

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

DISSERTATION

Evaluation neuer echokardiographischer Parameter im Vergleich zur invasiven Hämodynamik  
im Hinblick auf ihre Validität und Verwendbarkeit in der klinischen Routine bei Patienten mit  
kardialen Erkrankungen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lena Katharina Theres

aus München

Datum der Promotion: 22.09.2017



# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>3</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>5</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>9</b>
<b>1 ABSTRAKT</b>	<b>10</b>
1.1 DEUTSCH	10
1.2 ENGLISCH	12
<b>2 EINLEITUNG</b>	<b>14</b>
2.1 AKTUELLE KARDIOLOGISCHE DIAGNOSTIK IM KLINIKALLTAG	14
2.2 DIE HERZKATHETERUNTERSUCHUNG	14
2.2.1 INDIKATIONEN FÜR EINE HERZKATHETERUNTERSUCHUNG	16
2.2.2 KONTRAINDIKATIONEN FÜR EINE HERZKATHETERUNTERSUCHUNG	16
2.2.3 KOMPLIKATIONEN EINER HERZKATHETERUNTERSUCHUNG	17
2.3 DIE ECHOKARDIOGRAPHIE	18
2.3.1 INDIKATIONEN UND KONTRAINDIKATIONEN FÜR EINE TRANSTHORAKALE ECHOKARDIOGRAPHIE	19
2.4 STELLENWERT NEUER ECHOKARDIOGRAPHISCHER PARAMETER IM VERGLEICH ZU HERZKATHETERPARAMETERN	20
2.5 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	22
<b>3 METHODEN</b>	<b>23</b>
3.1 STUDIENPOPULATION	23
3.2 HERZKATHETER	24
3.2.1 DURCHFÜHRUNG DES KOMBINIERTEN RECHTS- UND LINKSHERZKATHETERS	24
3.2.2 ERHOBENE PARAMETER IM RECHTSHERZKATHETER	25
3.2.3 ERHOBENE PARAMETER IM LINKSHERZKATHETER	25
3.3 TRANSTHORAKALE ECHOKARDIOGRAPHIE	27
3.3.1 GRUNDLAGEN DER ECHOKARDIOGRAPHIE	27
3.3.2 ABLAUF DER ECHOKARDIOGRAPHISCHEN UNTERSUCHUNG	28
3.3.3 WEITERE ERRECHNETE ECHOKARDIOGRAPHISCHE PARAMETER	31
3.3.4 LINKSVENTRIKULÄRE EJEKTIONSFRAKTION UND DAS VOLUMEN DES LINKEN VORHOFES	31
3.3.5 SPECKLE TRACKING –GLOBAL LONGITUDINAL PEAK STRAIN DES LV UND STRAIN DES LA	32
3.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	35
<b>4 ERGEBNISSE</b>	<b>36</b>
4.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN	36
4.2 BETRACHTUNG DER VORERKRANKUNGEN	36
4.3 DATEN AUS DEN HERZKATHETERUNTERSUCHUNGEN	39
4.4 DATEN AUS DER ECHOKARDIOGRAPHISCHEN UNTERSUCHUNG	40
4.4.1 ERGEBNISSE DES SPECKLE TRACKING DES LINKEN VORHOFES	41
4.5 VERGLEICH DER DATEN ZWISCHEN HERZKATHETER UND ECHOKARDIOGRAPHIE	42
4.5.1 VERGLEICH DER DATEN BEI AUFTEILUNG DER STUDIENPOPULATION NACH SINUSRYTHMUS / VORHOFFLIMMERN	42

4.5.2	INVASIVER CARDIAC INDEX VERSUS NICHT-INVASIVER CARDIAC INDEX	44
4.5.3	GLOBAL LONGITUDINAL PEAK STRAIN VERSUS INVASIV GEMESSENE LINKSVENTRIKULÄRE EJEKTIONSFRAKTION	46
4.5.4	INVASIVER MPAP VERSUS KALKULIERTER MPAP	48
4.5.5	BLAND-ALTMAN-PLOT FÜR INVASIVEN MPAP VERSUS KALKULIERTEN MPAP	49
4.5.6	PCWP VERSUS E/E'	51
<b>4.6</b>	<b>VERGLEICH DER LA-STRAIN-PARAMETER MIT ANDEREN HÄMODYNAMISCHEN PARAMETERN</b>	<b>53</b>
4.6.1	KORRELATIONEN DER LA-STRAIN PARAMETER MIT AUSGEWÄHLTEN PARAMETERN AUS DER HERZKATHETERUNTERSUCHUNG UND DER ECHOKARDIOGRAPHIE AUFGETEILT NACH HERZRHYTHMUS	53
4.6.2	LA-STRAIN VERSUS PCWP	57
4.6.3	LA-STRAIN VERSUS LVEDP	62
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>65</b>
<b>5.1</b>	<b>DISKUSSION DER ERGEBNISSE</b>	<b>65</b>
5.1.1	STUDIENPOPULATION	65
5.1.2	INVASIV GEMESSENER CARDIAC INDEX VERSUS NICHT-INVASIV GEMESSENER CARDIAC INDEX	65
5.1.3	GLPS VERSUS INVASIVER LVEF	66
5.1.4	KALKULIERTER VERSUS INVASIV GEMESSENER MPAP	67
5.1.5	PCWP VERSUS E/E'	68
5.1.6	LA-STRAIN	69
<b>5.2</b>	<b>LIMITATIONEN</b>	<b>74</b>
5.2.1	LIMITATIONEN DER HERZKATHETERUNTERSUCHUNG	74
5.2.2	LIMITATIONEN DER ECHOKARDIOGRAPHIE	74
<b>5.3</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>88</b>
<b>8</b>	<b>ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN</b>	<b>89</b>
<b>9</b>	<b>KOMPLETTE PUBLIKATIONSLISTE</b>	<b>90</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>91</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>93</b>

