berechnet aus dem dem RVOT-Flussprofil und dem transtrikuspidalen Flussprofil mittels cw- oder pw-Doppler) und beträgt bei Normalpersonen $0,28 \pm 0,04$ (32) bzw. $0,39 \pm 0,05$.

Er ist bei Patienten mit PAH signifikant erhöht ($0,53 \pm 0,13$) und weiter erhöht bei Patienten mit Lungenembolie ($0,62 \pm 0,13$) (24). Er stellt einen sehr empfindlichen, wenig spezifischen Parameter einer RV-Belastung oder Dysfunktion dar und erfasst sowohl systolische als auch diastolische Funktionsstörungen. Er ist als Verlaufsparemeter nach erfolgreicher Lungen-Transplantation oder nach Endarteriektomie bei Patienten mit rezidivierenden Lungenembolien eingesetzt worden.

Zur Kalkulation des RVMPI sollte der transtrikuspidale Fluss und der pulmonale oder RVOT-Fluss mittels cw- oder pw-Doppler abgeleitet werden. Es wird der Zeitpunkt zwischen dem Ende der A-Welle (spät-diastolische Füllungsphase) und dem Beginn der nächsten E-Welle (frühdiastolische Füllungsphase) gemessen und die Ejektionszeit (ET) an der Pulmonalklappe davon subtrahiert, dies ergibt die Summe der beiden isovolumetrischen Zeiten, dividiert durch die ET ergibt dann den RVMPI. Diese

Berechnung sollte nur bei R-R-Intervall-Schwankungen unter 5% erfolgen, da die Messung nicht simultan erfolgt. Besteht eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, dann kann damit die Dauer dieser Regurgitation mit der ET gleichgesetzt werden. Eine simultane Ermittlung des RVMPI gelingt ebenfalls aus dem pw-Gewebedoppler im apikalen Vierkammerblick.

1.2.6 Isovolumetrische Akzelerationszeit

Die isovolumetrische Akzelerationszeit (IVA) ist ein neuer Gewebedoppler-Parameter zur Beurteilung der systolischen Funktion sowohl des linken als auch des rechten Ventrikels. IVA ist der Quotient aus der isovolumetrischen Kontraktionsgeschwindigkeit (IVV) und der Akzelerationszeit (AT). Dieser Parameter wurde validiert in einer Auswahl von experimentellen und klinischen Studien, wobei sich ergab, dass schon kleine Veränderungen der kontraktiven Funktion durch die Messung von IVA gefunden werden können, während IVA bei physiologischen Unterschieden in der Vor- und Nachlast unbeeinträchtigt bleibt (34;35). Dies scheint auch der Vorteil gegenüber den anderen, per Gewebedoppler ermittelten Parametern, wie der systolischen Geschwindigkeit (Sm), Strain und Strainrate zu sein, denn diese haben sich zwar als sehr nützlich zur Quantifizierung der regionalen RV-Funktion erwiesen, jedoch ist ihre Verwendung zur Bemessung der globalen Funktion des RV eingeschränkt durch ihre Abhängigkeit von der Vor- und Nachlast (36). Die ersten klinischen Untersuchungen haben gezeigt, dass IVA ein brauchbarer Parameter ist, um eine reduzierte systolische RV-Funktion zu erkennen (37-40). IVA könnte auch zur Früherkennung einer systolischen RV-Funktionsstörung verwendet werden (39).

1.2.7 Diastolische Funktion des rechten Ventrikels mittels Gewebedoppler

Es existieren aktuell nur limitierte Daten zu dieser Problematik. Das Verhältnis zwischen E (aus dem transtrikuspidalen Fluss) und E' (aus dem pw-Gewebedoppler des lateralen Trikuspidalklappenannulus) kann zur Kalkulation des RV-Füllungsdruckes herangezogen

werden (41). Es ergab sich eine Korrelation mit dem Druck im rechten Vorhof (RA-Druck) mit einer SD von 4 mm Hg.

1.2.8 Strain und Strainrate mittels Gewebedoppler-Echokardiografie

Regionaler eindimensionaler Strain (prozentuale Verkürzung) und Strainrate (Verkürzungsgeschwindigkeit) können aus Farbdoppler echokardiografischen Aufnahmen ermittelt werden, indem ein regionaler Geschwindigkeitsgradient berechnet wird. Für radiale Bewegungen existieren aufgrund der geringen Wanddicken des RV keine zuverlässigen Messwerte, eine Bestimmung wird derzeit als nicht sinnvoll erachtet. Der Vorteil der Strain und Strainrate-Bestimmung besteht in der relativen Unabhängigkeit von Translationsbewegungen des Herzens. Strain wird nach folgender Formel berechnet: $(L1-L2) / L2 = \Delta L/L2$ (L1=instantane myokardiale Länge; L2=originale myokardiale Länge und ΔL =absolute Änderung der myokardialen Länge)

Die longitudinale Messung der freien Wand erfolgt off-line aus den Geschwindigkeitsbasierten Aufnahmen (**Tabelle 2**). Im Vergleich zum LV sind die Werte insgesamt größer und es verhalten sich die Strain- und Strainrate-Werte der freien RV-Wand inhomogen bei Normalpersonen mit ansteigenden Werten von der Basis zum Apex. Die aus diesem Modus bestimmte IVRT ist variabel und nimmt mit dem Lebensalter zu, beträgt bei einem Kind 10 ms und bei einer älteren Normalperson bis 60 ms.

Tabelle 2: Normalwerte (30;32): Longitudinale systolische Strain- und Strainrate-Werte (gewonnen aus dem Vierkammerblick im Farbdoppler) der freien Lateralwand des RV

RV-Region	Strain (%)	Strainrate (s ⁻¹)
Apikales Segment	-32 ± 6	-2,04 ± 0,41
Mittleres Segment	-27 ± 6	-1,72 ± 0,27
Basales Segment	-19 ± 6	-1,50 ± 0,41

1.3 Zweidimensionale, nicht-Doppler basierte Myokard-Echokardiografie

Die zweidimensionale, nicht-Doppler basierte Myokard-Echokardiografie (2D Strain Imaging) ist eine neue Methode zur Bestimmung von Strain, Strainrate, Gewebegeschwindigkeit (tissue velocity) und Bewegungsamplitude (Displacement) des Myokards. Diese Technik basiert auf der Analyse von Grauwert-abhängigen, sog. „Speckles“, Myokardstrukturen und deren Bewegung, die über die Zeit verfolgt werden (Speckle-Tracking). Die Analyse erfolgt Doppler-Winkel unabhängig und ermöglicht die Bestimmung der longitudinalen, radialen, zirkumferentiellen und Rotationsbewegung des Myokards. Die 2D Methode wurde in guter Übereinstimmung zum MRT und zur Sonomikrometrie validiert (42). Aktuell erfolgt meist die longitudinale Funktionsbestimmung des RV aus dem Vierkammerblick mit dieser Methode. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die 2D Strain-Analyse eine brauchbare und präzise Methode zur Beurteilung der globalen und regionalen RV-Funktion bei normalen Probanden und bei Patienten mit PAH ist (43;44).

1.4 Regionale RV-Funktion bei verschiedenen Krankheitsentitäten

Bei der PAH kommt es zu verschiedenen Veränderungen der regionalen Funktion der freien RV-Wand mit Reduktion von longitudinalen Geschwindigkeiten und Bewegungsamplituden und der Strain- und Strainrate-Werte (vor allem basal), mit kompensatorischer Erhöhung der apikalen Strain-Werte, die erst in späten Krankheitsstadien auch erniedrigt gemessen werden (30;31), in ausgeprägten Befunden lässt sich auch eine pathologische systolische Segmentdehnung (statt einer Verkürzung) zeigen. Ähnliche Veränderungen können auch bei Patienten mit Pulmonalklappenstenose nachgewiesen werden. Außerdem lässt sich auch eine zeitliche Verzögerung der Kontraktion des RV im Vergleich zum LV (besonders basale und mittlere Segmente) nachweisen. Nach Lungentransplantation und unter erfolgreicher medikamentöser Therapie der PAH konnte im Verlauf eine Verbesserung der regionalen systolischen Funktion nachgewiesen werden, zuerst in den apikalen und medialen Segmenten der freien RV-Wand (28;31;45). Bei Volumenbelastung kommt es meist zu Erhöhungen der myokardialen Geschwindigkeiten und der Strain-Werte und erst im Endstadium eines Shuntvitiums z.B. dann zur Abnahme der Kontraktion des RV.

Bei verschiedenen pulmonalen Erkrankungen (zystische Fibrose, COPD, Sklerodermie, Lungenfibrose) zeigen sich in der Anfangsphase der Erkrankungen Reduktionen der regionalen RV-Funktion (Geschwindigkeit, Strain, Bewegungsamplituden), oft mit einer schlechteren Prognose verbunden, systematische und prospektive Daten für größere Patientenzahlen fehlen noch.

1.5 Andere Methoden zur Diagnostik des rechten Ventrikels

1.5.1 Dreidimensionale Echokardiografie

Die RV-Funktion spielt bei einer Vielzahl von Herzerkrankungen eine wichtige Rolle. Aus diesem Grund ist eine genaue Beurteilung des RV von großer Bedeutung.

Durch die technische Weiterentwicklung in der digitalen Bildverarbeitung sowie von Schallköpfen und Geräten ist es möglich geworden, Echtzeit-dreidimensionale(3D)-Aufnahmen mittels Real-time-3D-Echokardiografie (RT3DE) zu erstellen. Dies ist eine vielversprechende neue Methode im Bereich der Herzdiagnostik geworden. Sie gilt als valide, nicht-invasive Untersuchungstechnik zur Interpretation der kardialen Morphologie und zur Quantifizierung kardialer Volumina und Flussjets (46). Die RT3DE ermöglicht dem Untersucher durch die Darstellung der Bilder im 3D Format einen näheren Bezug zur Realität, wodurch eine verbesserte Bildinterpretation ermöglicht wird und so die komplexe Form des RV besser erfasst werden kann. In Kombination mit der Farb-Doppler-Echokardiografie kann eine funktionelle Beurteilung des intrakardialen Blutflusses erfolgen. Die Datenanalyse kann sowohl online als auch offline mit einer speziellen 3D Software durchgeführt werden. Jedoch wird zur guten Anwendung dieser Methode eine hohe Fachkompetenz des Untersuchers zur Darstellung, Rekonstruktion und Interpretation der 3D-Aufnahmen benötigt, was diese neue Methode limitiert (46). Des Weiteren gibt es neben dieser neuen echokardiografischen Technik verschiedene sowohl nicht-invasive als auch invasive Methoden zur Erfassung und Beurteilung des RV und dessen Funktion.

1.5.2 Magnetresonanztomografie

Die kardiale Magnetresonanztomografie (Kardio-MRT) wird als Goldstandard zur Quantifizierung der RV-Volumina und RV-Funktion erachtet (47) und ist schon seit Anfang der 90er Jahre ein etabliertes nicht-invasives diagnostisches Verfahren (48). Bei der Kardio-MRT handelt es sich um ein Schnittbildverfahren, mit Hilfe dessen die Morphologie des Herzens in beliebig einstellbaren Ebenen im dreidimensionalen Raum beurteilt werden kann. Neben morphologischen Daten lassen sich durch eine zeitaufgelöste Darstellung mit und ohne Kontrastmittelgabe auch funktionelle Daten erheben, die zur Beurteilung der RV-Funktion beitragen (49). So ist es möglich exakte Angaben zu den RV-Volumina, den RV- und RA-Diametern, dem Schlagvolumen und der RV-Auswurfleistung zu machen. Zudem können auch die RV-Muskelmasse und die Wandstärke, die in einem basalen inferioren Kurzachsenschnitt und an der freien RV-Wand bestimmt werden sollte, beurteilt werden. Die Bestimmung der RV-Muskelmasse ist allerdings durch Artefaktanfälligkeiten nicht so gut, wie die des LV. Die Darstellung der Trikuspidalklappe erfolgt in zwei Ebenen, um Aussagen über eine Trikuspidalklappeninsuffizienz treffen zu können. Jedoch kann keine genaue Angabe zu dem Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz erfolgen, da dies aufgrund der basoapikalen Bewegung der Klappenebene nicht zulässig ist. Somit ist auch die Abschätzung des sPAP mittels Flussmessung über der Trikuspidalklappe fehleranfällig (50). Die Gabe von Kontrastmittel im MRT macht es möglich zwischen Myokard und Bindegewebe zu differenzieren (51). Während sich fibröses Gewebe durch eine Kontrastverstärkung zeigt, ist das Myokard im Vergleich dazu kontrastärmer und kann so unterschieden werden. Die Kardio-MRT zeichnet sich durch eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Bestimmung der RV-Funktion und der RV-Volumina aus (52;53), jedoch ist die Datenerhebung und Analyse dieser sehr zeitaufwändig (47;52). Ein weiterer Nachteil der Kardio-MRT zeigt sich in der limitierten Anwendbarkeit, da eine solche Untersuchung bei Patienten mit Herzschrittmachern und implantierten Defibrillatoren kontraindiziert ist (52).

1.5.3 Computertomografie

Eine weitere nicht-invasive Methode zur Beurteilung des RV stellt die Computertomografie (CT) dar, die sowohl Auskunft über die Morphologie als auch über die Funktion des RV gibt. Mittels CT kann eine Funktionsdiagnostik zur Beurteilung der regionalen Wandbewegung und Bestimmung der globalen RV-Funktion und RV-Volumina durchgeführt werden. Es wird jedoch eine zeitliche Auflösung von ≤ 50 ms benötigt, um zuverlässige Aussagen über die RV-Funktion machen zu können. Durch eine geringere zeitliche Auflösung kann es zu einer geringfügigen Unterschätzung der EF kommen (54). Den größten Einsatzbereich findet die CT des Herzens jedoch in der Koronarkalkquantifizierung und der Koronarangiografie (55) und bisher konnte auch nur dort der klinische Nutzen in großen Patientenstudien nachgewiesen werden. Die Funktions- und Klappendiagnostik mittels CT befindet sich noch in wissenschaftlicher Erprobung (54).

1.5.4 Rechtsherzkatheter

Der Rechtsherzkatheter (RHC) stellt eine invasive Untersuchungsmethode zur Beurteilung des RV dar. Er gilt als Goldstandard in der Diagnostik der PAH und wird in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur definitiven Diagnosestellung einer PAH gefordert (15). Der RHC, der über die Leisten-, Hals oder Armvene eingeführt werden kann, trägt an seiner Spitze einen Ballon, der bis in die pulmonalarterielle Strombahn vorgeschoben wird, um dort den pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PWP) messen zu können. Durch Zurückziehen des Ballonkatheters können die Drücke in der Pulmonalarterie, im RA und im RV bestimmt werden (56). Das Herzzeitvolumen (HZV) kann entweder mittels Fick-Prinzip, also der Differenz zwischen dem Sauerstoff-Gehalt (O_2 -Gehalt) im arteriellen und gemischt-venösen Blut und der Menge des verbrauchten O_2 gemessen werden oder mittels Thermodilution (50;56). Bei der Rechtsherzkatheter-Untersuchung kann es zu seltenen, aber schweren Komplikationen wie z.B. Lungeninfarkten, Pulmonalarterienrupturen und Klappenschädigungen kommen. Die Anwendung dieser invasiven Untersuchungsmethode bleibt somit speziellen Fragestellungen vorbehalten und wird nicht in der primären RV-Diagnostik angewandt.

2 Aufgabenstellung

Das Ziel der Studie ist es, die diastolische und systolische Funktion des rechten Ventrikels bei Patienten mit Systemischer Sklerose ohne pulmonalarterielle Hypertonie zu bestimmen und die isovolumetrische Akzelerationszeit als einen frühen Parameter zur Feststellung einer systolischen Funktionsstörung bei diesen Patienten zu bewerten.

3 Methoden

3.1 Patienten und Basisdiagnostik

In die prospektive monozentrische Studie wurden 22 Patienten (17 Frauen, 5 Männer, Durchschnittsalter $57 \pm 13,4$ Jahre, Altersbereich 31 bis 77 Jahre) mit SSc eingeschlossen. Davon hatten 11 Patienten die limitierte Form der SSc (lSSc) und 11 weitere die diffuse Form der SSc (dSSc), wobei die Klassifizierung gemäß einer serologischen Antikörper-Analyse und dem Rodnan Skin Score vorgenommen wurde. Es wurden neben Basisdaten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht, Herzfrequenz, diastolischem und systolischem Blutdruck auch anamnestische Daten hinsichtlich bestehender Vorerkrankungen zur Charakterisierung der Patienten erhoben. Es erfolgte bei allen Patienten eine Labor-, Antikörper- und Immundiagnostik. Die serologische Antikörper-Analyse erbrachte, dass acht Patienten Centromer-Antikörper positiv waren, bei neun anderen Patienten konnten Scl-70-Antikörper nachgewiesen werden. Zudem mussten sich die Patienten einem Lungenfunktionstest (Jaeger MasterScreen, Body/Diff Box; Jaeger; Würzburg, Deutschland), gemäß der Empfehlungen der American Thoracic Society prior to echocardiography, unterziehen. Alle Patienten wurden vor Studienbeginn mittels konventioneller Doppler-Echokardiografie auf mögliche Anzeichen einer PAH hin untersucht und es wurden nur solche Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen in der transthorakalen Echokardiografie kein Verdacht auf eine PAH bestand. Patienten, die sich in der Echokardiografie als schlecht schallbar erwiesen, wurden nicht in die Studie

aufgenommen. Die zum Vergleich dienende Kontrollgruppe umfasste 22 gesunde Personen, die sowohl im Geschlecht (17 Frauen, 5 Männer) als auch im Alter (Durchschnittsalter $57 \pm 13,9$ Jahre, Altersbereich 30 bis 78 Jahre) mit den Patienten übereinstimmten. Es erfolgte für alle Patienten und alle Personen der Kontrollgruppe eine Aufklärung über die Studiendurchführung mit anschließender schriftlicher Dokumentation ihres Einverständnisses. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Charité genehmigt.

3.2 Echokardiografische Untersuchungen

Die echokardiografischen Untersuchungen wurden mit einem Echokardiografiegerät Vivid 7 Dimension der Firma GE (GE Medical system, Horton, Norwegen) mit einem 3,4 MHz Schallkopf durchgeführt.

Die Richtlinien der American Society of Echocardiography bildeten die Grundlage der transthorakalen echokardiografischen Untersuchungen. Die Probanden befanden sich dabei in Linksseitenlage. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden von jeder Einstellung mindestens drei Herzzyklen aufgezeichnet.

Es erfolgte zunächst der Ausschluss von Herzvitien, Aneurysmen, intrakardialer Raumforderungen und Herzrhythmusstörungen.

3.2.1 Konventionelle Echokardiografie

Durch 2D Schnittbilder in verschiedenen Ebenen des Herzens, auch B-Mode genannt, zeigten sich intrakardiale Diameter, Dicke und Kontraktilität der Herzwände.