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

<b>A</b>	Messpunkt für spätdiastolischen Fluss durch die Mitralklappe
<b>A'</b>	spätdiastolischer Gewebedoppler-Messpunkt
<b>A.</b>	Arteria
<b>A<sub>La</sub></b>	enddiastolischer LA-Strain-Parameter
<b>AP</b>	Aortic pressure /Aortendruck
<b>ASE</b>	American Society of Echocardiography
<b>AUC</b>	Area under curve / Fläche unter der Kurve
<b>avDO<sub>2</sub></b>	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BSA</b>	Body surface area / Körperoberfläche
<b>CI</b>	Cardiac index / Herzindex
<b>CO</b>	Cardiac output $\hat{=}$ Herzzeitvolumen
<b>COPD</b>	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<b>CW-Doppler</b>	Kontinuierlicher (CW=Continious wave) Doppler
<b>DD</b>	Diastolische Dysfunktion
<b>DT</b>	Deceleration time / Dezelerationszeit
<b>dPAP</b>	Diastolic pulmonary artery pressure /diastolischer Pulmonalarteriendruck
<b>E<sub>La</sub></b>	frühdiastolischer LA-Strain-Parameter
<b>E / E'</b>	Messpunkte für frühdiastolischen Fluss durch die Mitralklappe
<b>E'</b>	frühdiastolischer Gewebedoppler-Messpunkt
<b>EACVI</b>	European Association of Cardiovascular Imaging
<b>EDV</b>	enddiastolisches Volumen
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ESV</b>	endsystolisches Volumen
<b>f<sub>0</sub></b>	Ultraschallwellen
<b>f<sub>D</sub></b>	Frequenzverschiebung
<b>FR</b>	French (Kathetergröße)
<b>GLPS</b>	global longitudinal peak strain / globaler longitudinaler Spitzen Strain
<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>ICD</b>	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
<b>ICR</b>	Intercostalraum

<b>IOV</b>	Intra- und interobserver-Variabilität
<b>IVRT</b>	Isovolumic relaxation time / Isometrische Relaxationszeit
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>LA</b>	Linker Vorhof
<b>LAP</b>	Druck im linken Vorhof
<b>LV</b>	Linker Ventrikel
<b>LVEDD</b>	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
<b>LVEDP</b>	Enddiastolic left ventricular pressure / enddiastolischer Druck im linken Ventrikel
<b>LVEF</b>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>LVESD</b>	linksventrikulärer enddsystolischer Diameter
<b>LVOT</b>	linksventrikulärer Ausflusstrakt
<b>LVPs</b>	Systolic left ventricular pressure / systolischer Druck im linken Ventrikel
<b>LVPWd</b>	diastolischer Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand
<b>LVSD</b>	diastolischer Durchmesser des linksventrikulären Septums
<b>MAP</b>	Mean aortic pressure / mittlerer Aortendruck
<b>mPAP</b>	Mean pulmonary artery pressure / mittlerer Pulmonalarteriendruck
<b>n</b>	Anzahl
<b>PA</b>	Pulmonalarterie
<b>PAP</b>	Pulmonary artery pressure / Pulmonalarteriendruck
<b>pAVK</b>	periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PCWP</b>	Pulmonary capillary wedge pressure / Pulmonarkapillärer Verschlussdruck
<b>PVR</b>	Pulmonary vascular resistance / Pulmonaler Gefäßwiderstand
<b>PW-Doppler</b>	Pulsierter (PW=Pulsed waved) Doppler
<b>R<sub>La</sub></b>	La-Strain-Parameter bei maximaler Vorhoffüllung
<b>RA</b>	Rechter Vorhof
<b>RAP</b>	Right atrial pressure / rechter Vorhofdruck
<b>ROC-Kurve</b>	Receiver-Operating-Characteristic-Kurven
<b>ROI</b>	Region of Interest
<b>RV</b>	Rechter Ventrikel
<b>RV-Sm</b>	Parameter für die rechtsventrikuläre Funktion
<b>S'</b>	Messpunkt für die systolische Welle des Mitralklappenfluss
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>sPAP</b>	Systolic pulmonary artery pressure / systolischer Pulmonalarteriendruck

<b>SR</b>	sinus rhythm / Sinusrhythmus
<b>SV</b>	Schlagvolumen
<b>SVI</b>	Schlagvolumenindex
<b>SVR</b>	Systemic vascular resistance / systemischer Gefäßwiderstand
<b>TAPSE</b>	tricuspid annular plane systolic excursion
<b>SV</b>	Schlagvolumen
<b>SVI</b>	Schlagvolumenindex
<b>SVR</b>	Systemic vascular resistance / systemischer Gefäßwiderstand
<b>TDI</b>	Tissue Doppler Imaging / farbkodierter Gewebedoppler
<b>TI</b>	Trikuspidalklappeninsuffizienz
<b>TrVmax</b>	Maximalgeschwindigkeit des Blutfluss durch die Trikuspidalklappe
<b>v</b>	Bewegungsgeschwindigkeit
<b>V.</b>	Vena
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>VO<sub>2</sub></b>	Systemischer O <sub>2</sub> Verbrauch [ml/min]
<b>Z. n.</b>	Zustand nach
<b>ZVD</b>	Zentralvenöser Druck

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Abschätzung des ZVDs mittels Vena Cava Collaps Index <sup>49</sup> .....	30
<b>Abbildung 2</b> Messung des LA-Volumen im 4-Kammer-Blick und 2-Kammer-Blick .....	31
<b>Abbildung 3</b> Markierung der ROI für den LV Strain .....	32
<b>Abbildung 4</b> LV Strain (Zeitlicher Verlauf und Maximalwerte im Bull's eye plot) .....	33
<b>Abbildung 5</b> Beispiel für die Bestimmung der drei Messpunkte im LA-Strain .....	34
<b>Abbildung 6</b> Bland-Altman-Plot CI invasiv vs. CI nicht-invasiv .....	45
<b>Abbildung 7</b> ROC-Kurve LVEF (invasiv) vs. GLPS.....	47
<b>Abbildung 8</b> ROC-Kurve und Cut-Off für kalkulierten mPAP .....	48
<b>Abbildung 9</b> Bland-Altman-Plot für den Methodenvergleich bei mPAP .....	49
<b>Abbildung 10</b> ROC-Kurve und Cut-Off für kalkulierten mPAP nach Ausschluss von Patienten ohne relevante Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	50
<b>Abbildung 11</b> ROC-Kurve und Cut-Off für kalkulierten mPAP nach Ausschluss von Patienten mit schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz .....	50
<b>Abbildung 12</b> ROC-Kurve und Cut-Off für E/E' .....	52
<b>Abbildung 13</b> ROC-Kurven LA-Strain vs. PCWP bei gesamter Studienpopulation .....	58
<b>Abbildung 14</b> Boxplots $R_{LA}$ mean vs. PCWP kategorial.....	59
<b>Abbildung 15</b> Boxplots $E_{LA}$ mean vs. PCWP kategorial.....	59
<b>Abbildung 16</b> Boxplots Conduitfunktion mean vs. PCWP kategorial.....	59
<b>Abbildung 17</b> Bland-Altman-Plot PCWP und $R_{LA}$ mean bei Patienten mit Sinusrhythmus.....	61
<b>Abbildung 18</b> Bland-Altman-Plot PCWP und $R_{LA}$ mean bei Patienten mit Vorhofflimmern .....	61
<b>Abbildung 19</b> Bland-Altman-Plot PCWP und $E_{LA}$ mean bei Patienten mit Sinusrhythmus .....	61
<b>Abbildung 20</b> Bland-Altman-Plot PCWP und $E_{LA}$ mean bei Patienten mit Sinusrhythmus .....	61
<b>Abbildung 21</b> ROC-Kurven der LA Strain vs. LVEDP bei Patienten mit Sinusrhythmus.....	63
<b>Abbildung 22</b> ROC-Kurven der LA-Strain vs. LVEDP bei Patienten mit Vorhofflimmern .....	63
<b>Abbildung 23</b> Bland-Altman-Plot LVEDP und $R_{LA}$ bei Patienten mit Sinusrhythmus .....	64
<b>Abbildung 24</b> Bland-Altman-Plot LVEDP und $R_{LA}$ bei Patienten mit Vorhofflimmern .....	64
<b>Abbildung 25</b> Bland-Altman-Plot LVEDP und $E_{LA}$ bei Patienten mit Sinusrhythmus .....	64
<b>Abbildung 26</b> Bland-Altman-Plot LVEDP und $E_{LA}$ bei Patienten mit Vorhofflimmern .....	64

**Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1</b> Demographische Daten.....	36
<b>Tabelle 2</b> Vorerkrankungen .....	37
<b>Tabelle 3</b> Herzklappenerkrankungen .....	38
<b>Tabelle 4</b> Herzkatheterparameter.....	39
<b>Tabelle 5</b> Echokardiographische Parameter .....	40
<b>Tabelle 6</b> Speckle Tracking linker Vorhof .....	41
<b>Tabelle 7</b> Parametervergleich zwischen Herzkatheter und Echokardiographie .....	42
<b>Tabelle 8</b> Parametervergleich zwischen Herzkatheter und Echokardiographie bei Patienten mit Sinusrhythmus .....	43
<b>Tabelle 9</b> Parametervergleich zwischen Herzkatheter und Echokardiographie bei Patienten mit Vorhofflimmern .....	43
<b>Tabelle 10</b> Korrelationen CI invasiv vs. CI nicht-invasiv bei unterschiedlichen Graden der LVEF .....	44
<b>Tabelle 11</b> Kreuztabelle CI invasiv vs. CI nicht-invasiv .....	44
<b>Tabelle 12</b> Korrelationen LVEF (invasiv) vs. GLPS bei unterschiedlichen Graden der LVEF...46	
<b>Tabelle 13</b> Kreuztabelle LVEF (invasiv) vs. GLPS bei Cut-Off $\geq$ -18,5% .....	47
<b>Tabelle 14</b> Kreuztabelle LVEF (invasiv) vs. GLPS bei Cut-Off $\geq$ -15% .....	47
<b>Tabelle 15</b> Kreuztabelle nichtinvasiver vs. invasiver mPAP (kategorial).....	48
<b>Tabelle 16</b> Korrelationen PCWP vs. E/E' bei erhaltener LVEF und bei Herzinsuffizienz .....	51
<b>Tabelle 17</b> Korrelation PCWP vs. E/E' bei Sinusrhythmus und Vorhofflimmern .....	51
<b>Tabelle 18</b> Korrelationen PCWP vs. E/E' bei diastolischer Dysfunktion.....	52
<b>Tabelle 19</b> Kreuztabelle PCWP kategorial vs. E/E' kategorial.....	52
<b>Tabelle 20</b> Korrelation LA-Strain- vs. Herzkatheterparameter bei Patienten mit SR .....	55
<b>Tabelle 21</b> Korrelation LA-Strain- vs. Echokardiographieparameter bei Patienten mit SR .....	55
<b>Tabelle 22</b> Korrelation LA-Strain- vs. Herzkatheterparameter bei Patienten mit VHF .....	56
<b>Tabelle 23</b> Korrelation LA-Strain- vs. Echokardiographieparameter bei Patienten mit VHF .....	56
<b>Tabelle 24</b> Korrelationen LA-Strain und PCWP bei normalem und erhöhten LA-Volumen .....	57
<b>Tabelle 25</b> ROC-Kurven LA-Strain vs. PCWP .....	58
<b>Tabelle 26</b> Korrelation LA-Strain vs. LVEDP bei normalen und erhöhtem LA-Volumen.....	62
<b>Tabelle 27</b> ROC-Kurven LA-Strain vs. LVEDP (Gesamt, bei SR und bei VHF).....	63

# 1 Abstrakt

## 1.1 Deutsch

### **Einleitung:**

Die Echokardiographie ist ein die zentrale Bildgebung der kardiologischen Diagnostik, nahezu universell verfügbar und ermöglicht die Gewinnung von anatomischen und funktionellen Informationen. Ihre Möglichkeiten haben sich in den letzten Jahren deutlich erweitert, unter anderem als wichtiges Element der Bildgebung im Rahmen von Interventionen

### **Ziel der Studie:**

An einem diversen Patientenkollektiv soll die Validität echokardiographischer Parameter im Vergleich zu invasiv gemessenen Parametern aus der Herzkatheteruntersuchung überprüft werden. Der Fokus liegt dabei auf dem Speckle Tracking als neuere Methode der Echokardiographie.

### **Methodik:**

Eine prospektive Studie an 90 Patienten, die innerhalb von 24 Stunden eine Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung und eine transthorakaler Echokardiographie erhalten haben. Die gewonnenen Hämodynamikparameter wurden einander gegenübergestellt und analysiert. Zudem wurde der Einfluss kardialer Krankheiten überprüft und die etablierten Cut-Off-Werte der Echokardiographie getestet und gegebenenfalls an der Studienpopulation optimiert.

### **Ergebnisse:**

Es wurde ein multimorbides Patientenkollektiv untersucht, das zu 42,2% weiblichen Geschlechts und im Durchschnitt  $70,57 \pm 12,1$  Jahre alt war. Die häufigsten kardiovaskulären Vorerkrankungen waren Herzklappenerkrankungen (94,4%), arterielle Hypertonie (72,2%) und pulmonale Hypertonie (53,3%).