Der RV wurde in der parasternal kurzen und langen Achse sowie im apikalen Vierkammerblick dargestellt. Gemäß der Empfehlungen der European Association of Echocardiography (EAE) und der American Society of Echocardiography (ASE) wurden die beiden Diameter (RVOT1 und RVOT2) des RV-Ausflustraktes von parasternal in der kurzen Achse gemessen (26).

Die linksventrikuläre EF wurde über den apikalen Vierkammerblick basierend auf der Methode nach Simpson ermittelt. TAPSE, als Marker für die Rechtsherzfunktion, wurde in Millimetern gemessen. Die Messung erfolgte im M-Mode, durch den lateralen Trikuspidalklappenannulus, wodurch die Exkursion der Trikuspidalebene während der Systole bestimmt werden konnte, die sich als Maß für die systolische RV-Funktion eignet. Der M-Mode ist eine Aneinanderreihung eindimensionaler Strahlen durch das Herz im zeitlichen Verlauf und bringt zudem auch Aufschluss über weitere Parameter, wie die Ejektionsfraktion (EF), Fractional Shortening (Verkürzungsfraction) und die Morphologie der Klappen, die so gemessen werden konnten.

Mit Hilfe der Farb-Doppler-Echokardiografie wurde im apikalen Vierkammerblick die Trikuspidalklappe auf Regurgitationen hin untersucht. Die retrograde transtrikuspidale Geschwindigkeit wurde über den continuous-wave Doppler (cw-Doppler) bestimmt und der Spitzendruckgradient, der dem sPAP entspricht, wurde von drei aufeinander folgenden Herzschlägen unter Gebrauch der modifizierten Bernoulli-Formel ($\Delta P=4V^2$) kalkuliert.

3.2.2 Gepulster-Doppler und Gewebedoppler-Echokardiografie

Zur Darstellung des Blutflusses wurde der pw-Doppler angewandt. Dieser basiert auf der Dopplertechnik und verwendet die Unterschiede zwischen Blut und Gewebesignal: Blut hat niedrigere Signalpegel (m/s), Gewebe hingegen zeigt hohe Signalpegel (cm/s). Unter Ausnutzung dieser Differenz ist eine exakte Bestimmung des Blutflusses möglich. Es erfolgte die Bestimmung des transtrikuspidalen Einstromprofils (E/A). Die Füllung des RV erfolgt während der Diastole und besteht aus mehreren Phasen. Das Blut strömt in der Frühdiastole transtrikuspidal entlang des Druckgradienten in den RV. Dies wird als transtrikuspidale E-Welle bezeichnet, wobei E für "early" steht. Die zweite Füllungsphase erfolgt durch die aktive Vorhofkontraktion. Es entsteht die A-Welle, wobei A die Bedeutung "atrial" hat. Um dieses Verhältnis E/A messen zu können, wurde der transtrikuspidale Fluss mittels pw-Doppler im apikalen Vierkammerblick an den geöffneten Trikuspidalklappensegeln bestimmt. Dieser erlaubt die Darstellung der Blutstromgeschwindigkeit mit einer hohen örtlichen Auflösung, ist aber abhängig von der Eindringtiefe begrenzt auf etwa 2 Meter pro Sekunde.

Die Gewebedoppler-Aufnahmen des RV wurden im apikalen Vierkammerblick in End-Expiration durchgeführt. Um Aliasing zu verhindern, befand sich die Nyquist Grenze auf dem kleinsten Level. Drei aufeinander folgende Herzzyklen mit einer Bildrate von mehr als 150 fps wurden zur Offline Strain-Analyse aufgezeichnet.

Der pw-Gewebedoppler wurde eingesetzt, um die systolischen und diastolischen myokardialen Geschwindigkeiten im basalen Bereich der freien RV-Wand zu messen, um so Aussagen über die diastolische und systolische RV-Funktion machen zu können. Zur Beurteilung der diastolischen RV-Funktion diente die Ermittlung des Verhältnisses von E/E' .

Die myokardiale Bewegung während der Diastole ist dem Blutfluss entgegengesetzt. Es wird die frühe (E') von der spätdiastolischen Bewegung (A') abgegrenzt (57). Das frühdiastolische Blutvolumen in Bezug zur Relaxation des Myokards wird durch den Quotienten E/E' beschrieben. Nimmt die Relaxation ab (z.B. durch Fibrosierung oder RV-Hypertrophie, d. h. die sogenannte "Steifigkeit" steigt), sinkt E' . Somit kommt es zu einer Zunahme des Verhältnisses E/E' . E' und A' wurden im apikalen Vierkammerblick im Bereich des basalen Septums des RV erfasst. Des Weiteren wurden auch die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) und die Dezelerationszeit (DT), die die diastolische Funktion des Herzens beschreiben, bestimmt.

Zur Beurteilung der systolischen und globalen RV-Funktion wurden die myokardiale isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit (IVV), die isovolumetrische Kontraktionszeit (IVCT), die Akzelerationszeit (AT), die myokardiale systolische Geschwindigkeit (S_m) und die Ejektionszeit (ET) gemessen und in der Offline-Analyse ausgewertet.

Es folgen entsprechende Abbildungen als Beispiel echokardiografischer Bilder zur Veranschaulichung oben beschriebener Ausführungen.

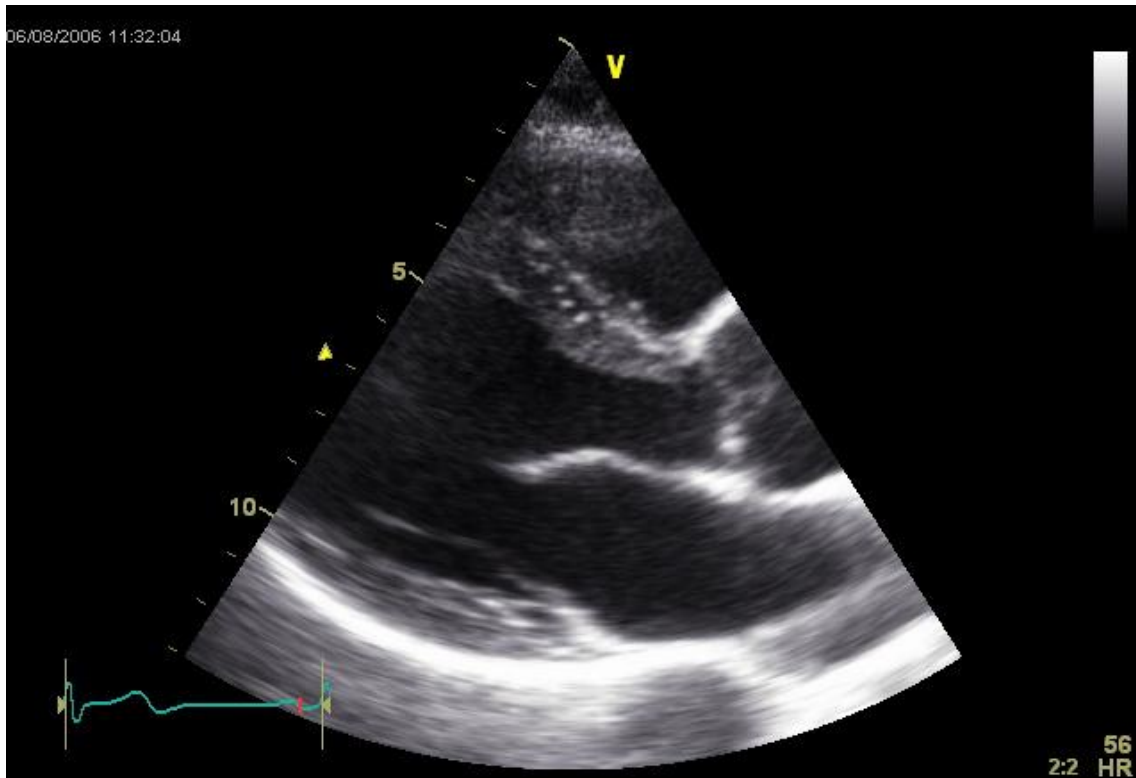


Abbildung 1: parasternal lange Achse (2D)