Es fand sich eine gute Übereinstimmung zwischen invasiv und nicht-invasiv erhobenem Cardiac Index (CI,  $r=0,486$ ,  $p < 0,001$ ) sowie beim echokardiographisch und mittels Katheter erhobenen mittlerem pulmonalarteriellen Druck (mPAP,  $r=0,67$   $p < 0,001$ ). Ebenso korrelierte der durch Speckle Tracking gewonnene „global longitudinal peak strain“ (GLPS) mit  $r=-0,690$  ( $p < 0,001$ ) gut mit der invasiv gemessenen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). E/E' korrelierte gut mit dem pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP,  $r=0,481$ ,  $p < 0,001$ ) und zeigte eine gute kategoriale Übereinstimmung mit erhöhten PCWP durch den optimierten Cut-Off von 12,1. Die LA-Strain-Parameter korrelierten gut mit dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP, z.B mit  $R_{LA}$  mean bei SR:  $r=-0,359$ ,  $p=0,011$ ), aber besser noch mit dem PCWP (z.B. mit  $R_{LA}$  mean bei Sinusrhythmus (SR):  $r=-0,559$ ,  $p < 0,001$ ), Bei Patienten mit Vorhofflimmern

(VHF) sind die Strain-Werte signifikant geringer, ebenso finden sich schlechtere und zum Teil insignifikante Korrelationen mit PCWP (z.B. mit  $R_{LA}$  mean:  $r=-0,404$ ,  $p=0,041$ ) und LVEDP (z.B. mit  $R_{LA}$  mean:  $r=-0,005$ ,  $p=0,984$ ).

**Schlussfolgerung:**

Im Rahmen unserer Studie ließen sich, gemessen an invasiv erhobenen Parametern, durch die Echokardiographie valide Parameter für die globale linksventrikuläre Funktion (CI, GLPS) erheben, deren Aussagekraft an unserem Kollektiv wenig durch kardiale Erkrankungen beeinflusst wurde. Die Erhebung des LA-Strain ermöglichte bei Patienten mit Sinusrhythmus eine Abschätzung des PCWP und LVEDP. Die errechneten Cut-Off-Werte für den LA-Strain, um einen erhöhten PCWP oder LVEDP vorherzusagen, müssen in weiteren Studien validiert werden. VHF hat zudem einen starken Einfluss auf die LA-Strain-Werte und deren Korrelationen mit LVEDP und PCWP, sodass eine valide Abschätzung nur teilweise möglich war.

## 1.2 Englisch

### Introduction:

Echocardiography is one of the major diagnostic tools in Cardiology and nearly universally available. Over the last years the methods of echocardiography severely extended, especially as a important element of cardiac imaging during interventions (i.e. mitral clipping, left auricle closure)

### Aims:

Hemodynamic measurements from echocardiography shall be compared with invasive hemodynamic measurements from heart catheterization and on a divers study population. The focus lies on speckle tracking measurements as a newer method of the echocardiography.

### Methods:

A prospective cohort study of 90 patients that underwent right- and left-heart catheterization and transthoracic echocardiography within 24 hours. Acquired hemodynamic parameters have been compared and analyzed. Additionally the influence of cardiovascular diseases as well as established cut-off values have been tested.

### Results:

We examined a multimorbid study population with 42,4% female sex and an average age of  $70,57 \pm 12,07$  years. Valvular diseases (94,4%), hypertension (72,2%) and pulmonary hypertension (53,3%) were the most common cardiovascular diseases.

A good agreement between invasive and non-invasive measurements of CI ( $r=0,486$ ,  $p < 0,001$ ) and of mPAP ( $r=0,668$ ,  $p < 0,001$ ) has been detected. Also, GLPS and invasive LVEF correlated well ( $r=-0,690$ ,  $p < 0,001$ ). E/E' agreed well with PCWP ( $r=0,481$ ,  $p < 0,001$ ) and could well detect elevated values of PCWP with an optimized cut-off value of  $>12,1$ . LA-Strain-parameters correlated good with LVEDP (i.e.  $R_{LA}$  mean in SR:  $r=-0,359$ ,  $p=0,011$ ) but even better with PCWP (i.e.  $R_{LA}$  mean in SR:  $r=-0,559$ ,  $p < 0,001$ ). Values of LA-Strain were significantly lower in patients with atrial fibrillation and the correlation with PCWP (i.e.  $R_{LA}$  mean:  $r=-0,404$ ,  $p=0,041$ ) and LVEDP (i.e.  $R_{LA}$  mean:  $r=-0,005$ ,  $p=0,984$ ) were severely weaker.

### Conclusion :

In our study, Echocardiography offered a valid evaluation of parameters for global left ventricular function (CI, GLPS) compared to the heart catheterization with little influence of cardiovascular diseases on the results. Also, LA-Strain-parameters can assess PCWP and LVEDP in patients with sinus rhythm. Calculated cut-off-values must be validated through further studies.

Atrial fibrillation influences the LA-strain and the correlations with PCWP and LVEDP, so that a valid assessment was only partially possible.

## 2 Einleitung

### 2.1 Aktuelle kardiologische Diagnostik im Klinikalltag

In Deutschland stellen kardiovaskuläre Erkrankungen wie die chronisch ischämische Herzerkrankung und der akute Myokardinfarkt trotz abnehmender Todesfälle seit langem die häufigste Todesursache dar.<sup>1</sup> Die kardiologische Diagnostik und Therapie nimmt dadurch einen sehr hohen Stellenwert in der Medizin ein. Eine besondere Bedeutung haben vor allem die der Herzkatheteruntersuchung und der Echokardiographie. Dies spiegelt sich auch in der jährlich steigende Anzahl der Herzkatheteruntersuchungen und –interventionen wieder.<sup>2</sup> Da viele Kliniken kein Herzkatheterlabor, jedoch ein Ultraschallgerät zur Echokardiographie zur Verfügung haben, ist es nötig, die Aussagekraft der Echokardiographie so vergleichbar wie möglich zur invasiven Diagnostik zu machen und neue Messmethoden zu etablieren. Die bereits etablierten Untersuchungsmöglichkeiten mittels Herzultraschall sollen so weiter verbessert werden, damit gerade in intensivmedizinischen Situationen und Notfällen schnelle Aussage getroffen werden können.