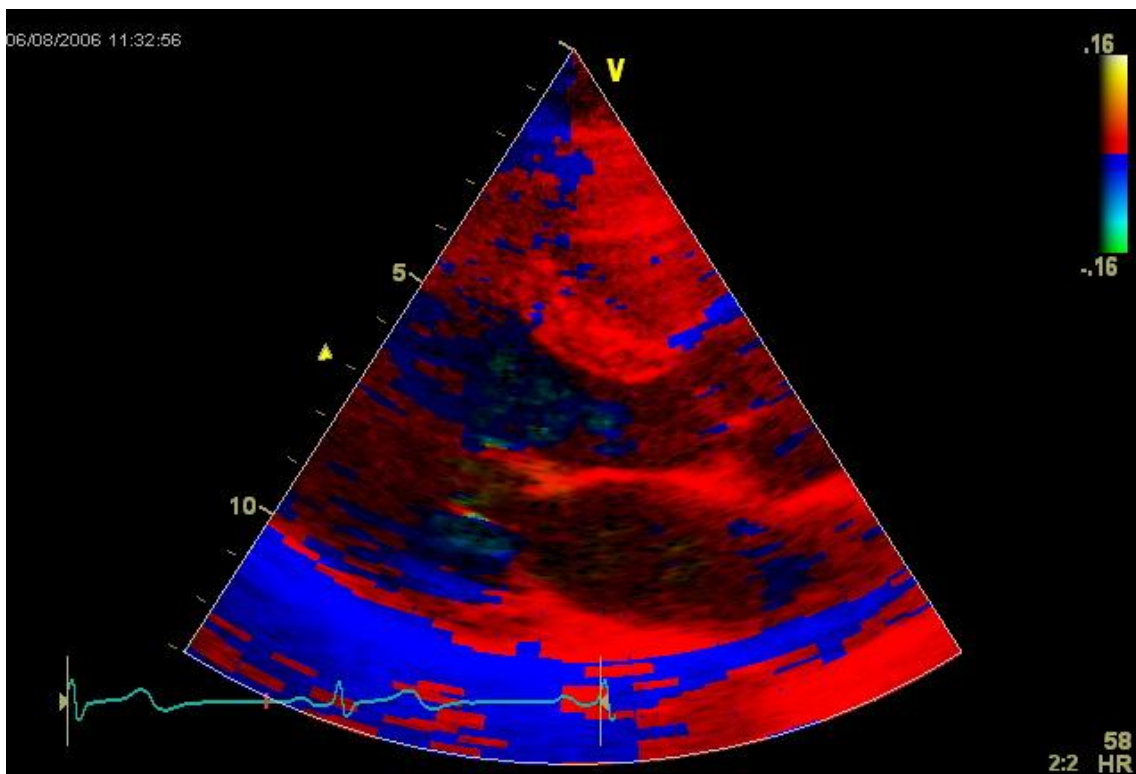


Abbildung 2: parasternal lange Achse im Gewebedoppler

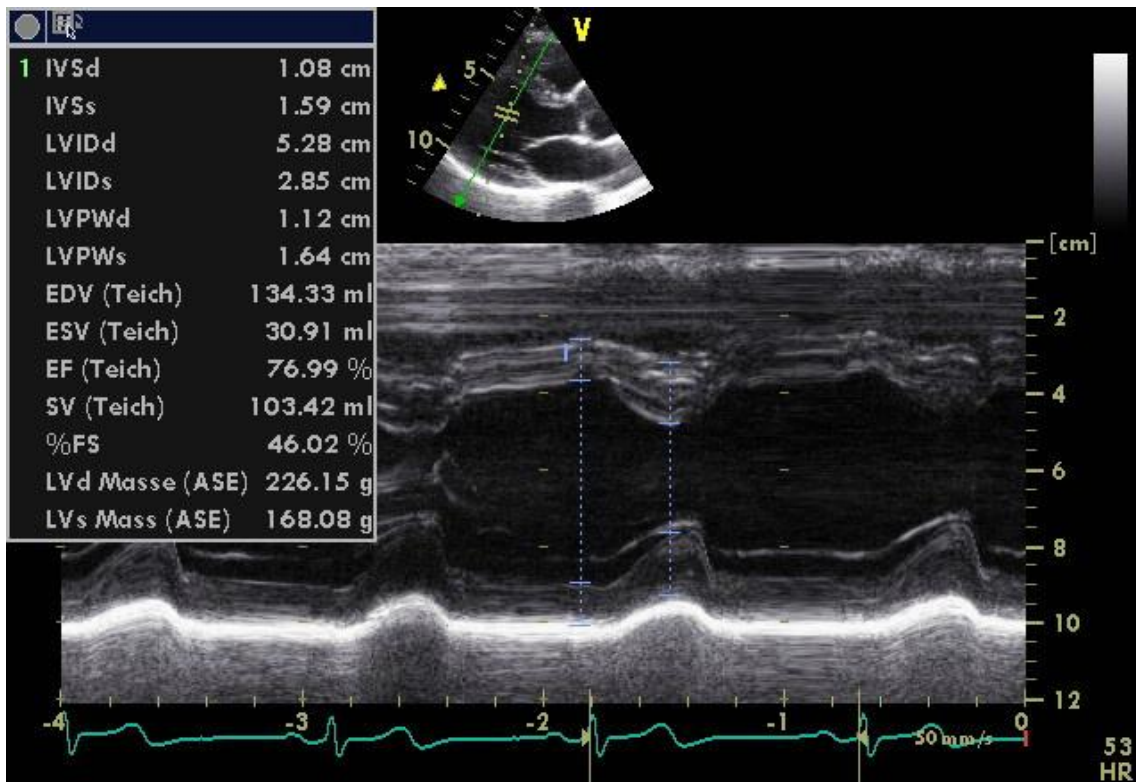


Abbildung 3: parasternal lange Achse im M-Mode

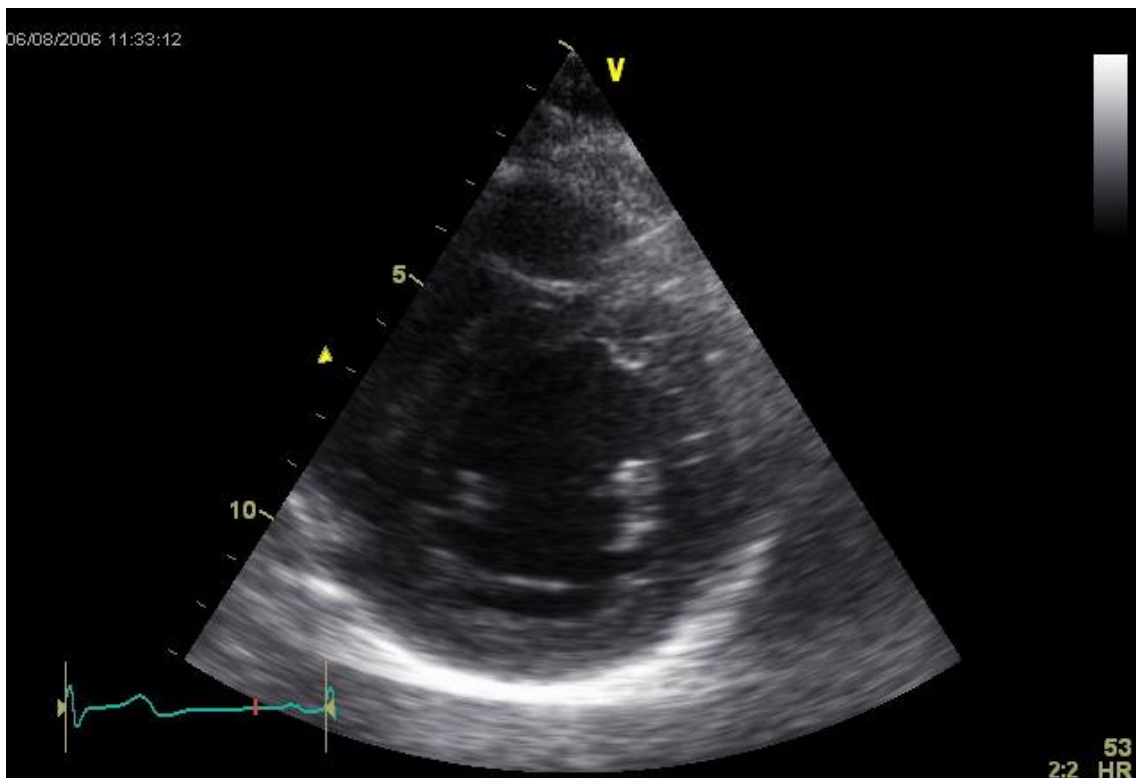


Abbildung 4: parasternal kurze Achse auf Höhe der Papillarmuskeln

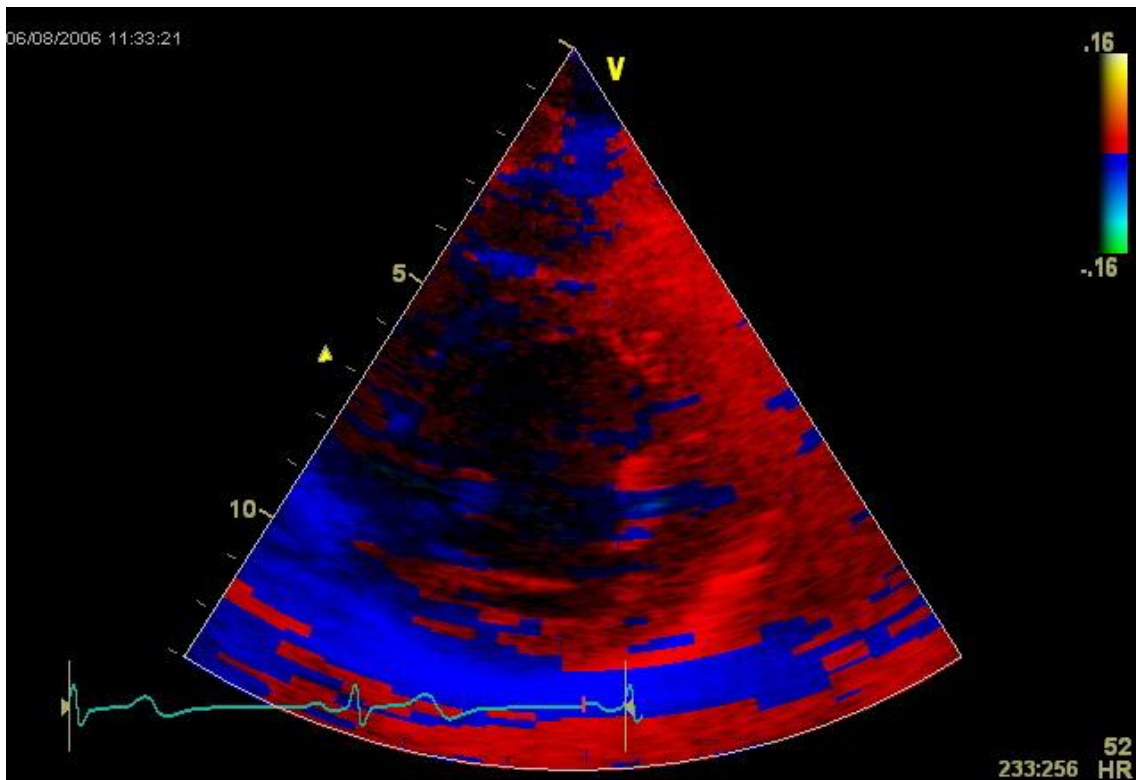


Abbildung 5: parasternal kurze Achse im Gewebedoppler

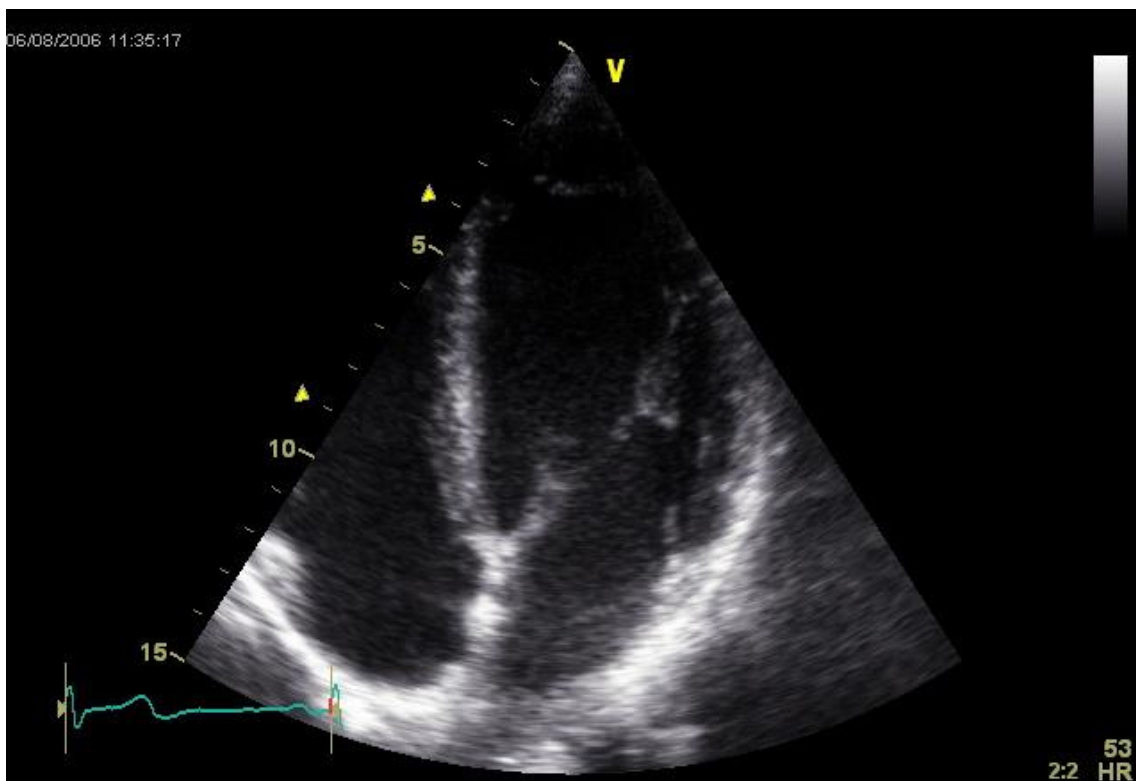


Abbildung 6: apikaler Vierkammerblick

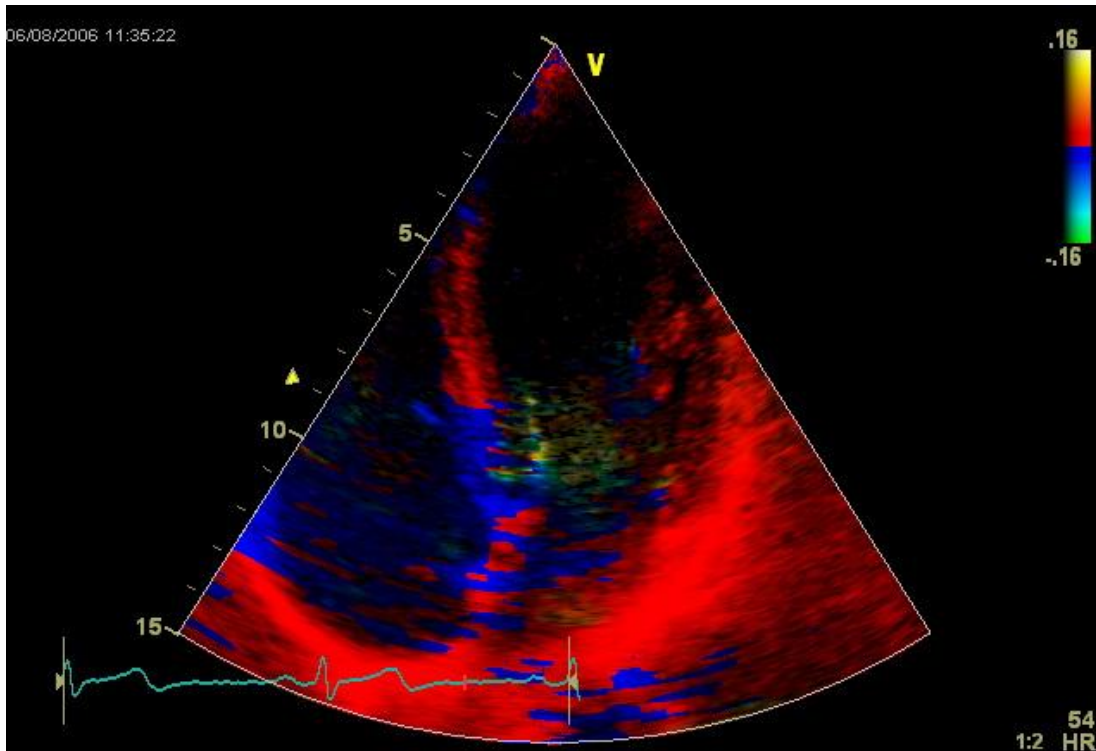


Abbildung 7: apikaler Vierkammerblick im Gewebedoppler

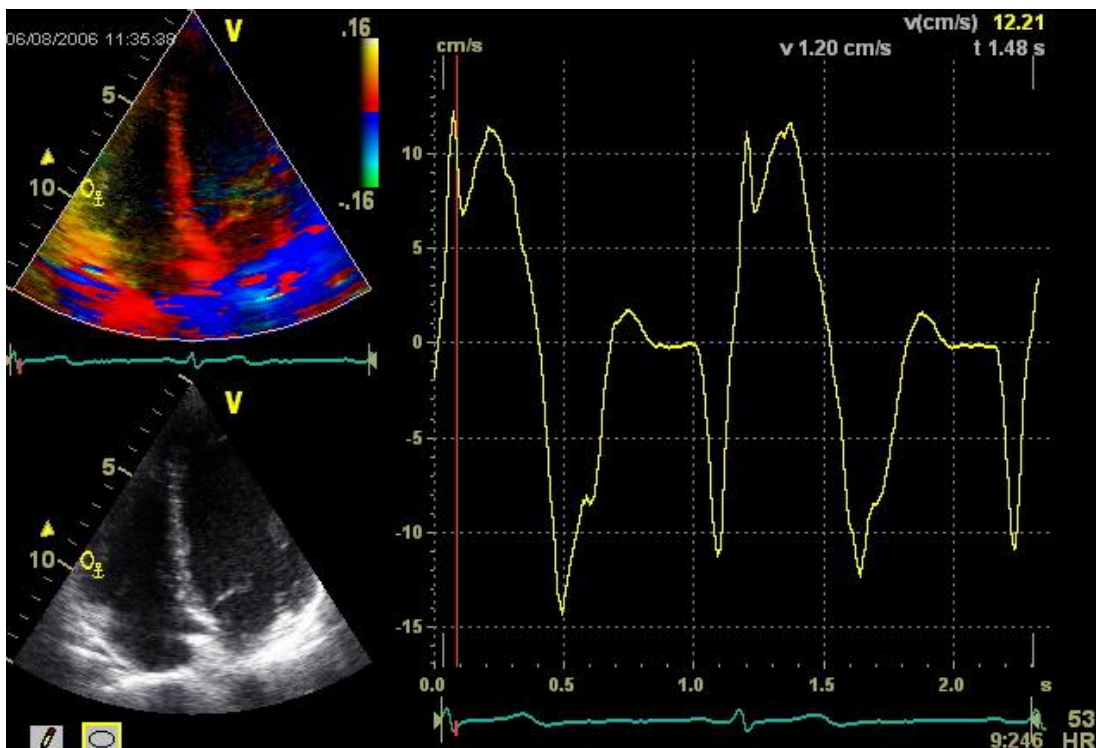


Abbildung 8: Gepulster (pw)-Doppler der freien Wand des rechten Ventrikels auf Höhe der Trikuspidalklappe im apikalen Vierkammerblick

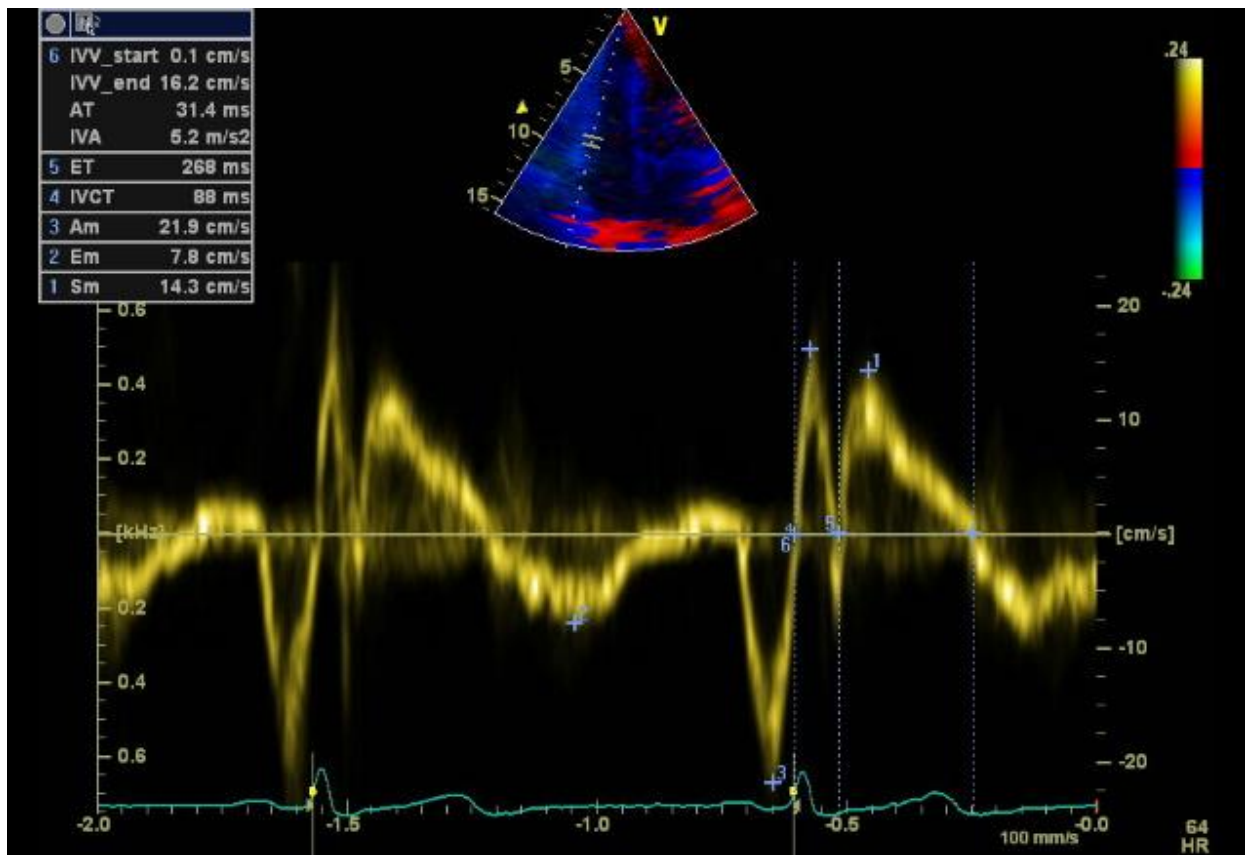


Abbildung 9: Gepulster (pw)-Gewebedoppler der freien Wand des rechten Ventrikels eines Probanden der Kontrollgruppe. 1: myokardiale systolische Geschwindigkeit (systolic velocity; Sm), 2: frühdiastolische Geschwindigkeit (Em), 3: spätdiastolische Geschwindigkeit (Am), 4: isovolumetrische Kontraktionszeit (IVCT), 5: Ejektionszeit (ET), 6: myokardiale isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit (IVV), Akzelerationszeit (AT), myokardiale Akzeleration während der isovolumetrischen Kontraktion (IVA).

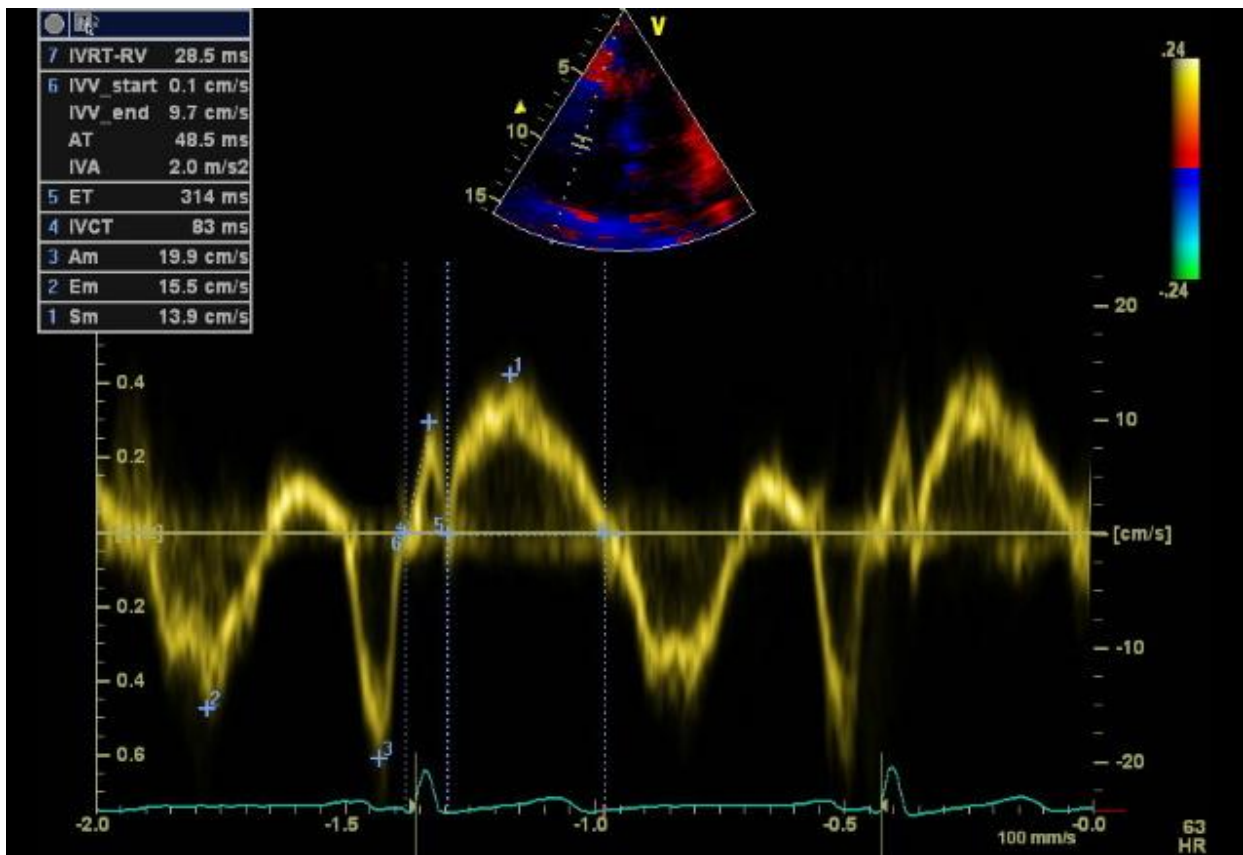


Abbildung 10: Gepulster (pw)-Gewebedoppler der freien Wand des rechten Ventrikels eines Sklerodermie-Patienten. 1: myokardiale systolische Geschwindigkeit (systolic velocity; Sm), 2: frühdiaastolische Geschwindigkeit (Em), 3: spätdiaastolische Geschwindigkeit (Am), 4: isovolumetrische Kontraktionszeit (IVCT), 5: Ejektionszeit (ET), 6: myokardiale isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit (IVV), Akzelerationszeit (AT), myokardiale Akzeleration während der isovolumetrischen Kontraktion (IVA), 7: isovolumetrische Relaxationszeit des RV (IVRT-RV)

3.2.3 Zweidimensionale Strain-Analyse

Zur Bestimmung der Myokardfunktion wurden Strain und Strainrate ermittelt. Strain bezeichnet die Deformation des Myokards, Strainrate, die Deformation des Myokards pro Zeit. Es wurden 2D Daten der freien Wand des RV mit einer Bildrate > 40 frames/sec (fps) aufgezeichnet zur folgenden offline 2D Strain-Analyse. Diese Technik basiert auf der Analyse von Grauwert-abhängigen, sog. „Speckles“, Myokardstrukturen und deren Bewegung, die über die Zeit verfolgt werden (Speckle-Tracking). Die Analyse erfolgt Doppler-Winkel unabhängig und ermöglicht die Bestimmung der longitudinalen, radialen, zirkumferentiellen und Rotationsbewegung des Myokards.

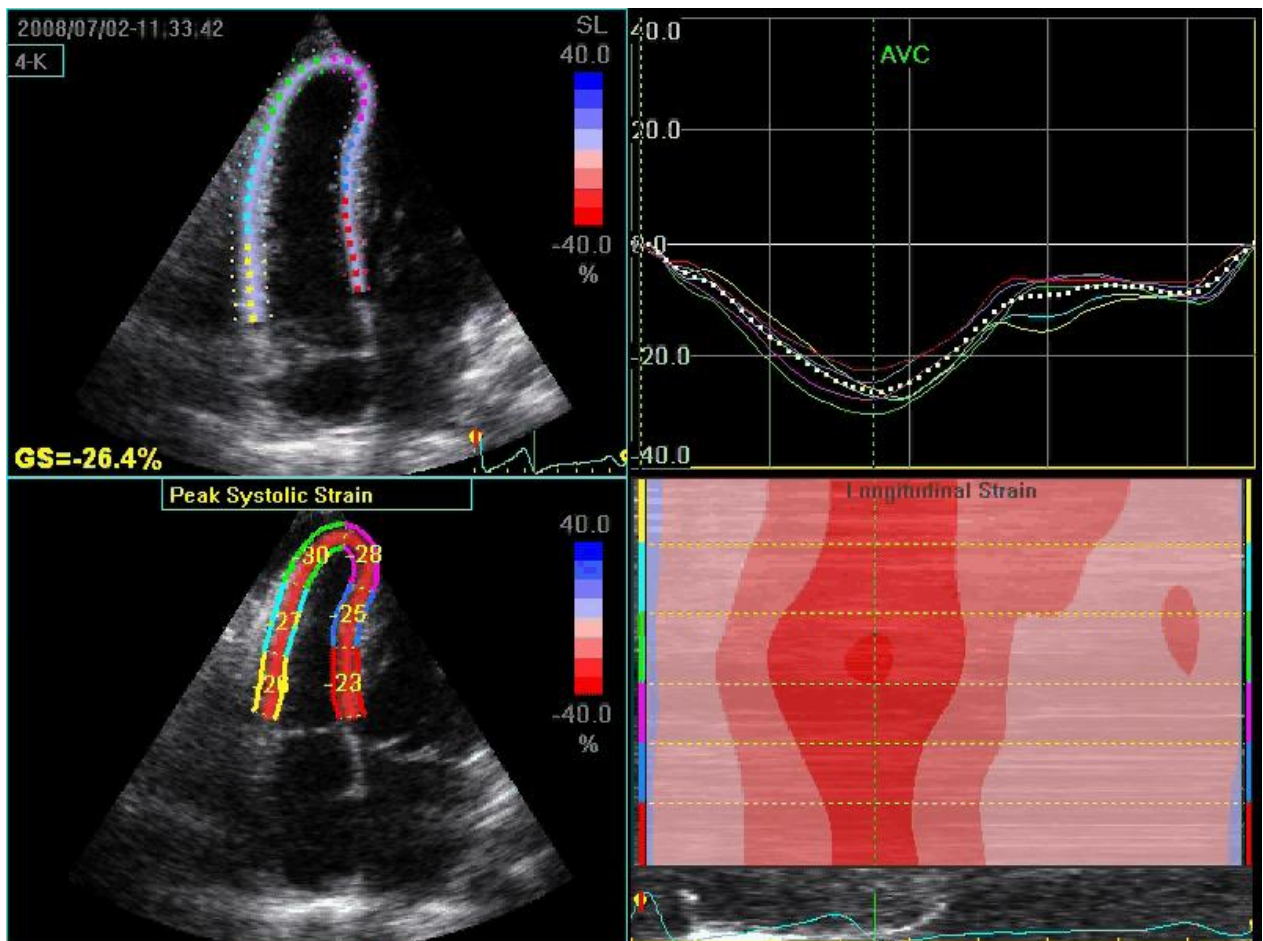


Abbildung 11: Longitudinaler 2D Strain des rechten Ventrikels

3.2.4 Offline Analyse

Alle Aufnahmen wurden digital zur Offline Analyse (EchoPac PC Dimension, GE Vingmed) gespeichert. B-Mode Aufnahmen, die eine 2D Schnittdarstellung der freien Wand des RV zeigten, wurden zur 2D Strain-Bestimmung unter Gebrauch von Speckle-Tracking Algorithmus verwendet. Es wurde der 2D Strain der basalen, mittleren und apikalen Segmente der freien Wand des RV bestimmt.

Zur Gewebedoppler-Analyse (TDI-Analyse) wurden drei Herzzyklen gespeichert. Der Messpunkt (the region of interest) für TDI-Strain wurde am basalen, mittleren und apikalen Segment der freien Wand des RV platziert. Aus drei aufeinander folgenden Herzzyklen wurde dann ein Durchschnittswert für TDI-Strain in jedem Segment berechnet.

In der Offline Analyse wurde außerdem die myokardiale Akzeleration während der isovolumetrischen Kontraktion (IVA) berechnet, die definiert ist als der Quotient aus der isovolumetrischen Kontraktionsgeschwindigkeit (IVV) und der Akzelerationszeit (AT; time to the peak velocity). Zudem wurde auch der rechtsventrikuläre myokardiale Performance-Index (RVMPI) oder „Tei-Index“ zur Beurteilung der globalen RV-Funktion bestimmt. Dieser berechnet sich aus:

(isovolumetrischer Kontraktionszeit + isovolumetrischer Relaxationszeit) / systolische Ejektionszeit (berechnet sich aus dem RVOT-Flussprofil und dem transtrikuspidalen Flussprofil mittels cw- oder pw-Doppler)

3.3 Analyse der inter- und intraobserver Variabilität

Zur Analyse der Variabilität von echokardiografischen Untersuchungsergebnissen zwischen verschiedenen Untersuchern haben drei Kardiologen ohne Wissen über klinische Patientendaten, unabhängig voneinander IVV und AT gemessen und damit IVA kalkuliert. Diese Messungen erfolgten bei 10 randomisierten Personen (fünf Patienten und fünf Probanden der Kontrollgruppe). Um die intraobserver Variabilität einschätzen zu können, bestimmte ein Untersucher IVA zweimal an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.

3.4 Statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen wurden mit der Software SPSS und SigmaPlot für Windows (Version 17.0, SPSS Inc, Chicago, Ill und SigmaPlot Version 11.0) durchgeführt.

Alle Ergebnisse werden als Durchschnittswerte angegeben (\pm SD). Unterschiede wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ war.

Es wurden nicht-parametrische statistische Tests zur Analyse der Messergebnisse verwendet. Der Wilcoxon-Test wurde für zusammenhängende Beobachtungen und der Friedman-Test zur Berechnung der Varianz abhängiger Messungen genutzt. Zum Vergleich der echokardiografischen Daten der Patienten, mit denen der Kontrollgruppe wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet.

Um die Abhängigkeit des Alters von klinischen Parametern zu prüfen, kam der Spearman Korrelationskoeffizient zur Anwendung.

Die Receiver operating characteristic (ROC-) Kurvenanalyse wurde durchgeführt, um zum einen die diagnostische Treffsicherheit zur Unterscheidung der Patienten von der Kontrollgruppe zu ermitteln und zum anderen optimale Grenzwerte bestimmen zu können.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Merkmale und Lungenfunktionstest

Die Patienten der Studie unterschieden sich in Bezug auf das Alter, das Geschlecht, den Body Mass Index (BMI) und den systolischen und diastolischen Blutdruck nicht von den Probanden der Kontrollgruppe. Auch in Hinsicht auf Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Arterielle Hypertonie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit SSc und der Kontrollgruppe (**Tabelle 3**). Die Werte der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxide (DLCO) werden als ein Prozentsatz der Normalwerte dargestellt, welche dem Alter und dem jeweiligen Hämoglobinwert angepasst wurden. Der Durchschnittswert der DLCO war signifikant reduziert in der Gruppe der Sklerodermie Patienten (63% des Normalwertes). Bei 10 Patienten mit der diffusen Form (91% der Patienten mit dSSc) und 8 Patienten mit der limitierten Form (73% der Patienten mit der ISSc) war die DLCO weniger als 80% des Normalwertes. Der Durchschnittswert für den sPAP, der vom transtrikuspidalen Druckgradienten abgeleitet wurde, lag in der Sklerodermiegruppe bei 23 ± 4 mmHg.

Tabelle 3: Klinische Merkmale, Daten werden als Mittelwert \pm SD aufgeführt, Geschlecht, Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus ausgenommen

	Sklerodermiegruppe (n = 22)	Kontrollgruppe (n = 22)	P Wert
Alter	57 \pm 13,4	57 \pm 13,9	0,90
Geschlecht (weiblich)	17	17	1,0
Systolischer RR, mmHg	134 \pm 21,1	132 \pm 16	0,83
Diastolischer RR, mmHg	79 \pm 8,1	84 \pm 9,6	0,17
Body Mass Index, kg/m ²	24,7 \pm 5,1	23,3 \pm 2,9	0,44
Arterielle Hypertonie	11	13	0,545
Hypercholesterinämie	7	5	0,498
Diabetes mellitus	3	2	0,635

4.2 Maße und systolische Funktion des rechten Ventrikels in der Konventionellen Echokardiografie

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die Diameter des rechtsventrikulären Ausflusstraktes RVOT1 ($29,2 \pm 4$ mm vs. $28,7 \pm 3,4$ mm, $p = 0,953$) und RVOT2 ($19,7 \pm 2,5$ mm vs. $20,1 \pm 3,3$ mm, $p = 0,559$) zwischen den Sklerodermie-Patienten und den Probanden der Kontrollgruppe. Auch die Durchmesser des RV ($31,3 \pm 3,5$ mm vs. $29,9 \pm 2,6$ mm, $p = 0,184$) und die RVEF ($55,4 \pm 12,3$ % vs. $58,2 \pm 8,2$ %, $p = 0,533$) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen. TAPSE, als Marker für die Rechtsherzfunktion, gemessen im M-Mode, war bei Patienten mit SSc zwar nicht signifikant kleiner im Vergleich zur Kontrollgruppe ($23,2 \pm 4,1$ mm vs. $26,5 \pm 2,9$ mm, $p < 0,06$) (**Abbildung 12**), aber tendentiell geringer bei den Erkrankten.

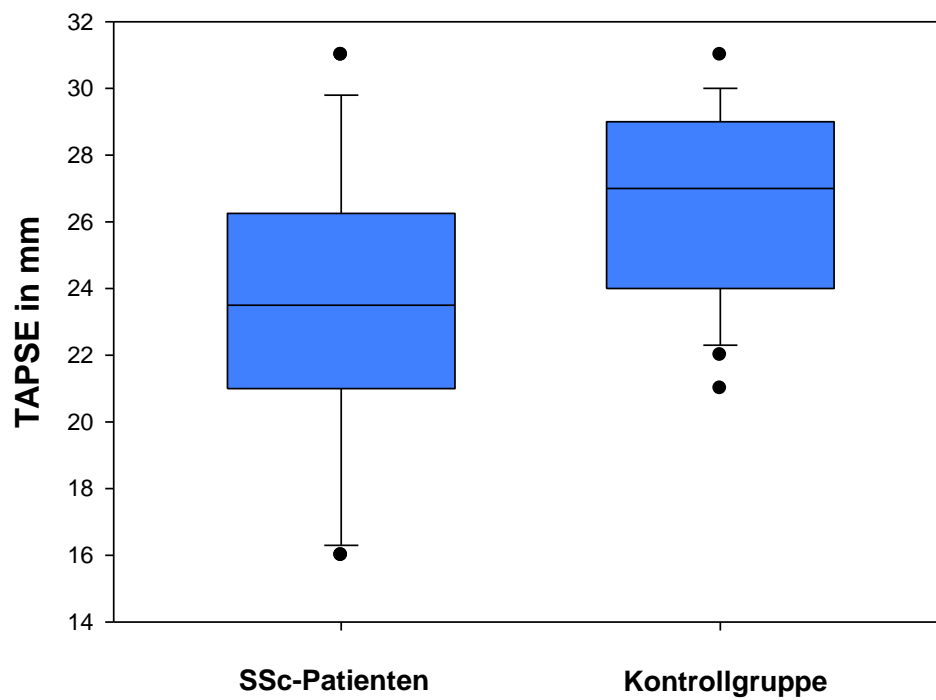


Abbildung 12: Darstellung des TAPSE in der Gruppe der SSc-Patienten und der Kontrollgruppe. TAPSE war bei den SSc-Patienten nicht signifikant kleiner ($p < 0,06$) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.3 Zweidimensionaler und Gewebedoppler Strain des rechten Ventrikels

In der Speckle Tracking Strain-Analyse ergaben sich zwischen den beiden Gruppen signifikante Unterschiede in den systolischen Strain-Werten im basalen und medialen Segment der freien RV-Wand, wobei in der Kontrollgruppe höhere Strain-Werte gemessen wurden. Im apikalen Segment gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied bei den systolischen Strain-Werten (**Abbildung 13**). Bei sechs Probanden der Kontrollgruppe und drei Sklerodermie-Patienten versagte die Analyse-Technik im basalen und medialen Segment, so dass in diesen Fällen keine 2D Strain-Werte bestimmt werden konnten. Für fünf Probanden der Kontrollgruppe und zwei Sklerodermie-Patienten konnten keine 2D Strain-Werte im apikalen Segment ausgewertet werden. Die Analyse der Strain-Werte, die mittels Gewebedoppler bestimmt wurden, zeigte signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen in allen Segmenten der freien RV-Wand (**Abbildung 14**). Bei nur einem Patienten konnten aufgrund von Artefakten und Reverberation keine Strain-Werte für das mediale Segment bestimmt werden (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: 2D und Gewebedoppler Strain, Daten werden als Mittelwert \pm SD aufgeföhrt

	Sklerodermiegruppe (n = 22)	Kontrollgruppe (n = 22)	P Wert
2D Strain basal, %	-21,6 \pm 8.9	-28,2 \pm 5,9	,024
2D Strain medial, %	-22,4 \pm 8	-29,1 \pm 5,8	,014
2D Strain apikal, %	-23.2 \pm 8.5	-27.6 \pm 4.6	,106
TDI Strain basal, %	-24,3 \pm 7,2	-28,5 \pm 6,4	,040
TDI Strain medial, %	-26,6 \pm 10	-33,4 \pm 7,2	,003
TDI Strain apikal; %	-25,2 \pm 7,9	-33,1 \pm 8	,004

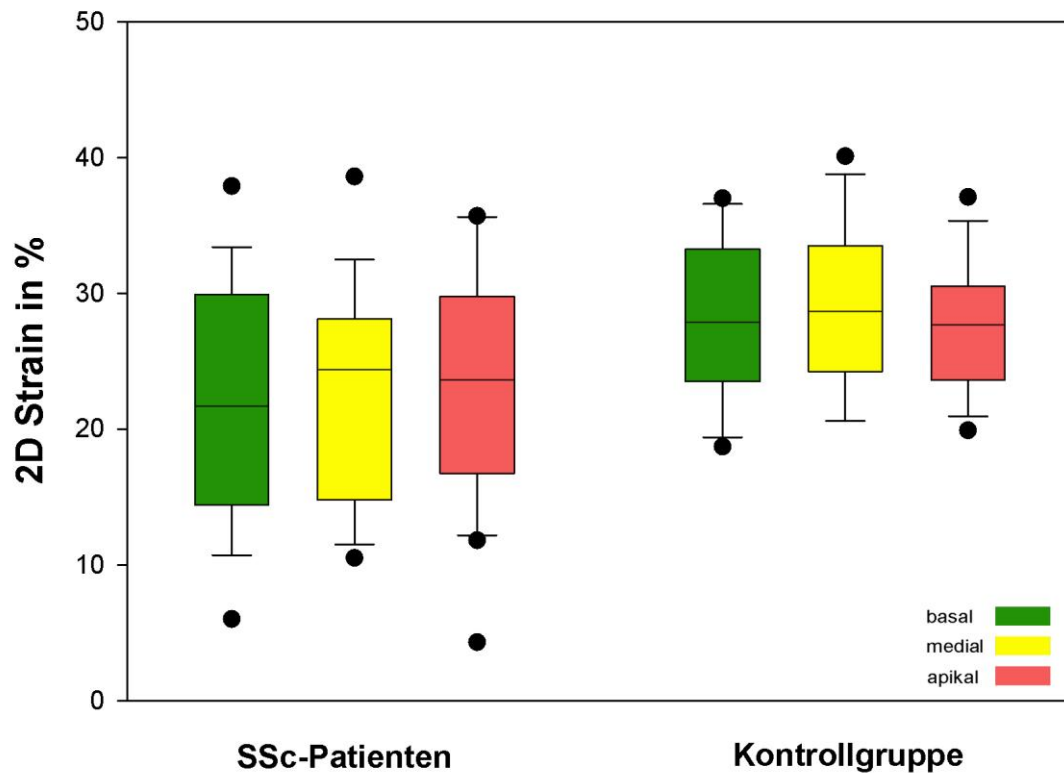


Abbildung 13: Darstellung der longitudinalen 2D Strain-Werte jeweils für die basalen, medialen und apikalen Segmente der SSc-Patienten und der Kontrollgruppe. Für die basalen und medialen Segmente der SSc-Patienten ergaben sich signifikant ($p=0,024$ (basal) und $p=0,014$ (medial)) kleinere Werte in der 2D Strain-Analyse.

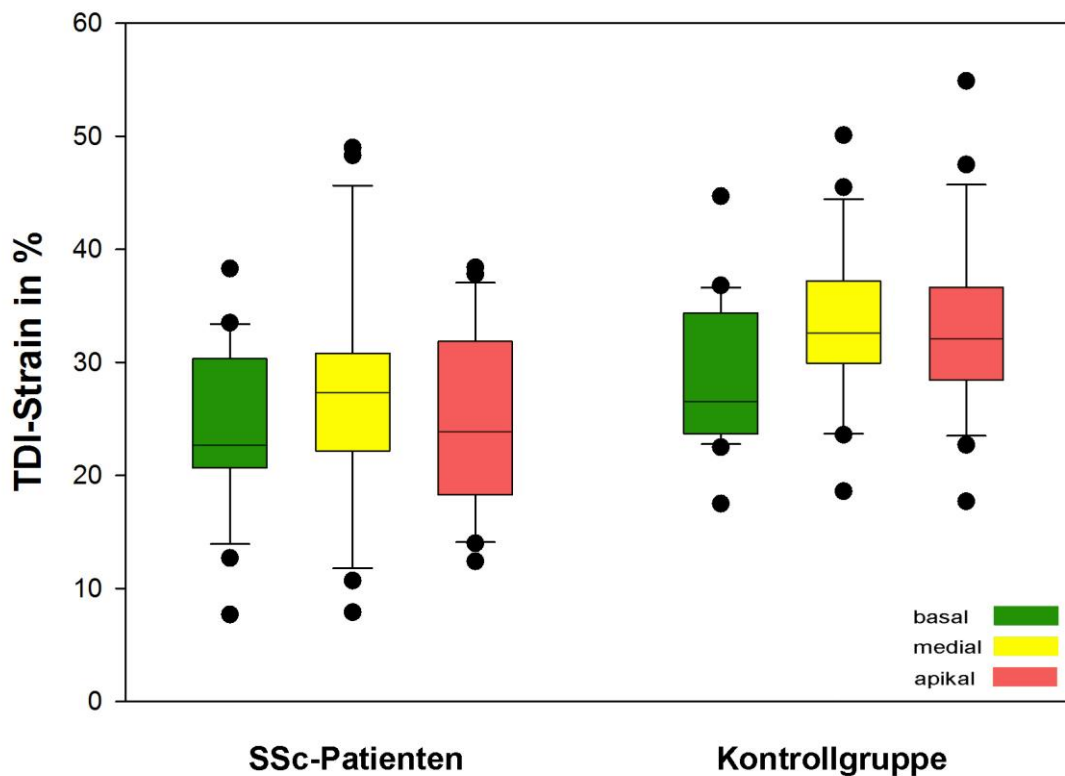


Abbildung 14: Darstellung der TDI Strain-Werte jeweils für die basalen, medialen und apikalen Segmente der SSc-Patienten und der Kontrollgruppe. Es ergaben sich für alle Segmente der SSc-Patienten signifikant kleinere Werte ($p=0,04$ (basal), $p=0,003$ (medial) und $p=0,004$ (apikal)) für die TDI-Messung.