### 2.2 Die Herzkatheteruntersuchung

Die Herzkatheteruntersuchung ist das zentrale, invasive Untersuchungsverfahren der Kardiologie. Hierbei werden mittels Katheter, Druckmessungen, Kontrastmittelgabe und Röntgen Herz, Lunge und der perikardialen Bereich untersucht, beurteilt und gegebenenfalls interveniert. Die Entwicklung dieses Verfahrens geht zurück auf erste Experimente zur intrakardialen Druckmessung Mitte des 19. Jahrhunderts. Sie wurden von den französischen Ärzten Chauveau, Bernard und Marey an Pferden und auch anderen Tieren erfolgreich durchgeführt.<sup>3</sup> Ihr damaliger Student und späterer Arzt Werner Forssmann glaubte daran, dass eine Katheterisierung auch an Menschen möglich sei. Ohne weitere Tierexperimente zur Sicherheit der Prozedur vorzuschalten, führte er 1929 in Eberswalde mehrere erfolgreiche Rechtsherzkatheterisierungen mittels Urethrkatheter an sich selbst durch. Die Katheterposition kontrollierte er mittels Röntgen, später auch durch die Gabe von Kontrastmittel.<sup>4</sup> Innerhalb kürzester Zeit wurden auch Medikamente mittels Katheter zur Kreislaufstabilisation verabreicht und durch Blutentnahmen aus dem rechten Herzen erste Rückschlüsse auf die Hämodynamik gezogen.<sup>5</sup> Auf Grundlage dieser Erkenntnisse entwickelten die Amerikaner Cournand und Richards in den 1940er Jahren das Verfahren weiter und etablierten die Messung des Herzminutenvolumens, basierend auf der Theorie nach Fick von 1870<sup>6</sup>, und die pulmonal-arterielle Druckmessung.<sup>5,7</sup> Außerdem führten sie die ersten Versuche durch Herzinsuffizienz und Septumdefekte mittels Katheter zu diagnostizieren und quantifizie-

ren.<sup>7</sup> Sie und Forssmann erhielten 1956 den Medizin-Nobelpreis für die Etablierung des Rechtsherzkatheters und die Revolutionierung der kardiologischen Diagnostik.

Die Katheterisierung des linken Herzens stellte zunächst eine größere Hürde dar, sodass in den 50er Jahren mehrere Ansätze ausprobiert wurden. Während viele Ärzte dafür eine Punktion des linken Vorhofs aus verschiedensten Winkeln wählten, versuchten Zimmermann et al. schon 1950 über die A. ulnaris und die Aorta in den linken Ventrikel zu gelangen.<sup>8</sup> Dies war jedoch zunächst nur bei Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz erfolgreich. So wurde ihr Verfahren erst Jahre später zum Standard des Linksherzkatheters, nachdem Seldinger die Technik der intra-arteriellen Punktion weiterentwickelt hatte.<sup>9</sup> Im Laufe der Zeit zeigten verschiedene Studien, dass der Druck im linken Vorhof dem pulmonalkapillären Verschlussdruck aus dem Rechtsherzkatheter entspricht, was dazu führt, dass die Punktion des linken Vorhofes nur noch für bestimmte Fragestellungen erforderlich war.<sup>10,11</sup> Geblieben ist jedoch die noch heute benutzte Technik der transeptalen Punktion zum Erschließen des linken Vorhofs von Ross aus den 50er Jahren.<sup>12</sup>

Einer der größten Durchbrüche in der Geschichte der Herzkatheteruntersuchung fand 1958 dank F. Sones statt: Die Entwicklung der Koronarangiographie, die auch heutzutage mitunter die zentrale Untersuchung mittels Herzkatheter ist.<sup>13,14</sup> Diese ermöglichte erstmals die anatomische Beurteilung der Koronargefäße mittels intrakoronarer Kontrastmittelgabe und bot ein ganz neues Gebiet zu Entwicklung von Interventionsmöglichkeiten. Es folgte die erste Bypass-Operation circa 10 Jahre später, durchgeführt von Dr. Favaloro.<sup>15</sup> 1977 führte Andreas Grüntzig die erste perkutane transluminare Koronarangioplastie durch.<sup>16</sup> Die Entwicklung von koronaren Stents folgte in den 90er Jahren mit der ersten erfolgreichen Implantation 1986.<sup>17</sup>

Eine weitere wichtige Erweiterung folgte in den 60ern dank der Forschung von Wood et al.: die intravasale Druckmessung am Menschen.<sup>18</sup> Diese ermöglichte weiteren Aufschluss über die kardiale Hämodynamik. Zudem revolutionierten Dr. Swan und Dr. Ganz 1970 die Bestimmung des Pulmonalarteriendrucks mit der Entwicklung des Swan-Ganz-Katheters.<sup>19</sup> Dieser hat einen Ballon an der Katheterspitze und ermöglicht eine präzisere Platzierung in der Pulmonalarterie und die Erhebung verschiedener neuer hämodynamischer Parameter.

Heutzutage unterscheidet man generell zwischen einer diagnostischen und einer interventionellen Herzkatheteruntersuchung.<sup>20,21</sup> Diagnostisch ist er für die Beurteilung der Hämodynamik und der Anatomie sehr wichtig. Die Koronararterien, die Pulmonalarterien, die Aorta, die Klappen sowie die Herzräume an sich können mittels Kontrastmittel dargestellt werden. Auf diese Weise ist es möglich Form und Struktur zu beurteilen und Abweichungen von der normalen Anatomie

festzustellen. Außerdem können bei Verdacht auf eine infektiöse oder systemische Herzmuskelerkrankung Biopsien entnommen werden.

Ein interventionelle Prozedur schließt sich häufig direkt an eine Diagnostik an, kann aber auch elektiv geplant sein. Hier sind die Einsatzmöglichkeiten ebenfalls sehr vielfältig. Koronargefäße können mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie und durch die Platzierung von Stents behandelt werden. Ebenso kann eine Thrombusaspiration durchgeführt werden, sofern ein Thrombus eine Koronararterie verschließt. In den letzten Jahren wurde außerdem die Implantation von Herzklappen mittels Herzkatheter entwickelt und hat sich stellt eine Alternative zu herzchirurgischen Implantationen dar. Auch in der Rhythmologie wird der Herzkatheterverfahren eingesetzt, um eine elektrophysiologische Diagnostik durchzuführen und gegebenenfalls mittels Ablation die Ursache von Arrhythmien zu beseitigen.

Die Herzkatheteruntersuchungen werden nicht standardmäßig am gesamten Herzen durchgeführt, sondern häufig findet eine reine Links- oder eine kombinierte Links-Rechtsherzkatheteruntersuchung statt. Für beide Untersuchungen können unterschiedliche Indikationen gestellt werden. Während man den Linksherzkatheter vor allem zur Beurteilung der Koronararterien und der Aorta, sowie zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion, wählt, werden beim Rechtsherzkatheter hingegen die rechtsventrikuläre Funktion und die Pulmonalarterien beurteilt.

### **2.2.1 Indikationen für eine Herzkatheteruntersuchung**

Die Indikationen für einen Herzkatheter sind aufgrund der hohen Aussagekraft vielfältig. Elektive Herzkatheter werden vor allem bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Angina Pectoris Symptomatik angesetzt. Weitere Indikationen stellen die Herzinsuffizienz, die Kardiomyopathie, Perikarderkrankungen, die Herzklappenfehlern sowie angeborenen Herzfehler dar.<sup>20,22</sup>

Die häufigste Notfallindikation ist der akute Myokardinfarkt. Dabei muss innerhalb kürzester Zeit rund um die Uhr eine invasive Diagnostik und Therapie mit dem Ziel der Wiedereröffnung des verschlossenen Infarktgefäßes durchgeführt werden.