4.4 Gepulster-Gewebedoppler

Die mittels pw-Gewebedoppler bestimmten Werte werden in der Tabelle 5 dargelegt. Bis auf die frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit (Em ; $p=0,128$) sind alle Werte bei Sklerodermie-Patienten statistisch signifikant kleiner im Vergleich zu den Werten der Kontrollgruppe. Die größten signifikanten Unterschiede wurden für IVRT, IVV, IVA und RVMPI mit einem p -Wert $< 0,001$ ermittelt (**Tabelle 5 und Abbildungen 15 - 18**).

Tabelle 5: Mittels Gewebedoppler bestimmte Parameter, gemessen an der freien Wand des Trikuspidalklappenannulus, Daten werden als Mittelwert \pm SD aufgeführt

	Sklerodermiegruppe (n = 22)	Kontrollgruppe (n = 22)	P Wert
Sm, cm/s	11,6 \pm 2,3	13,9 \pm 2,7	,005
Em, cm/s	11,3 \pm 3,4	12,9 \pm 3,6	,128
Am, cm/s	14,1 \pm 3,4	19 \pm 5,4	,002
IVV, cm/s	10,3 \pm 3	14,8 \pm 3	< ,001
AT, ms	44,6 \pm 12,7	37,2 \pm 9,8	,026
IVRT, ms	62,4 \pm 34,6	11,7 \pm 18,2	< ,001
IVA, m/s ²	2,3 \pm 0,4	4,1 \pm 0,8	< ,001
RVMPI	0,55 \pm 0,22	0,29 \pm 0,09	< ,001

Sm – systolische myokardiale Spitzengeschwindigkeit, Em – frühdiastrische myokardiale Geschwindigkeit, Am – spätdiastrische myokardiale Geschwindigkeit, IVV – isovolumetrische myokardiale Kontraktionsgeschwindigkeit, AT – Akzelerationszeit, IVRT – isovolumetrische Relaxationszeit, IVA – isovolumetrische Akzelerationszeit, RVMPI – rechtsventrikulärer myokardialer Performance Index

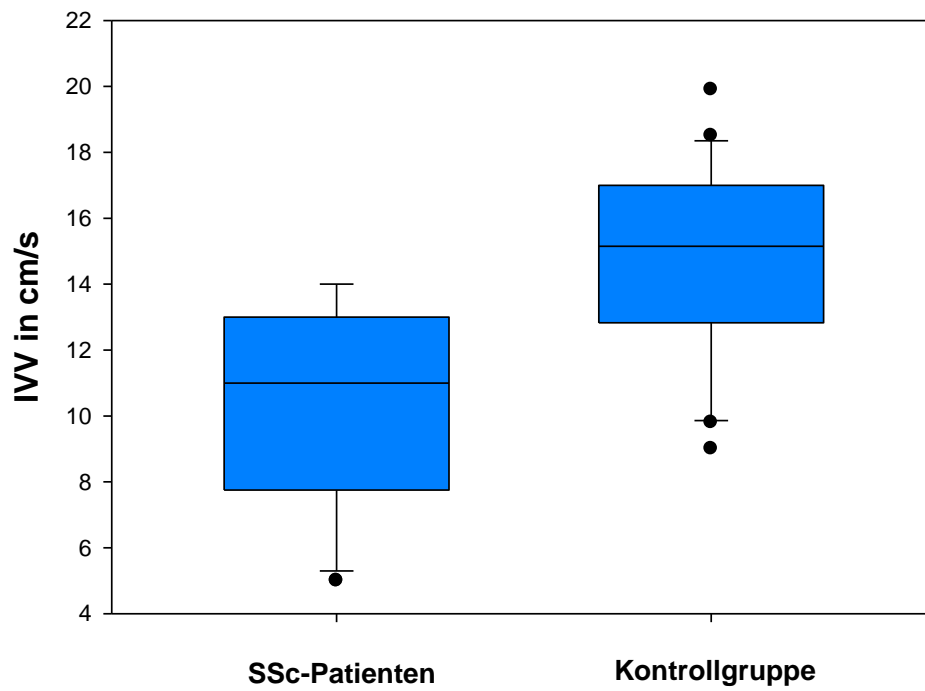


Abbildung 15: Darstellung der IVV in cm/s für die Gruppe der SSc-Patienten und die Kontrollgruppe. Die Werte für IVV sind mit $p < 0,001$ signifikant kleiner bei den SSc-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

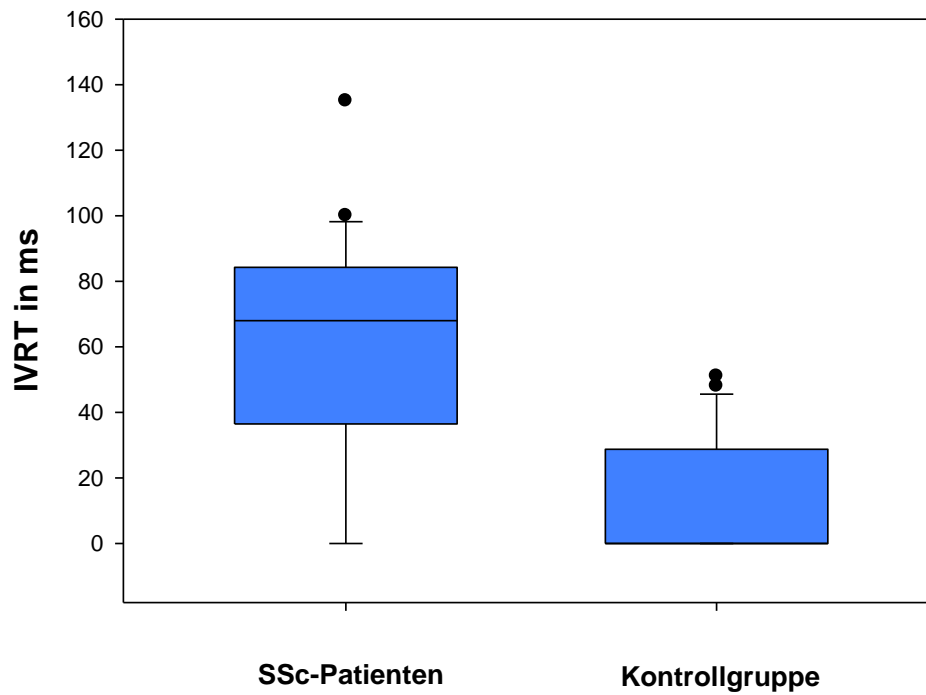


Abbildung 16: Darstellung der IVRT in ms für die Gruppe der SSc-Patienten und die Kontrollgruppe. Die IVRT ist mit einem $p < 0,001$ signifikant länger bei den SSc-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

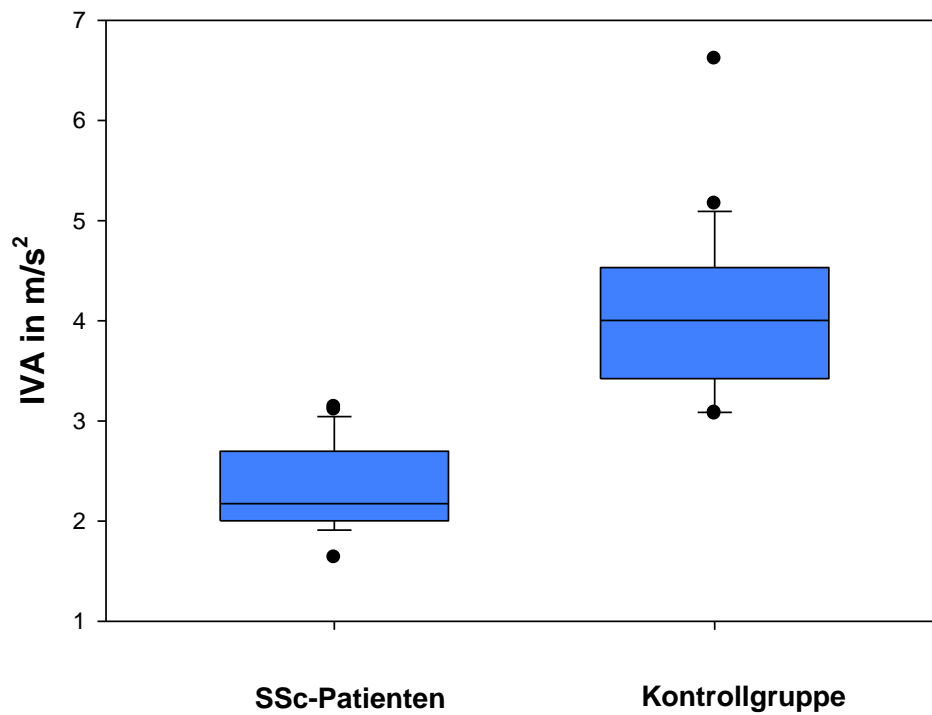


Abbildung 17: Darstellung der IVA in m/s^2 für die Gruppe der SSc-Patienten und die Kontrollgruppe. Die IVA ist mit einem $p < 0,001$ signifikant kleiner bei den SSc-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

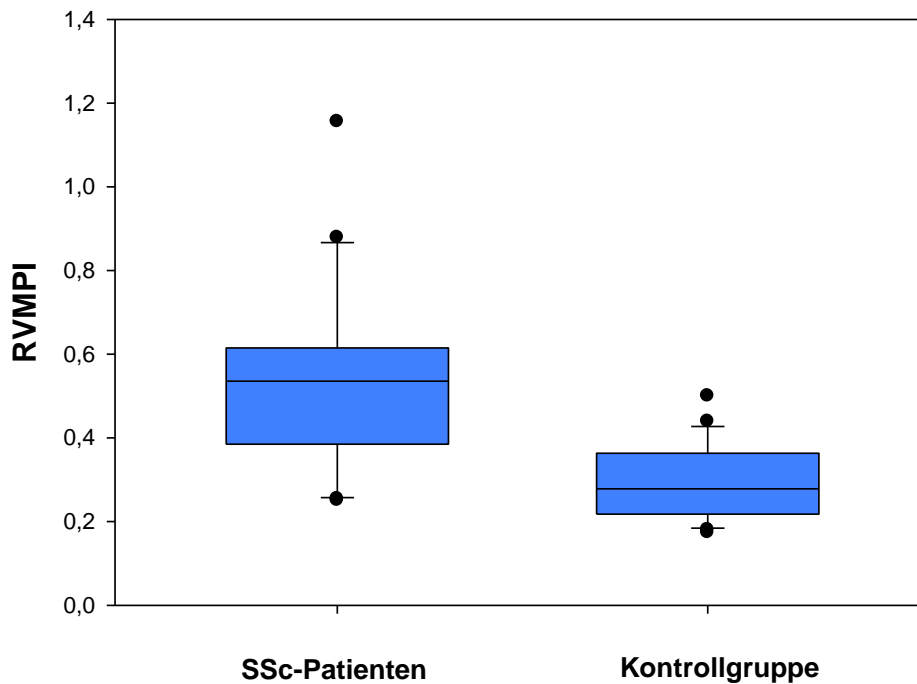


Abbildung 18: Darstellung des RVMPI für die Gruppe der SSc-Patienten und die Kontrollgruppe. Der RVMPI ist mit einem $p < 0,001$ signifikant größer bei den SSc-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.5 Vergleich zwischen diffuser und limitierter Systemischer Sklerose

Bei dem Vergleich der Sklerodermie-Patienten, die in die unterschiedlichen Subtypen eingeteilt wurden, wird deutlich, dass für keinen echokardiografisch bestimmten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den dSSc- und den ISSc-Patienten ermittelt werden konnte. Obwohl die Patienten mit der diffusen Form der SSc im Durchschnitt nur eine DLCO von 56,6% aufwiesen, wohingegen die DLCO bei den Patienten mit der limitierten Form der SSc im Durchschnitt bei 70,1% lag, zeichnete sich auch hier nur ein Trend einer geringeren DLCO bei dSSc und kein signifikanter Unterschied ab (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Vergleich der Sklerodermie Subtypen, Daten werden als Mittelwert \pm SD aufgeführt

	Diffuse Form der SSc Sklerodermiegruppe (n = 11)	Limitierte Form der SSc Sklerodermiegruppe (n = 11)	P Wert
Systolischer PAP, mmHg	23 \pm 6,5	23 \pm 2,7	,562
DLCO, %	56,6 \pm 16,5	70,1 \pm 13,8	,065
RVOT 1, mm	29,1 \pm 4,3	29,3 \pm 3,9	,847
RVOT 2, mm	20,5 \pm 2,5	18,7 \pm 2,3	,114
RV-Diameter, mm	31,2 \pm 2,9	31,4 \pm 4,2	,949
RVEF, %	49,9 \pm 8,5	52,4 \pm 8,8	,562
TAPSE, mm	22,6 \pm 4,6	23,8 \pm 3,8	,591
Sm, cm/s	11,6 \pm 2,7	11,5 \pm 2,1	1,00
Em, cm/s	10,3 \pm 3	12,3 \pm 3,7	,243
Am, cm/s	13,4 \pm 3,9	14,7 \pm 2,9	,300
IVV, cm/s	9,7 \pm 3,3	10,9 \pm 2,7	,401

AT, ms	44,3 ± 14,3	45 ± 11,5	,898
IVRT, ms	67 ± 37,8	58 ± 32,3	,606
IVA, m/s ²	2,2 ± 0,4	2,4 ± 0,4	,171
RVMPI	0,61 ± 0,28	0,49 ± 0,12	,365
2D Strain basal, %	-19,9 ± 7,7	-23,1 ± 10	,661
2D Strain medial, %	-21,2 ± 6,9	-23,6 ± 9,2	,604
2D Strain apikal, %	-21,8 ± 9,9	-24,4 ± 7,6	,656
TDI Strain basal, %	-24,5 ± 8,5	-24,1 ± 6,2	,847
TDI Strain medial, %	-22,7 ± 7,9	-30,8 ± 10,7	,173
TDI Strain apikal, %	-25,2 ± 7,6	-25,1 ± 8,5	,797

4.6 ROC-Analyse

Die ROC-Kurvenanalyse wurde durchgeführt, um die besten Grenzwerte zur Vorhersage einer systolischen und diastolischen RV-Funktionsstörung bei Patienten mit SSc und normalem PAP zu bestimmen. Der beste Parameter zur Vorhersage einer frühen systolischen Funktionsstörung war IVA mit einer AUC (area under the curve; Fläche unter der Kurve) von 0,988. Ein IVA Wert von weniger als $3,0 \text{ m/s}^2$ hat eine Sensitivität von 1,0 und eine Spezifität von 0,91 zur Vorhersage einer frühen systolischen rechtsventrikulären Funktionsstörung mit einem positiven prädiktivem Wert von 1,0 und einem negativen prädiktivem Wert von 0,92. Die AUC für IVV lag bei 0,861, die systolische myokardiale Geschwindigkeit (S_m) hatte eine AUC von 0,747 und TAPSE hatte eine AUC von 0,742 (**Abbildung 19**). Die von dem Speckle-Tracking abgeleiteten systolischen Strain-Werte im basalen, medialen und apikalen Segment der freien Wand des rechten Ventrikels hatten eine AUC von 0,708, 0,731 und 0,663. Die Gewebedoppler Strain-Werte hatten im basalen Segment eine AUC von 0,776, im medialen Segment von 0,74 und im apikalen Segment von 0,743 (**Abbildung 20**). IVRT, als ein Parameter für eine diastolische Funktionsstörung hatte mit 0,879 die beste AUC in diesem Bereich. Eine IVRT von 35 ms im basalen Segment der freien Wand des rechten Ventrikels hatte eine Sensitivität von 0,77 und eine Spezifität von 0,86 um Patienten mit SSc und diastolischer RV-Funktionsstörung zu identifizieren. Dabei betrug der positive prädiktive Wert 0,81 und der negative prädiktive Wert 0,78. Die AUC für die Werte der frühdiastolischen Geschwindigkeiten (E_m) lag bei 0,633 und für die spätdiastolischen Geschwindigkeiten (A_m) bei 0,771. Der RVMPI hatte eine AUC von 0,88.

Abbildung 19: Analyse der Receiver operating characteristic (ROC)- Kurve für MPI – Myokardiale Performance Index (des RV), IVA – isovolumetrische Akzelerationszeit, S(m) – systolische myokardiale Geschwindigkeit und TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion. IVA zeigt die größte Fläche unter der Kurve (0,988) zur Vorhersage einer frühen systolischen Funktionsstörung.

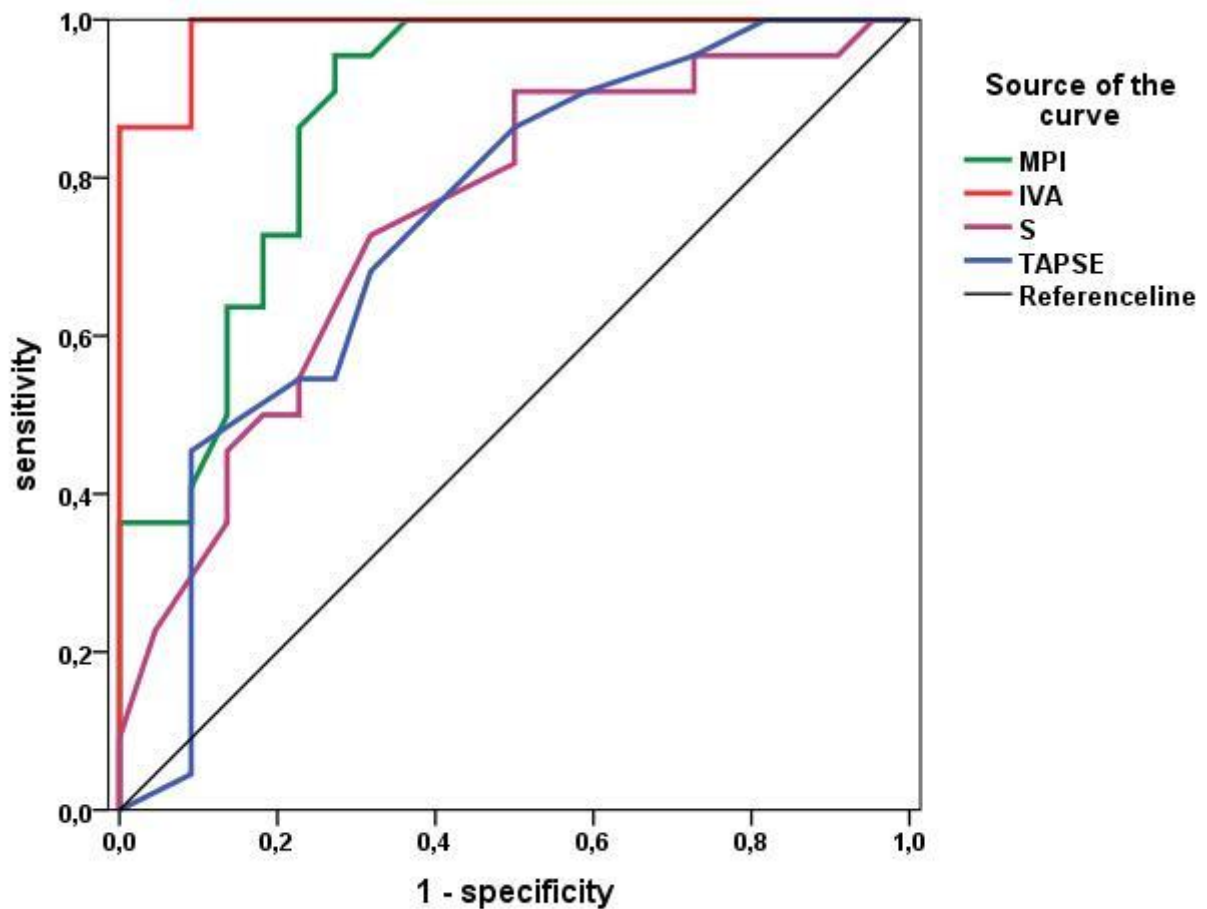
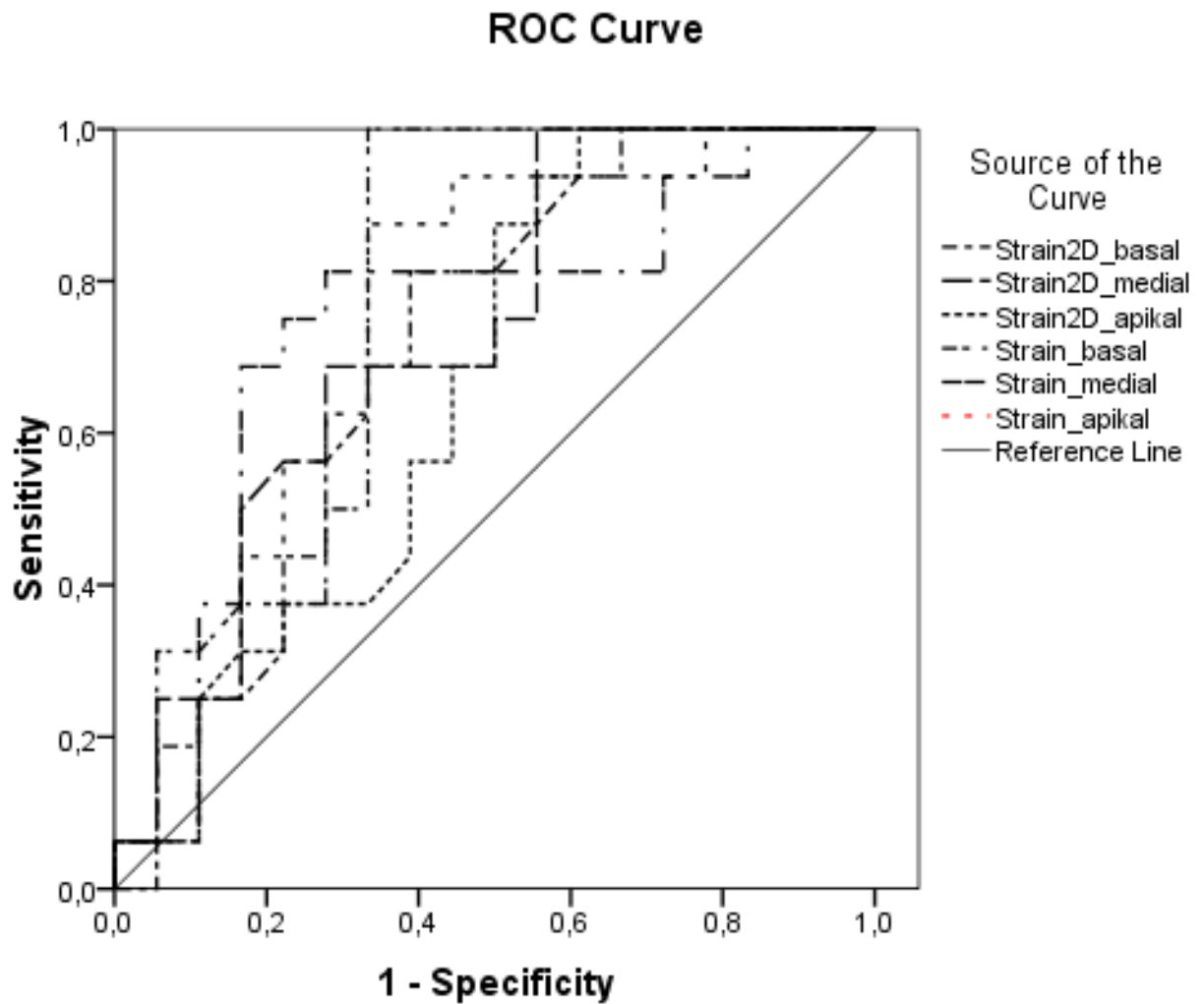


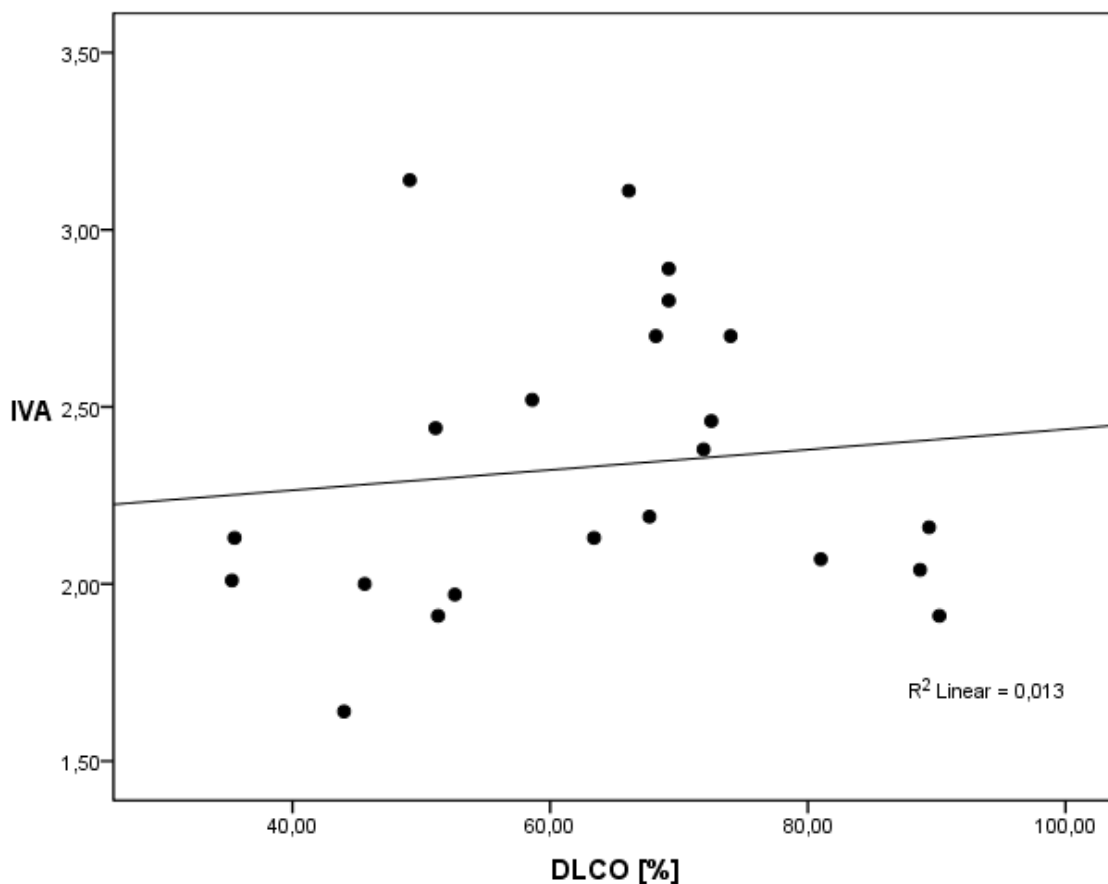
Abbildung 20: Analyse der Receiver operating characteristic (ROC)- Kurve für die mittels Speckle Tracking ermittelten systolischen Strain-Werte (2D Strain) und die Gewebedoppler Strain-Werte (Strain) für das basale, mediale und apikale Segment der freien Wand des rechten Ventrikels.



4.7 Korrelation von DLCO und systolischer Funktion des rechten Ventrikels

Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen einer frühzeitigen Beeinträchtigung der systolischen RV-Funktion, angezeigt durch eine reduzierte IVA und dem Grad der Verminderung der Lungendiffusionskapazität (DLCO) im Lungenfunktionstest (**Abbildung 21**).

Abbildung 21: Lineare Regressionsanalyse zur Korrelation zwischen der frühzeitigen Beeinträchtigung der systolischen RV-Funktion, angezeigt durch eine reduzierte IVA und dem Grad der Verminderung der DLCO im Lungenfunktionstest. Der Korrelationskoeffizient (nach Pearson) $r=0,013$ zeigt keine Korrelation zwischen den zwei Parametern.



4.8 Interobserver und Intraobserver Variabilität

Es zeigte sich eine gute inter- und intraobserver Variabilität für IVA mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von 0,97 (KI 0,94 – 0,99), $p < 0.0001$ und 0,98 (KI 0,97 – 0,99), $p < 0.0001$.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methode

5.1.1 Echokardiografie

Zur Erhebung der echokardiografischen Befunde wurden alle Untersuchungen gemäß aktueller Richtlinien für Echokardiografie durchgeführt (58). Um Fehler durch Verwendung mehrerer Modelle zu vermeiden, wurden nur Ultraschallgeräte einer Firma genutzt. Des Weiteren haben wir spezielle Verfahren, wie den Gewebedoppler und die Speckle Tracking Analyse verwendet, um die höchstmögliche Genauigkeit für die evaluierten Parameter zu erzielen.

Die Qualität der Gewebedoppler-Untersuchung hängt sehr von der Geräteeinstellung, der Schallbarkeit und von der Gewebeinterposition mit ggf. Artefaktbildung ab. Deshalb sollten folgende Prinzipien beachtet werden: das Timing (festlegen von Zeitintervallen für die off-line Analyse) sollte anhand der Pulmonalklappenöffnung erfolgen; im apikalen Vierkammerblick sollte der Schallkopf so positioniert werden, dass die freie RV-Wand möglichst parallel zum Doppler-Strahl verläuft; der Farbsektor sollte so klein wie nötig eingestellt werden, um die freie RV-Wand zu erfassen (so wird eine möglichst hohe Bildrate erreicht); Messungen sollten aus mindestens drei Zyklen entnommen und dann der Mittelwert berechnet werden (31).

Nur drei Patienten konnten aufgrund eines echokardiografisch schlecht darstellbaren RV nicht in die Studie eingeschlossen werden. Dies deutet auf eine annehmbare Untersuchungsmöglichkeit der RV-Funktion bei Patienten mit SSc mittels Echokardiografie hin.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit SSc ohne PAH eine verminderte systolische und diastolische RV-Funktion haben. Diese Ergebnisse waren unabhängig davon, ob die Patienten an der limitierten oder der diffusen Form der SSc erkrankt sind.

5.2.1 Echokardiografie

5.2.1.1 Konventionelle Echokardiografie

In unserer Studie konnte mit keinem Parameter der konventionellen Echokardiografie ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der SSc-Patienten und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. TAPSE war zwar tendentiell geringer bei den SSc-Patienten, allerdings ließ sich auch mit diesem Parameter, der als Marker der globalen Rechtsherzfunktion gilt, keine Signifikanz im Unterschied der beiden Studiengruppen zeigen.

In früheren Studien konnte für TAPSE eine gute Korrelation mit der RV-EF bei Patienten mit PAH gezeigt werden (52;59). Das Ausmaß der Exkursion der Trikuspidalklappenebene während der Systole (TAPSE in mm) kann somit auf die RV-EF bezogen werden (5 mm ~ 20% RV-EF, 10 mm ~ 30% RVEF, 15 mm ~ 40% RV-EF, 20 mm ~ 50% RVEF).

Da die Funktion des RV durch eine verminderte Funktion des LV beeinflusst werden kann, wurde bei allen Patienten und den Probanden der Kontrollgruppe die Funktion des LV in der konventionellen Echokardiografie untersucht, wobei sich ergeben hat, dass diese normal war und keine Unterschiede zwischen den Gruppen auftraten.

5.2.1.2 Gewebedoppler und zweidimensionaler Strain

Sowohl die mittels Gewebedoppler bestimmten systolischen Geschwindigkeiten und Strain-Werte als auch der longitudinale 2D Strain sind brauchbare Parameter, um frühe

rechtsventrikuläre systolische Funktionsstörungen bei Patienten mit SSc und ohne Anzeichen (im Doppler) einer PAH festzustellen, auch, wenn bei diesen Patienten die Diameter und die RVEF im Vergleich zu der Kontrollgruppe normal waren. In unserer Studie ermittelten wir für die systolische myokardiale Geschwindigkeit (Sm) signifikant kleinere Werte bei Patienten mit SSc im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch waren die entsprechenden Werte trotzdem noch im Normbereich, wenn man vorherige veröffentlichte Studien berücksichtigt (60-64).

Vergleicht man die Parameter, die mittels konventioneller echokardiografischer Methoden bestimmt wurden, mit denen, neuerer Methoden, wie dem Gewebedoppler und 2D Strain, wird deutlich, dass eine frühzeitige Detektion einer RV-Funktionsstörung bei Patienten mit SSc ohne klinische Anzeichen einer kardialen Beteiligung, nur mit Hilfe neuerer Methoden realisierbar ist. Mit Hilfe des Gewebedopplers ließen sich in unserer Studie sowohl für die basalen und medialen als auch für die apikalen Segmente des RV signifikant verminderte Strain-Werte bei den SSc-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe finden.

Horton et al. verglichen in einer Übersichtsarbeit die Rolle der konventionellen Echokardiografie mit neueren Methoden, wie dem Gewebedoppler und der 2D Strain-Analysetechnik, und kamen zu dem Schluss, dass durch den Fortschritt hinsichtlich echokardiografischer Methoden die Bemessung des RV und die Bestimmung dessen Funktion verbessert werden konnte und dass zu einer echokardiografischen Untersuchung sowohl konventionelle als auch neuere Methoden genutzt werden sollten, um eine umfangreiche Beurteilung des RV vornehmen zu können (27).

Die Gewebedoppler-Echokardiografie (Tissue Doppler Imaging; TDI) und die 2D Strain-Echokardiografie verbessern die Beurteilbarkeit der myokardialen systolischen und diastolischen Funktion, sowohl des linken als auch des rechten Ventrikels und führen somit auch zum besseren Nachweis subklinischer kardialer Beteiligung bei Patienten mit SSc (65;66). Frühere Studien haben gezeigt, dass eine LV-Hypertrophie und diastolische Funktionsstörung häufig bei Patienten mit SSc auftritt, während die systolische Funktion meist nur leicht vermindert oder sogar normal ist (67-70).

Lopez-Candales et al. konnten in einer Studie bei Patienten mit bereits bestehender milder pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu Normalpersonen signifikant reduzierte

Strain-Werte ($-27,3 \pm 7,1\%$ vs $-31,9 \pm 8,7\%$) und eine verlängerte Zeit bis zum Erreichen des maximalen Strain-Wertes für die laterale RV-Wand nachweisen (71) mit einem allerdings großen Überlappungsbereich der Einzelwerte. Auch bei diesen Patienten befanden sich die Werte für TAPSE noch im Normalbereich. Strain und Strainrate wurden bisher nur anhand von Fallberichten bei Patienten mit Lungenembolie (29) und nach Lungentransplantation (28) und in Patientenstudien mit geringer Fallzahl bei pulmonaler Hypertonie unterschiedlicher Genese untersucht (31) und erwiesen sich als sehr empfindliche Parameter der regionalen RV-Funktion. Die apikalen Segmente der freien RV-Wand nehmen in frühen Stadien der Rechtsherzbelastung hinsichtlich der Kontraktilität zu (erkennbar an erhöhten Strain- und Strainrate-Werten) und zeigen später reduzierte Werte, nach Lungen-Transplantation kommt es zu einer schnellen Erholung dieser Werte (28), dagegen zeigten die Werte der basalen freien RV-Wand auch oft nach 6 Monaten noch keine Erholung.

Auch mit Hilfe der 2D, nicht-Doppler basierten Echokardiografie ließen sich für die Strain- und Strainrate-Werte signifikante Unterschiede zwischen den SSc-Patienten und der Kontrollgruppe zeigen.

Der direkte Vergleich zur Gewebedoppler basierten Bestimmung ergibt eine gute bis moderate Übereinstimmung bei Normalpersonen und Patienten (31;43). Es ist zu beachten, dass die mittels 2D bestimmten Strain-Werte durchschnittlich 5 - 10% niedriger sind als die Strain-Werte im Gewebedoppler.

Erste Studien mit Verlaufsbeobachtungen anhand von Therapieüberwachung der RV-Funktion bei pulmonaler Hypertonie existieren bereits (31) und müssen noch von umfangreicheren Erfahrungen bestätigt werden.

Inwieweit sich diese Methode als robuster, weniger Artefakt- und Mitbewegungs-anfällig und praktischer erweist, werden weitere zukünftige Studien zeigen müssen.

Frühere Studien nutzten diese Methode zur Untersuchung der Kontraktilität des RV und konnten damit detailliert und gezielt die regionale kontraktile Funktion darstellen (31).

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass sich die 2D Strain-Analysetechnik gut eignet, um regionale systolische Funktionsstörungen bei Patienten mit SSc

darzustellen, was durch eine akzeptable AUC in der ROC-Analyse dargelegt werden kann. Gleichzeitig muss aber auch kritisch betrachtet werden, dass nicht bei allen Patienten und Probanden der Kontrollgruppe die freie Wand des RV vollständig bewertbar war, bedingt durch teilweise schlechte Abgrenzbarkeit der einzelnen Segmente des RV.

Aus diesem Grund scheint diese Methode im klinischen Alltag zur Darstellung des RV weniger zuverlässig zu sein, wenn man sie im Vergleich zum Gewebedoppler betrachtet.

IVA ist ein neuer sensitiver Parameter zur Erfassung der kontraktiven Ventrikelfunktion. Mit diesem neuen Gewebedoppler-Parameter können sehr gute und valide Aussagen zur systolischen RV-Funktion gemacht werden.