### **2.2.2 Kontraindikationen für eine Herzkatheteruntersuchung**

Zu den Kontraindikationen zählen hämodynamische Instabilität (dekompensierte Herzinsuffizienz, Blutungen, Blutdruckentgleisungen), eine Infektion mit Fieber oder Schwangerschaft. Außerdem sollte die Untersuchung nicht bei Kontrastmittelallergien, Niereninsuffizienz oder Hy-

perthyreose aufgrund Unverträglichkeit und möglichen Folgeschäden durch das Kontrastmittel nicht durchgeführt werden.

In Notfallsituationen müssen die Kontraindikationen jedoch immer individuell gegenüber dem möglichen Nutzen für den Patienten abgewogen werden.

### **2.2.3 Komplikationen einer Herzkatheteruntersuchung**

Als invasive Methode birgt eine Herzkatheteruntersuchung auch die Möglichkeit der Komplikation, die jedoch aufgrund der etablierten Standards gering sind<sup>23</sup>. Schwerwiegende Komplikationen können ein zerebraler Insult, ein Myokardinfarkt oder der tödliche Verlauf sein. Zudem kann es zu Herzrhythmusstörungen, vor allem Kammertachykardien, AV-Block oder Kammer- oder Vorhofflimmern kommen. Der Katheter selbst kann zu Verletzungen an Gefäßen oder am Herzen führen und an der Punktionsstelle kann es zur Hämatombildung kommen. Auch das Kontrastmittel kann ein Risiko darstellen und eine allergische Reaktion oder ein akutes Nierenversagen hervorrufen. Weitere Komplikationsmöglichkeiten sind Dissektionen der Gefäße, Perikardtamponaden oder vasovagale Reaktionen.

### 2.3 Die Echokardiographie

Die Echokardiographie stellt die Untersuchung des Herzens mit Ultraschall dar und ist im Gegensatz zum Herzkatheter eine nichtinvasive Untersuchung. Schon 1880 beschrieben Jacques und Pierre Curie den piezoelektrischen Effekt, welcher die Grundlage der heutigen Ultraschallgeräte ist. Bevor der Ultraschall jedoch seinen Weg in die Medizin fand wurde er schon für Schiffe verwendet, um U-Boote oder Eisberge zu detektieren. Nachdem der Neurologe Karl Theodor Dussik daran gescheitert war Ultraschall zur Darstellung des Gehirns und seiner Strukturen zu verwenden - der Schädelknochen wirft einen zu starken Schallschatten - gelang es Inge Edler in Zusammenarbeit mit Carl Hellmuth Hertz erst 1954 die Technologie für die transthorakale Echokardiographie zu verwenden.<sup>24</sup> Sie untersuchten Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz, indem sie Amplitudenänderungen maßen, und untersuchten die Bedeutung der Schallwinkel. Daraus entwickelte sich später der M-Mode. In den 60er Jahren wurde die Technik der Ultraschallgeräte deutlich verbessert, sodass diese den Einzug in die Kliniken fanden und für diagnostische Zwecke verwendet wurden. Dennoch entwickelte Siemens erst 1979 das erste, speziell für Echokardiographie ausgelegte Ultraschallgerät, welches zweidimensionale Bilder in Echtzeit vom Herzen anzeigen konnte.<sup>25</sup>

Ein großer Fortschritt war zudem die Integration von Spektral- und Farbdoppler. Während es Holen et. al.<sup>26</sup> und Hatle et. al.<sup>27</sup> Ende der 70er Jahre gelang Mitralklappenstenosen mittels Doppler zu diagnostizieren, integrierten Barber et. al.<sup>28</sup> 1974 den Farbdoppler in das B-Bild. Erst in den 90er Jahren folgte der Gewebedoppler.<sup>29,30</sup> Die Messungen mittels Doppler haben schnell an Bedeutung gewonnen und zählen heutzutage zu den wichtigsten Methoden in der Echokardiographie. Parallel zum Gewebedoppler entwickelte sich auch das vom Doppler unabhängige Verfahren des Speckle Trackings.<sup>31</sup> Darunter versteht man die Verfolgung der Gewebemuster des Myokards durch den Herzzyklus. Ausführlich wird dies im Methodenteil beschrieben.

Weitere Meilensteine war zudem die Entwicklung der transösophagealen Echokardiographie, erstmalig durchgeführt durch Frazin 1976, sowie die 3D-Echokardiographie, die zuerst Dekker 1974 gelang und sich seither viele Studien sich mit deren Etablierung beschäftigten.<sup>32,33</sup>

Die Echokardiographie ist heutzutage eine viel genutzte, nebenwirkungsfreie und weit verfügbare Untersuchungsmethode, die auch zur Diagnostik am Patientenbett geeignet ist. Sie ist zunächst eine rein diagnostische Methode, Sie kann jedoch Interventionen, wie z.B. Mitralklappenclipping, unterstützen. Morphologie und Funktion des Herzens können hiermit sehr detailliert untersucht werden. Dabei stehen vor allem die Ejektionsfraktion, die Kontraktilität des Myokards, Volumenparameter und Wand- und Septumdicke im Mittelpunkt. Die Echokardiographie kann so-

wohl transthorakal als auch transösophageal durchgeführt werden. Es können außerdem Hilfsmittel wie Kontrastmittel hinzugezogen werden, um die Aussagekraft zu erweitern. Damit gelingt die eindeutigere Darstellung von Shunts in der Echokardiographie bei Herzfehlern wie Ventrikel- oder Vorhof-Septum-Defekten. Des Weiteren kann man ein Stress-Echo durchführen, mit welchem die Herzkontraktilität und –funktion unter medikamentösem oder durch Bewegung erzeugtem Stress untersucht werden kann. So kann möglicherweise eine myokardiale Minderdurchblutungen durch koronare Stenosen festgestellt werden.

### **2.3.1 Indikationen und Kontraindikationen für eine transthorakale Echokardiographie**

Da es sich bei der Echokardiographie um eine sehr aussagekräftige und nichtinvasive Untersuchung handelt gibt es eine sehr große Zahl an Indikationen.<sup>34</sup> Zu den häufigsten zählen unter anderem Verdacht auf koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Herzklappenfehler und Endokarditis. Häufig wird die Echokardiographie auch zur Verlaufskontrolle oder zur postoperativen Kontrolle nach herzchirurgischen Eingriffen herangezogen.