Er wurde in verschiedenen experimentellen und klinischen Studien evaluiert (35;72-75). Viele Studien zeigten, dass schon kleine Veränderungen in der kontraktiven Funktion über die Bestimmung und Auswertung von IVA erfasst werden können, während Veränderungen in der Vor- und Nachlast, die im physiologischen Normbereich lagen, IVA nicht beeinflusst haben. IVA ist im Gegensatz zu den anderen per Gewebedoppler abgeleiteten Parametern, wie die systolische Geschwindigkeit, Strain und Strainrate robuster und auch relativ unabhängig von der Vor- und/oder Nachlast (76).

In früheren klinischen Studien konnte festgestellt werden, dass über IVA, gemessen auf Höhe des Trikuspidalklappenannulus, eine verminderte systolische RV-Funktion im Verhältnis zu dem Grad der Regurgitation bei Patienten nach Fallot-Tetralogie Operation bestimmt werden kann (37;40).

Auch zur Beurteilung der Reduktion einer „funktionellen Reserve“ beider Ventrikel nach Operationen bei Transposition der großen Gefäße wurde IVA verwendet (77). Zudem ist IVA ein zuverlässiger, nicht-invasiver Parameter, mit Hilfe dessen ein positiver Therapieeffekt auf die systolische RV-Funktion von CPAP bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom gezeigt werden kann (78).

Des Weiteren konnte IVA auch zur frühzeitigen Erfassung einer systolischen RV-Funktionsstörung bei Patienten mit Mitralklappenstenose und ohne Anzeichen einer venösen Stauung dienen (72).

Tayyareci et al. konnten in einer weiteren Studie zeigen, dass IVA auch zur Ermittlung einer frühen systolischen RV-Funktionsstörung bei COPD-Patienten gut geeignet ist und eine solche Störung schon vor allgemeinen Symptomen der Rechtsherzbelastung, wie des venösen Rückstaus, mit den richtigen echokardiografischen Parametern, wie IVA, erfasst werden kann (79).

Unsere Ergebnisse zeigen deutlich, dass die rechtsventrikuläre IVA, die mittels pw-Gewebedoppler über dem lateralen Trikuspidalklappenannulus abgeleitet wurde, den größten Vorhersagewert, mit der besten AUC zur Erfassung früher systolischer Funktionsstörungen hat. Dieser Parameter zeichnet sich durch eine geringe inter- und intraobserver Variabilität aus und kann als ein genauer und nicht-invasiver Parameter zur Beurteilung der systolischen RV-Funktion bei Patienten mit SSc und speziell zur Erfassung früher systolischer Beeinträchtigung eingesetzt werden. Werte für $IVA < 30 \text{ m/s}^2$ erfassen Patienten mit SSc mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 91%.

Bei mehr als 85% der Patienten unserer Studie zeigte sich eine reduzierte DLCO, wobei eine verminderte DLCO einen guten Vorhersagewert zur Entwicklung einer PAH bei SSc Patienten hat. Diese kann schon Jahre vor einer ersten Diagnosestellung existieren (12).

In einer Korrelationsanalyse konnten wir keinen Zusammenhang zwischen IVA und dem Ausmaß einer DLCO-Reduktion im Lungenfunktionstest finden. Somit lassen unsere Ergebnisse vermuten, dass bei solchen Patienten eine frühe rechtsventrikuläre myokardiale Beeinträchtigung unabhängig von einer pulmonalen Beteiligung auftritt.

Lindqvist et al. konnten eine Verminderung der diastolischen RV-Funktion mit einer Dickenzunahme der RV-Wand und Bereichen des rechten Vorhofes bei Patienten mit SSc und einem normalen PAP zeigen. Die systolische Funktion sowohl des linken als auch des rechten Ventrikels war unverändert, obwohl bei der Patienten Gruppe die pulmonalarterielle Akzelerationszeit reduziert war (80). Da die linksventrikuläre Funktion

unbeeinträchtigt war, fiel es den Autoren schwer, die Veränderungen in der diastolischen RV-Funktion einer Myokardfibrose oder einer Ischämie aufgrund intermittierender Koronarspasmen allein zuzuschreiben. Sie nahmen an, dass der wahrscheinlichste Grund eine geringe oder frühe intermittierende PAH sein könnte, da der sPAP bei der Bestimmung mittels Doppler-Echokardiografie und Kalkulation über den transtrikuspidalen Druckgradienten unterschätzt worden sein könnte (81-83).

Unsere Ergebnisse der diastolischen RV-Funktionsstörung sind vergleichbar mit denen, die von Lindqvist et al. publiziert wurden. Allerdings fanden wir auch eine reduzierte systolische Funktion des RV, von der wir aufgrund der verminderten IVA ausgehen. Und auch die Werte für die systolische myokardiale Geschwindigkeit (S_m) waren signifikant kleiner, verglichen mit den Werten unserer Kontrollgruppe. Jedoch waren diese trotzdem noch im Normbereich gemäß der Werte aus vorherigen publizierten Studien (60-64). Und auch durch TAPSE konnte zwar eine Tendenz hin zur systolischen RV-Funktionsminderung bei SSc-Patienten verzeichnet werden, allerdings waren die Unterschiede zwischen unseren Studiengruppen für die TAPSE-Werte nicht signifikant. Deshalb ist die systolische myokardiale Geschwindigkeit sowie auch TAPSE allein nicht geeignet zur Erkennung einer frühen systolischen Funktionsstörung bei Patienten mit SSc. Es sind aber brauchbare Parameter in der echokardiografischen Routineuntersuchung zur Beurteilung der RV-Funktion, bei Patienten mit klinisch relevanten systolischen RV-Funktionsstörungen.

IVA wird berechnet aus dem Quotient von IVV und AT. Wir haben in unserer Kontrollgruppe im Vergleich zu den Ergebnissen von Lindqvist et al. höhere Werte für IVV ermittelt (80). Dennoch sind unsere Werte für IVV in der Kontrollgruppe vergleichbar mit Normalwerten für IVV, welche von dem selben Autor früher publiziert wurden (62).

5.2.1.3 Einflussfaktoren auf echokardiografische Parameter

Zur korrekten Einschätzung der ermittelten Werte ist es wichtig, die *Altersabhängigkeit* einzelner Parameter zu berücksichtigen. Allerdings gibt es hinsichtlich der altersabhängigen Normwerte kontroverse Daten. Nach Daten einer sehr umfangreichen

Untersuchung (32) sind die systolischen myokardialen Geschwindigkeiten der freien RV-Wand altersunabhängig. Das E'/A'-Verhältnis der myokardialen Geschwindigkeit nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab, die isovolumetrischen Zeiten sind dagegen altersunabhängig. Andere Untersucher konnten einen deutlichen Altersunterschied der systolischen und diastolischen longitudinalen und radialen Geschwindigkeiten feststellen (30;33). Es ergaben sich mit zunehmendem Lebensalter niedrigere longitudinale systolische Geschwindigkeiten, dagegen höhere radiale systolische Geschwindigkeiten (diskutiert als kompensatorisch erhöht zum Ausgleich der longitudinalen Funktion), die diastolischen Werte waren sowohl longitudinal als auch radial bei Jüngeren höher (33). Weitere Untersucher beschreiben auch für IVA eine Altersabhängigkeit. Die höchsten Werte für IVA werden in der zweiten Lebensdekade gefunden, mit einem progressiven Abfall der Werte für IVA in jeder folgenden Lebensdekade (36). Die Spannweite für das Alter in unserer Studienpopulation reichte von 31 bis 77 Jahren mit einem Durchschnittsalter von $57,5 \pm 12,9$ Jahren. Um altersabhängige Fehlerquellen zu vermeiden, besaß unsere Kontrollgruppe den gleichen Altersbereich mit einem Durchschnittsalter von $57,4 \pm 13,4$ Jahren, im Bereich von 30 bis 78 Jahren.

Obwohl in unserer Studie drei Patienten aufgrund eines reduzierten Schallfensters nicht untersuchbar waren, war die *inter- und intraobserver Variabilität* für alle untersuchten Parameter sehr gering. Das deutet darauf hin, dass die konventionellen, aber auch die neuen hier untersuchten Parameter gut in den klinischen Alltag implementiert werden können.

In Übereinstimmung mit Lindqvist et al. bestimmten auch wir den *sPAP* zu einem einzelnen Messzeitpunkt (in Ruhelage). Eine intermittierende PAH, die meist durch leichte körperliche Anstrengung hervorgerufen wird, konnte aufgrund eines einzelnen Messungszeitpunktes bei unserer Patientengruppe nicht ausgeschlossen werden.

5.2.1.4 Vergleich der Sklerodermie Subtypen

Während in unserer Studie im Vergleich der Sklerodermie Subtypen untereinander keine signifikanten Unterschiede, weder in der systolischen noch in der diastolischen

RV-Funktion gefunden wurden, haben Hsiao et al. in einer echokardiografischen Studie zur Rechtsherzfunktion bei SSc-Patienten einen signifikanten Unterschied im RVMPI zwischen den beiden Gruppen ermittelt. Da der RVMPI bei den Patienten mit ISSc größer gewesen ist, als bei der Gruppe mit dSSc, wurde daraus geschlossen, dass bei der diffusen Form der SSc eventuell eine bessere systolische und diastolische RV-Funktion besteht (24). Es muss jedoch beachtet werden, dass in dieser Studie zum einen, Patienten mit arterieller Hypertonie sowie auch Niereninsuffizienz nicht ausgeschlossen wurden und zum anderen, die Gesamtzahl der Patienten zu gering war, um zuverlässige Rückschlüsse über die Subgruppen der SSc treffen zu können.

5.2.1.5 Andere Methoden zur Diagnostik des rechten Ventrikels

Da die Geometrie des RV sehr komplex ist und seine Funktion von äußeren Faktoren, wie Vor- und Nachlast und auch von der Funktion des LV abhängig ist, gibt es die Tendenz zur Suche nach weiteren Methoden, die die Ermittlung zuverlässiger Daten des RV ermöglichen. Die 3D-Echokardiografie, die Kardio-MRT und die Kardio-CT sind alternative, nicht-invasive Techniken, die zur Beurteilung der RV-Funktion herangezogen werden können. In einer Studie von Sugeng et al. wurde eine volumetrische Analyse des RV mittels 3D-Echokardiografie, Kardio-MRT und Kardio-CT vorgenommen und die drei nicht-invasiven Methoden miteinander verglichen. Als Referenz galten die mittels MRT bestimmten Werte. Es ergaben sich vergleichbar gute Messergebnisse für alle drei Methoden, wobei die mittels CT bestimmten RV-Volumina tendenziell leicht überschätzt und die mittels 3D-Echokardiografie bestimmten RV-Volumina leicht unterschätzt wurden (84).

Eine Untersuchung des RV kann auch mit Hilfe des Rechtsherzkatheters durchgeführt werden, der zum Bereich der invasiven Herzdiagnostik zählt. Eine Indikation zur Rechtsherzkatheter-Untersuchung ist bei unklarer rechtskardial führender Symptomatik mit Bestimmung des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes zur weiteren Differenzierung linkskardialer, pulmonaler und rechtskardialer Erkrankungen gegeben. Jedoch sind hämodynamische Untersuchungen im kleinen Kreislauf durch verbesserte nicht-invasive Verfahren nicht in der Standardherzkatheter-Untersuchung vorgesehen (85).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Bestimmung der RV-Volumina und der systolischen RV-Funktion mittels 3D-Echokardiografie mit den durch Kardio-MRT erhobenen Befunden bei Erwachsenen und Kinder mit angeborenen Herzerkrankungen gut korrelieren (86;87).

Die MRT wird als eine sehr genaue Methode zur Beurteilung der RV-Funktion erachtet (52;88). Es scheint eine schnelle und nicht-invasive Technik zur Erfassung subklinischer RV myokardialer Beteiligung bei SSc-Patienten zu sein (89) und kann auch zur Beurteilung des RV bei sekundärer Herzbeteiligung bei Patienten mit PAH verwendet werden (90).

Hachulla et al. untersuchten SSc-Patienten mittels Kardio-MRT und stellten fest, dass die MRT eine zuverlässige und sensitive Methode zur Diagnostizierung einer Herzbeteiligung bei dieser Patientengruppe ist. Des Weiteren ist es mit dieser Methode möglich, eine Analyse der entzündlichen, mikrovaskulären und fibrotischen Komponenten der Erkrankung vorzunehmen (88;91). Dies stellte sich als ein Vorteil im Vergleich zu echokardiografischen Befunden, die ebenfalls in der Studie erhoben wurden, dar. In Bezug auf die Untersuchung der Herzklappen, vor allem für das PAH Screening mittels transtrikuspidalem Gradienten, erwies sich die Echokardiografie als brauchbarer. Auch mittels Kardio-MRT wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen ISSc- und dSSc-Patienten gefunden. Interessanterweise konnte bei einigen Patienten eine RV-Dilatation nachgewiesen werden, die nicht durch eine PAH verursacht werden konnte, da diese mittels Rechtsherzkatheter ausgeschlossen wurde (91). Dies unterstützt unsere Studienergebnisse, eine primäre myokardiale Beteiligung bei SSc-Patienten ohne PAH. In einer Studie von Tzelepis et al. wurden 36 SSc-Patienten mittels Kardio-MRT untersucht. Unter Kontrastmittelgabe konnte bei 66% der SSc-Patienten eine Myokardfibrose nachgewiesen werden (92).

Trotz der guten Bildqualität und Reproduzierbarkeit der MRT sind die Datenaquirierung und Auswertung im Vergleich zur Echokardiografie deutlich zeitaufwändiger und einige Patientengruppen mit Kontraindikationen können nicht mittels MRT untersucht werden. Außerdem muss auch der hohe Kostenfaktor der MRT und die limitierte Verfügbarkeit beachtet werden.

Die 3D Echokardiografie und die Kardio-MRT können zwar zur genauen Bestimmung der end-systolischen und end-diastolischen RV-Volumina und zur Kalkulation der EF herangezogen werden, jedoch sind diese Methoden zeitaufwändiger als die 2D Echokardiografie und unterliegen der Abhängigkeit des RV-Füllungszustandes.

Es gibt also verschiedene bildgebende Methoden zur Untersuchung des RV und während die Kardio-MRT die beste zu sein scheint, ist sie doch nur sehr begrenzt verfügbar. Somit bleibt die Echokardiografie die wichtigste nicht-invasive Methode in der Primärdiagnostik des RV (93).

6 Limitationen der Studie

Es sind technische Limitationen der Studie zu berücksichtigen. Die Normalwerte für IVA liegen in einem Bereich von 20 - 40 ms. Deshalb, auch wenn die Daten alle 4 - 6 ms mittels Gewebedoppler, der eine Bildfrequenz von 130 - 250 fps besitzt, erhoben wurden, könnte eine niedrige zeitliche Auflösung durch technische Limitierung eine relevante Fehlerquelle darstellen. IVA ist, wie alle Doppler-Messungen, vom Schallwinkel abhängig. Bei abnorm positionierten Herzen oder Transducern, bei denen der Doppler-Winkel nicht optimal ausgerichtet werden kann, können signifikante Unterschiede bei den Messergebnissen auftreten. Zudem muss erwähnt werden, dass der Ausschluss einer PAH bei den SSc-Patienten nicht mittels Rechtsherzkatheter durchgeführt wurde. Jedoch erfolgte bei allen Patienten eine Schätzung des PAP mittels Echokardiografie und es wurden nur solche Patienten in unsere Studie aufgenommen, bei denen kein Verdacht auf eine PAH bestand, weshalb auch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung, gemäß der Leitlinie zur Diagnose einer PAH, nicht zwingend notwendig war. Es war nicht Teil des Studienprotokolls eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchzuführen, um die echokardiografischen Ergebnisse mit einem invasiv gemessenen PAP zu verifizieren.

Die RV-Funktionsdiagnostik unserer Studie wurde nur mittels verschiedener echokardiografischer Methoden durchgeführt. Andere Methoden zur RV-Diagnostik wurden nicht angewandt.

Und letztlich ist auch die kleine Probandenzahl unserer Studie kritisch zu betrachten. Vor allem im Hinblick auf den Vergleich der Sklerodermie Subtypen untereinander sollten noch Studien mit großen Patientenzahlen zur eindeutigen Evaluierung der Unterschiede gemacht werden.

7 Schlussfolgerung und Ausblick

Die hier vorgelegte Arbeit zeigt eine frühe rechtsventrikuläre systolische und diastolische Funktionsstörung bei Patienten mit SSc und ohne Anzeichen einer pulmonalarteriellen Hypertonie im Doppler. Besonders hervorzuheben ist IVA als ein neuer, mittels Gewebedoppler bestimmter Parameter der kontraktilen Funktion, der sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität auszeichnet. Durch seinen hohen Vorhersagewert in Bezug auf eine frühe rechtsventrikuläre systolische Funktionsminderung bei Sklerodermie Patienten hat er sich als brauchbares Hilfsmittel erwiesen. Mit einer geringen intra- und interobserver Variabilität ist dieser Parameter einfach zu bestimmen und wird durch unterschiedliche Füllungszustände im physiologischen Bereich nicht beeinflusst. Um sowohl rechtsventrikuläre systolische als auch diastolische Funktionsstörungen in frühen Stadien bei SSc Patienten zu entdecken, werden weitere Multizenterstudien mit größerer Patientenzahl benötigt, damit dieser Parameter für den klinischen Alltag evaluiert werden kann. Dies ist von besonderer Bedeutung, da eine rechtzeitige therapeutische Intervention zur Verzögerung der kardialen Beteiligung und damit zur Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten führen kann.

8 Zusammenfassung

Untersucht wurde die Funktion des rechten Ventrikels mittels neuer echokardiografischer Methoden bei Patienten mit Systemischer Sklerose ohne pulmonalarterielle Hypertonie.

Die Systemische Sklerose ist eine Bindegewebserkrankung, die häufig mit einer Herzbeteiligung einhergeht, welche anfangs meist asymptomatisch ist. Die Entwicklung neuerer echokardiografischer Methoden ermöglicht eine verbesserte Beurteilbarkeit des rechten Ventrikels. Die isovolumetrische Akzelerationszeit ist ein neuer Gewebedoppler-Parameter, mit Hilfe dessen die systolische Funktion eingeschätzt werden kann. Unsere Studie soll dazu beitragen, eine frühzeitige systolische Funktionsstörung des rechten Ventrikels zu identifizieren, um in Zukunft solche Patienten rechtzeitig medikamentös therapieren zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurden 22 Sklerodermie-Patienten im Vergleich zu 22 gesunden Kontrollprobanden mittels konventioneller und neuer echokardiografischer Methoden, wie dem Gewebedoppler und dem zweidimensionalen Strain, untersucht. Eine pulmonalarterielle Hypertonie wurde zuvor mittels Doppler-Echokardiografie ausgeschlossen.

Diese Studie zeigte eine frühe rechtsventrikuläre systolische und diastolische Funktionsstörung bei Patienten mit Systemischer Sklerose ohne pulmonalarterielle Hypertonie, wobei diese Dysfunktion nur mittels Gewebedoppler und der auf der Analyse der Graupunkte der zweidimensionalen Echokardiografie beruhenden „2D Strain-Echokardiografie“ erfasst werden konnte. Die isovolumetrische Akzelerationszeit wurde mit der höchsten Sensitivität und Spezifität in der Ermittlung solcher Funktionsstörungen als bester Parameter evaluiert und zeichnet sich zudem durch eine geringe inter- und intraobserver Variabilität aus.

9 Abkürzungsverzeichnis

A	„Atrialer“ transtrikuspidaler Einstrom
A'	Geschwindigkeit der rechtsventrikulären Bewegung während der späten Diastole
ANA	Antinukleäre Antikörper
ASE	American Society of Echocardiography
AUC	area under the curve; Fläche unter der Kurve in der ROC-Analyse
BMI	Body Mass Index
DLCO	Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxide
dSSc	diffuse Form der Systemischen Sklerose
DT	Dezelerationszeit des transtrikuspidalen Einstroms
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
E	früher transtrikuspidaler Einstrom
E'	Geschwindigkeit der rechtsventrikulären Bewegung während des frühen Einstroms in der Diastole
EF	Ejektionsfraktion; Auswurfleistung
ESC	European Society of Echocardiology
ET	Ejektionszeit
fps	frames per second; Bildrate
HF	Herzfrequenz
IVA	Isovolumetrische Akzelerationszeit
IVCT	Isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
IVV	Isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit
Kardio-CT	kardiale Computertomografie

Kardio-MRT	kardiale Magnetresonanztomografie
ISSc	limitierte Form der Systemischen Sklerose
LV	Linker Ventrikel
mRSS	modifizierter Rodnan Skin Score
meanPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
pw-Doppler	pulsed wave Doppler, gepulster Doppler
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAP	Pulmonalarterieller Druck
RA	Rechter Vorhof
RHC	Rechtsherzkatheter
ROC	Receiver Operator Characteristic
RT3DE	Real-time 3D-Echokardiografie
RVMPI	rechtsventrikulärer myokardialer Performance-Index, Tei-Index
RV	Rechter Ventrikel; rechtsventrikulär
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SD	Standardabweichung
Sm	systolisches Kontraktionsmaximum (TDI-Messung)
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
SSc	Systemische Sklerose, Systemische Sklerodermie, Sklerodermie
Strain	prozentuale Verkürzung
Strainrate	Verkürzungsgeschwindigkeit
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TDI	Tissue Doppler Imaging = Gewebedoppler

10 Literaturverzeichnis

- (1) Distler O, Gay S. [Scleroderma]. *Internist (Berl)* 2010; 51(1):30-38.
- (2) Maurer B, Walder M, Gay RE, Gay S, Distler O. [Systemic sclerosis. Objectives for the treatment]. *Z Rheumatol* 2009; 68(1):37-43.
- (3) Fritzler MJ, Kinsella TD. The CREST syndrome: a distinct serologic entity with anticentromere antibodies. *Am J Med* 1980; 69(4):520-526.
- (4) Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Picillo U, Vatti M. Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol* 1986; 13(5):911-916.
- (5) Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23(6):617-625.
- (6) Eckes B, Hunzelmann N, Moinzadeh P, Krieg T. Scleroderma -- news to tell. *Arch Dermatol Res* 2007; 299(3):139-144.
- (7) Weiner ES, Hildebrandt S, Senecal JL, Daniels L, Noell S, Joyal F et al. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1991; 34(1):68-77.
- (8) Haustein UF. Scleroderma and pseudo-scleroderma: uncommon presentations. *Clin Dermatol* 2005; 23(5):480-490.
- (9) Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2003; 30(11):2398-2405.
- (10) Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Sterz MG. Cardiac score. A semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1991; 34(11):1371-1380.
- (11) Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orié JE, Bernstein RL, Kiernan JM et al. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1990; 17(5):656-662.
- (12) Steen V, Medsger TA, Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48(2):516-522.
- (13) Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7):940-944.

- (14) Ahmadi-Simab K, Gross WL. [Pulmonary arterial hypertension in collagenoses: clinical features, epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Z Rheumatol* 2006; 65(4):297-5.
- (15) Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30(20):2493-2537.
- (16) Montisci R, Vacca A, Garau P, Colonna P, Ruscazio M, Passiu G et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(9):890-893.
- (17) Sulli A, Ghio M, Bezante GP, Deferrari L, Craviotto C, Sebastiani V et al. Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis: a sign of cardiac involvement in asymptomatic patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(2):210-211.
- (18) Allanore Y, Kahan A. [Heart involvement in systemic sclerosis]. *Presse Med* 2006; 35(12 Pt 2):1938-1942.
- (19) Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La MG et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(2):139-153.
- (20) Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 1976; 53(3):483-490.
- (21) Candell-Riera J, Armadans-Gil L, Simeon CP, Castell-Conesa J, Fonollosa-Pla V, Garcia-del-Castillo H et al. Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39(7):1138-1145.
- (22) Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA, Jr., Steen VD, Uretsky BF, Owens GR et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med* 1984; 310(3):142-148.
- (23) D'Andrea A, Bellissimo S, Scotto di UF, Vigorito F, Moscato F, Tozzi N et al. Associations of right ventricular myocardial function with skin and pulmonary involvement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *Ital Heart J* 2004; 5(11):831-839.
- (24) Hsiao SH, Lee CY, Chang SM, Lin SK, Liu CP. Right heart function in scleroderma: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(5):507-514.

- (25) Buck T, Breithardt OA, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A et al. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. Clin Res Cardiol Suppl 2009;4:3-51
- (26) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006; 7(2):79-108.
- (27) Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22(7):776-792.
- (28) Dambrauskaite V, Herbots L, Claus P, Verleden G, Van RD, Delcroix M et al. Differential changes in regional right ventricular function before and after a bilateral lung transplantation: an ultrasonic strain and strain rate study. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16(5):432-436.
- (29) Kjaergaard J, Sogaard P, Hassager C. Right ventricular strain in pulmonary embolism by Doppler tissue echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17(11):1210-1212.
- (30) Sutherland GR. The right ventricle. In B. Bijnens and G. Sutherland (ed.) Doppler Myocardial Imaging. 1st ed. 2006; BSWK, Hasselt, Belgium. Kowalski M KTIA, editor. 2010.
- (31) Borges AC, Knebel F, Eddicks S, Panda A, Schattke S, Witt C et al. Right ventricular function assessed by two-dimensional strain and tissue Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension and effect of vasodilator therapy. Am J Cardiol 2006; 98(4):530-534.
- (32) Lindqvist P, Waldenstrom A, Henein M, Morner S, Kazzam E. Regional and global right ventricular function in healthy individuals aged 20-90 years: a pulsed Doppler tissue imaging study: Umea General Population Heart Study. Echocardiography 2005; 22(4):305-314.
- (33) Kukulski T, Hubbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. J Am Soc Echocardiogr 2000; 13(3):194-204.
- (34) Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, White PA, Sorensen K et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. Circulation 2002; 105(14):1693-1699.
- (35) Vogel M, Cheung MM, Li J, Kristiansen SB, Schmidt MR, White PA et al. Noninvasive assessment of left ventricular force-frequency relationships using tissue Doppler-derived isovolumic acceleration: validation in an animal model. Circulation 2003; 107(12):1647-1652.

- (36) Vogel M RA. Assessment of contractile function by Doppler myocardial imaging: isovolumic versus ejection phase indices. In Doppler Myocardial Imaging. 2nd edition. Edited by: Sutherland GR. Leuven University Press; 2007:79-87. 2010.
- (37) Arnold R, Gorenflo M, Bottler P, Eichhorn J, Jung C, Goebel B. Tissue Doppler derived isovolumic acceleration in patients after atrial repair for dextrotransposition of the great arteries. *Echocardiography* 2008; 25(7):732-738.
- (38) Frigiola A, Redington AN, Cullen S, Vogel M. Pulmonary regurgitation is an important determinant of right ventricular contractile dysfunction in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot. *Circulation* 2004; 110(11 Suppl 1):II153-II157.
- (39) Tayyareci Y, Nisanci Y, Umman B, Oncul A, Yurdakul S, Altun I et al. Early detection of right ventricular systolic dysfunction by using myocardial acceleration during isovolumic contraction in patients with mitral stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9(4):516-521.
- (40) Toyono M, Harada K, Tamura M, Yamamoto F, Takada G. Myocardial acceleration during isovolumic contraction as a new index of right ventricular contractile function and its relation to pulmonary regurgitation in patients after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(4):332-337.
- (41) Nageh MF, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA, Nagueh SF. Estimation of mean right atrial pressure using tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 1999; 84(12):1448-51, A8.
- (42) Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(4):789-793.
- (43) Teske AJ, De Boeck BW, Olimulder M, Prakken NH, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler-derived strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(3):275-283.
- (44) Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, Stellato S, D'Orazio S, D'Angeli I et al. Assessment of right ventricular function by strain rate imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27(2):268-275.
- (45) Dambauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, D'hooge J, Bijnens B et al. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(10):1172-1180.
- (46) Hoda MR, Schwarz T, Wolf I, Mottl-Link S, Meinzer HP, Karck M et al. [Three-dimensional echocardiography in cardiac surgery. Current status and perspectives]. *Chirurg* 2007; 78(5):435-442.

- (47) Selton-Suty C, Juilliere Y. Non-invasive investigations of the right heart: how and why? *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102(3):219-232.
- (48) Nijveldt R, Germans T, McCann GP, Beek AM, van Rossum AC. Semi-quantitative assessment of right ventricular function in comparison to a 3D volumetric approach: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Radiol* 2008; 18(11):2399-2405.
- (49) Horstick G, Petersen SE, Voigtlander T, Mohrs OK, Schreiber WG. [Cardio-MRT. The multimodal functional analysis of the future]. *Z Kardiol* 2004; 93 Suppl 4:IV36-IV47.
- (50) Leschke M, Wadlich A, Waldenmaier S, Faehling M. [Diagnostics in pulmonary hypertension]. *Internist (Berl)* 2009; 50(9):1086, 1088-1086, 1100.
- (51) Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343(20):1445-1453.
- (52) Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, Yu CM, Breithardt OA, Kaandorp TA et al. Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart* 2006; 92 Suppl 1:i19-i26.
- (53) Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004; 147(2):218-223.
- (54) Fischbach R, Miller S, Beer M, Lotz J, Kivelitz D. [Recommendations of the Heart Diagnosis Working Group of the German Roentgen Society for use of computerized tomography and magnetic resonance tomography in heart diagnosis. 1-- Computerized tomography]. *Rofo* 2009; 181(7):700-706.
- (55) Erbel R, Reinsch N, Plicht B, Mohlenkamp S. [Diagnosis and prevention of cardiovascular disorders]. *Herz* 2007; 32(5):351-355.
- (56) Bohm M, Kindermann I, Kindermann M. [Invasive diagnosis of pulmonary hypertension and its effects on the right heart]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(49 Suppl 9):S300-S303.
- (57) Hatle L. How to diagnose diastolic heart failure a consensus statement. *Eur Heart J* 2007; 28(20):2421-2423.
- (58) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58(6):1072-1083.
- (59) Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grunig E, Kleber FX et al. [Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]. *Clin Res Cardiol* 2007; 96(5):301-330.

- (60) Innelli P, Esposito R, Olibet M, Nistri S, Galderisi M. The impact of ageing on right ventricular longitudinal function in healthy subjects: a pulsed tissue Doppler study. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(4):491-498.
- (61) Kjaergaard J, Sogaard P, Hassager C. Quantitative echocardiographic analysis of the right ventricle in healthy individuals. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(11):1365-1372.
- (62) Lindqvist P, Calcuttea A, Henein M. Echocardiography in the assessment of right heart function. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9(2):225-234.
- (63) Tamborini G, Pepi M, Galli CA, Maltagliati A, Celeste F, Muratori M et al. Feasibility and accuracy of a routine echocardiographic assessment of right ventricular function. *Int J Cardiol* 2007; 115(1):86-89.
- (64) Tavit Y, Kanbay A, Sen N, Ciftci TU, Abaci A, Yalcin MR et al. Comparison of right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome with or without hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23(4):469-477.
- (65) Kepez A, Akdogan A, Sade LE, Deniz A, Kalyoncu U, Karadag O et al. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging. *Echocardiography* 2008; 25(2):191-197.
- (66) Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58(6):1803-1809.
- (67) Kazzam E, Waldenstrom A, Landelius J, Hallgren R, Arvidsson A, Caidahl K. Non-invasive assessment of left ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis. *J Intern Med* 1990; 228(2):183-192.
- (68) Kazzam E, Caidahl K, Hallgren R, Gustafsson R, Landelius J, Waldenstrom A. Non-invasive assessment of systolic left ventricular function in systemic sclerosis. *Eur Heart J* 1991; 12(2):151-156.
- (69) Maione S, Cuomo G, Giunta A, Tanturri de HL, La MG, Manguso F et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34(5):721-727.
- (70) Meune C, Allanore Y, Pascal O, Devaux JY, Dessault O, Duboc D et al. Myocardial contractility is early affected in systemic sclerosis: a tissue Doppler echocardiography study. *Eur J Echocardiogr* 2005; 6(5):351-357.
- (71) Lopez-Candales A, Rajagopalan N, Dohi K, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Abnormal right ventricular myocardial strain generation in mild pulmonary hypertension. *Echocardiography* 2007; 24(6):615-622.
- (72) Tayyareci Y, Nisanci Y, Umman B, Oncul A, Yurdakul S, Altun I et al. Early detection of right ventricular systolic dysfunction by using myocardial

- acceleration during isovolumic contraction in patients with mitral stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9(4):516-521.
- (73) Pauliks LB, Chan KC, Chang D, Kirby SK, Logan L, DeGroff CG et al. Regional myocardial velocities and isovolumic contraction acceleration before and after device closure of atrial septal defects: a color tissue Doppler study. *Am Heart J* 2005; 150(2):294-301.
- (74) Vogel M, Derrick G, White PA, Cullen S, Aichner H, Deanfield J et al. Systemic ventricular function in patients with transposition of the great arteries after atrial repair: a tissue Doppler and conductance catheter study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(1):100-106.
- (75) Vogel M, Anderson LJ, Holden S, Deanfield JE, Pennell DJ, Walker JM. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2003; 24(1):113-119.
- (76) Dalsgaard M, Snyder EM, Kjaergaard J, Johnson BD, Hassager C, Oh JK. Isovolumic acceleration measured by tissue Doppler echocardiography is preload independent in healthy subjects. *Echocardiography* 2007; 24(6):572-579.
- (77) American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique--1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1):2185-2198.
- (78) Bayram NA, Ciftci B, Bayram H, Keles T, Durmaz T, Akcay M et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on right ventricular function assessment by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Echocardiography* 2008; 25(10):1071-1078.
- (79) Tayyareci Y, Tayyareci G, Tastan CP, Bayazit P, Nisanci Y. Early diagnosis of right ventricular systolic dysfunction by tissue Doppler-derived isovolumic myocardial acceleration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Echocardiography* 2009; 26(9):1026-1035.
- (80) Lindqvist P, Caidahl K, Neuman-Andersen G, Ozolins C, Rantapaa-Dahlqvist S, Waldenstrom A et al. Disturbed right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis: a Doppler tissue imaging study. *Chest* 2005; 128(2):755-763.
- (81) Brecker SJ, Gibbs JS, Fox KM, Yacoub MH, Gibson DG. Comparison of Doppler derived haemodynamic variables and simultaneous high fidelity pressure measurements in severe pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1994; 72(4):384-389.
- (82) Mininni S, Diricatti G, Vono MC, Giglioli C, Margheri M, Olivo G et al. Noninvasive evaluation of right ventricle systolic pressure during dynamic

- exercise by saline-enhanced Doppler echocardiography in progressive systemic sclerosis. *Angiology* 1996; 47(5):467-474.
- (83) Raeside DA, Chalmers G, Clelland J, Madhok R, Peacock AJ. Pulmonary artery pressure variation in patients with connective tissue disease: 24 hour ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. *Thorax* 1998; 53(10):857-862.
- (84) Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, Niel J, Ebner C, Steringer-Mascherbauer R et al. Multimodality comparison of quantitative volumetric analysis of the right ventricle. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3(1):10-18.
- (85) Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schachinger V et al. [Diagnostic heart catheterization]. *Clin Res Cardiol* 2008; 97(8):475-512.
- (86) Khoo NS, Young A, Occleshaw C, Cowan B, Zeng IS, Gentles TL. Assessments of right ventricular volume and function using three-dimensional echocardiography in older children and adults with congenital heart disease: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(11):1279-1288.
- (87) Leibundgut G, Rohner A, Grize L, Bernheim A, Kessel-Schaefer A, Bremerich J et al. Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography: a comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(2):116-126.
- (88) Allanore Y, Meune C, Kahan A. Systemic sclerosis and cardiac dysfunction: evolving concepts and diagnostic methodologies. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(6):697-702.
- (89) Bezante GP, Rollando D, Sessarego M, Panico N, Setti M, Filaci G et al. Cardiac magnetic resonance imaging detects subclinical right ventricular impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2007; 34(12):2431-2437.
- (90) McCann GP, Gan CT, Beek AM, Niessen HW, Vonk NA, van Rossum AC. Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(2):349-355.
- (91) Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, de GP, Lamblin N, Devos P et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(12):1878-1884.
- (92) Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, Mitseas P, Economopoulos N, Kampilis C et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2007; 56(11):3827-3836.

- (93) Woods J, Monteiro P, Rhodes A. Right ventricular dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13(5):532-540.

11 Veröffentlichungen

Folgende Veröffentlichungen sind im Rahmen der Dissertation entstanden:

11.1 Publikation

Schattke S, Knebel F, Grohmann A, Dreger H, Kmezik F, Riemekasten G et al. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. Cardiovasc Ultrasound 2010; 8:3.

11.2 Posterpräsentation

Euro Echo Congress 09.12.–12.12.2009, Madrid. Poster Nr. 860.

Schattke S, Knebel F, Baumann G, Borges AC: Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension

12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13 Danksagung

Ich danke allen Studienteilnehmern für Ihre Bereitschaft an dieser wissenschaftlichen Arbeit teilzunehmen.

Ich danke Prof. Dr. med. Baumann, dem Klinikdirektor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité Campus Mitte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Adrian C. Borges für die Überlassung des Themas, die kompetente Betreuung und die ununterbrochene Ansprechbarkeit.

Des Weiteren möchte ich Herrn PD Dr. med. Fabian Knebel und Herrn Dr. med. Sebastian Schattke für Ihre tatkräftige Unterstützung danken.

Außerdem danke ich Frau PD Dr. med. Gabriela Riemekasten für die Zuweisung der Sklerodermie-Patienten sowie Christine Scholz für die exzellente technische und organisatorische Unterstützung.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mir immer ein Rückhalt waren und sind und mir alles ermöglicht haben.

14 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Auch in Teilen stellt sie keine Kopie anderer Arbeiten dar und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

Berlin, den 18.08.2010

Friederike Kmezik