Es gibt nur selten Kontraindikationen (z.B. lokale Infektionen in der Schallregion), die gegen eine Durchführung sprechen.

## 2.4 Stellenwert neuer echokardiographischer Parameter im Vergleich zu Herzkatheterparametern

Obwohl die Echokardiographie sich zunehmend etabliert hat und immer weitere, neue Verfahren und Parameter zur besseren Abschätzung der Herzfunktionen entwickelt werden, wird der Stellenwert im Vergleich zum Herzkatheter kritisch gesehen. Auf der einen Seite hat dieser natürlich den Vorteil der möglichen therapeutischen Intervention, welche nicht durch die Echokardiographie ersetzt werden kann. Auf der anderen Seite werden die erhobenen Parameter häufig als valider eingestuft als bei der Echokardiographie. Dort kann die Intra- und Interobservervariabilität einen maßgeblich Einfluss auf die Parameter haben kann<sup>35</sup>. Ebenso haben auch patientenbezogene Faktoren, wie beispielsweise die Verschlechterung des Schallbilds bei Adipositas oder bei stark ausgeprägten Lungenerkrankungen, einen Einfluss auf die Qualität der Untersuchung.

Dabei hat die Echokardiographie durch die Etablierung neuer Parameter auch aufgeholt. Mittels Speckle Tracking kann zum Beispiel kann die Kontraktionsfähigkeit bestimmter Segmente im Myokard genau quantifiziert werden. Zu Beginn konzentrierte man sich beim Speckle Tracking vor allem auf den linken Ventrikel (LV). Hier konnte man damit gut aufzeigen in welchen Abschnitten die Kontraktionsfähigkeit des Myokards eingeschränkt ist, beispielsweise nach einem Herzinfarkt oder einer Myokarditis. Momentan macht man sich dies aber auch gerade im Bezug auf den linken Vorhof (LA) zu nutzen, unter anderem weil davon auszugehen ist, dass die Funktion des LA auch die des LV beeinflusst.

Until recently the LA had been subordinated to the LV, but cardiologists now recognize that LA function is indispensable to normal circulatory performance, conditioning the morbidity and mortality in several diseases. So an early detection of LA dysfunction is anticipated to provide new insight into pathophysiology and clinical management of several conditions such as atrial fibrillation, valvular heart disease, hypertension, heart failure, and cardiomyopathy. Echocardiography is therefore the imaging modality of choice for screening and serially following patients with diseases involving the LA morphology and function<sup>36</sup>

Es wurde begonnen, mittels Speckle Tracking auch die Konduit-Funktion und die aktive Kontraktion des LA untersuchen. Da auch das LA von verschiedenen Krankheiten betroffen ist und muss evaluiert werden unter welchen Bedingungen die Messungen per Speckle Tracking valide Aussagen ermöglichen. Henein et. al.<sup>37</sup> haben beispielsweise den Einfluss von Vorhofflimmern (VHF) auf die Funktion des LA mittels Speckle Tracking in der Echokardiographie bei 41 Pati-

enten untersucht. Dabei ist aufgefallen, dass der Strain, einer der Parameter des Speckle Tracking, unter VHF signifikant schlechter ausfällt, als bei Patienten mit Sinusrhythmus (SR).

Auch die echokardiographische Bestimmung des links atrialen Druckes (LAP) ist weiterhin ein viel diskutiertes Thema. Im Herzkatheter wird meist auf die direkte Messung des LAP verzichtet, da eine transeptale Punktion erforderlich wäre. Stattdessen wird meist der LVEDP oder PCWP (aus dem Rechtsherzkatheter) verwendet. In der Echokardiographie kann man weder den LAP noch den PCWP direkt messen. Durch den Parameter  $E/E'$ , der durch den Gewebedoppler erhoben wird, ist lediglich eine Abschätzung möglich.<sup>38,39</sup> Jedoch zeigten Cameli et. al.<sup>40</sup> bei 36 herzinsuffizienten Patienten, dass der Strain des LA signifikant mit dem PCWP korreliert und sich dieser damit eventuell eignet um genauere Aussagen zu treffen.

Ein weiterer Vorteil ist auch die Beurteilung der diastolischen Funktion mittels Echokardiographie. Auch diese hat in den letzten Jahren zunehmend an Stellenwert gewonnen und wird mittlerweile als ebenso wichtig wie die systolische Funktion eingestuft. Die diastolische Funktion meint dabei das Ausmaß der Dehnbarkeit des Myokards in Abhängigkeit vom Druck im LV während der Diastole.<sup>41</sup> Im Herzkatheter lässt sich die Dehnbarkeit nicht direkt bestimmen. Ein erhöhter enddiastolischer Druck im LV ist lediglich ein Hinweis auf eine mögliche Dysfunktion. In der Echokardiographie wird mit Hilfe verschiedener Parameter versucht mehrere Grade der diastolischen Dysfunktion (DD) zu unterscheiden. Nagueh et. al.<sup>42</sup> haben dazu 2009 Empfehlungen veröffentlicht, die unter anderem Gewebedopplerparameter, Doppler des Mitralklappenflussprofils und Volumenmessung des LA beinhalten. Jedoch zeigten Grant et. al.<sup>43</sup> kürzlich, dass die Korrelation zwischen invasiv und nicht-invasiv erhobenen Parametern nur moderat ist. Zudem haben Kuwaki et. al.<sup>44</sup> in einer Studie mit 1362 Patienten einen neuen Grad der DD zum bereits bestehenden System hinzugefügt, da viele Patienten sich darunter noch nicht klassifizieren haben lassen.

### 2.5 Zielsetzung der Arbeit

Die Arbeit soll einen umfassenden hämodynamischen Vergleich zwischen simultaner, invasiver und nicht-invasiver Diagnostik mittels Herzkatheter und mittels Echokardiographie herstellen. Dabei soll ein diverses Patientenkollektiv untersucht werden, um die Aussagekraft beider Methoden unter verschiedenen Bedingungen zu prüfen und Rückschlüsse zu ziehen. Im Fokus stehen das Speckle Tracking des LA und des LV als neuere Methoden der Echokardiographie.

Außerdem sollen die etablierten Cut-Off-Werte für die Echokardiographie überprüft werden. Dabei soll die Übereinstimmung bei einer kategorialen Unterscheidung von pathologischen und normalen Werten untersucht und gegebenenfalls optimiert werden. Eine gute kategoriale Übereinstimmung soll vor allem in intensivmedizinischen Situationen helfen.

Hypothesen:

- a) Der echokardiographische Cardiac Index (CI) stimmt gut mit dem CI aus der Herzkatheteruntersuchung überein.
- b) Der GLPS des linken Ventrikels eignet verglichen mit der invasiv gemessenen LVEF gut, um die linksventrikuläre Funktion zu beurteilen. Diese Aussagekraft ändert sich auch nicht bei eingeschränkter LV-Funktion.
- c) Die Korrelation zwischen invasiv gemessenen und nicht-invasiv gemessenen mPAP wird durch das Vorliegen einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz bzw. durch das Fehlen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz beeinflusst.
- d)  $E/E'$  eignet sich gut, um echokardiographisch den LVEDP abzuschätzen. Der etablierte Cut-Off von  $\geq 15$  für  $E/E'$  ist dabei zu hoch, um einen erhöhten Druck abzuschätzen, und soll bei unserem Patientenkollektiv neu bestimmt werden.
- e) 2D Speckle Tracking des LA korreliert gut mit invasiv und nichtinvasiv gemessenen hämodynamischen Parametern, vor allem mit dem PCWP und dem LVEDP.
- f) Vorhofflimmern beeinflusst die Ergebnisse des Speckle Tracking des LA maßgeblich und verändert die Beziehungen zu den Hämodynamikparametern.

### **3 Methoden**

Diese prospektive Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki und mit Genehmigung der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin (EA4/067/13) durchgeführt.

#### **3.1 Studienpopulation**

Zwischen März 2013 und März 2016 wurden insgesamt 101 Patienten im Rahmen ihrer Routineuntersuchung in der Charité Campus Mitte in die Studie eingeschlossen. Zu den Einschlusskriterien gehörte eine medizinische Indikation für eine invasive Hämodynamikmessung (Links- und Rechtsherzkatheter) und für eine Echokardiographie. Um möglichst ähnliche hämodynamische Bedingungen vorzufinden, sollten die beiden Untersuchungen möglichst unmittelbar nacheinander, spätestens aber innerhalb von 24 Stunden stattfinden. Da die Studie an einem möglichst diversen Patientenkollektiv durchgeführt werden sollte, wurden keine Ausschlusskriterien definiert. Jedoch musste eine ausreichende Bildqualität in der Echokardiographie vorliegen. Dies war zum Beispiel häufig nicht der Fall bei Patienten nach einem mechanischen Mitralklappenersatz (Schallschatten).

Die demographische Daten und Vorerkrankungen der Patienten wurden aus den Vor-/Untersuchungen und deren Befunde erhoben und mit Daten der Patientenakte vervollständigt.

Ausgeschlossen werden mussten 9 Patienten auf Grund mangelnder Bildqualität (offline Betrachtung der Echokardiographiebilder) für die Strain Analyse des linken Vorhofs. Dazu kamen zwei weitere Patienten bei denen das 24 Stunden Zeitfenster nicht eingehalten wurde. Somit fand die abschließende statistische Auswertung mit 90 Patienten statt.

## 3.2 Herzkatheter

Alle Herzkatheteruntersuchungen wurden im Labor der Charité Campus Mitte von Fachärzten mit mehrjähriger invasiver Erfahrung durchgeführt. Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchungen erfolgten stets kombiniert. Standardmäßig wurde das Kontrastmittel ULTRAVIST® (Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) benutzt. Die Kontrolle der Katheterposition erfolgte durch Fluoroskopie.

### 3.2.1 Durchführung des kombinierten Rechts- und Linksherzkatheters

Die Herzkatheteruntersuchungen wurden über einen transfemorale Zugang durchgeführt. Nach lokaler Anästhesie mit Xylocain erfolgte die Punktion der Vena (V.) und Arteria (A.) femoralis communis, in die jeweils eine Schleuse (Schleusen 6F oder 7F, 26cm, St. Jude Medical, Saint Paul, United States) eingebracht wurde. Über die venöse Schleuse wurde ein Ballonkatheter mit eingelegtem Führungsdraht via V. iliaca und V. cava inferior in den rechten Vorhof (RA) eingebracht. Anschließend wurde der Führungsdraht entfernt und nach Aspiration/Spülung der Druckwandler an das endständige Lumen des Katheters angeschlossen. Der Ballon des Swan-Ganz-Katheter (Wedge Pressure, 7F, 110cm, Arrow®, Teleflex, Wayne, United States) wurde mit 1,5ml Luft gefüllt. Der Druckwandler wurde auf die Herzhöhe (Sinus coronarius) des Patienten justiert und die Druckmessung auf Atmosphärendruck genullt. Für die hämodynamischen Messungen wurde der Katheter dann über den RV und durch die Pulmonalklappe bis in eine der Pulmonalarterien, vorzugsweise die linke, vorgeschoben. Sobald der Rechtsherzkatheter dort positioniert war, wurde über die Schleuse in der A. femoralis ein Pigtail-Katheter (Cardiac Multi Pack, 6F, Cordis Corporation, Bridgewater Township, United States) eingeführt und über die Aorta abdominalis, Aorta descendens und ascendens, sowie durch die Aortenklappe bis in den linken Ventrikel vorgebracht. Es erfolgte, wie bereits vorher beschrieben, die Etablierung einer Druckmessung. Anschließend wurde der Pulmonalkatheter in die sogenannte „Wedge-Position“ gebracht und eine Druckmessung durchgeführt während der Patient in Atemmittellage war. Simultan zur Messung des Wedge-Druckes (PCWP) erfolgte die Registrierung des linksventrikulären Druckes, aus welchem der enddiastolische Druck (LVEDP) abgeleitet wurde. Danach erfolgte der Rückzug des Pulmonalkatheters und die Bestimmung der Druckgradient zwischen Pulmonalarterie (PA) und rechten Ventrikel (RV), sowie zwischen RV und RA. So konnten die Pulmonalklappe und Trikuspidalklappe auf mögliche Stenosen hin überprüft werden. Des Weiteren erfolgten beim Rückzug Blutentnahmen (aus PA, RA und RV) zur Blutgasanalyse. Die Luft im Ballon des Swan-Ganz-Katheters wurde abgelassen und der Katheter entfernt.

Anschließend wurde der Linksherzkatheter weiter durchgeführt. Über den im LV liegenden Pigtail-Katheter erfolgte nun durch Kontrastmittelgabe die Laevokardiographie. Diese wurde bei insgesamt 37 Patienten nicht durchgeführt, da Kontraindikationen gegen Kontrastmittelgaben wie eine höhergradige Niereninsuffizienz oder eine Hyperthyreose vorlagen. Bei Rückzug des Katheters vom LV in die Aorta wurde der Druckgradient bestimmt, um die Aortenklappe zu beurteilen. Anschließend begann die Koronarangiographie. Dafür wurde auf den linkskoronaren Katheter (i.d.R. JL4-Katheter, Cardiac Multi Pack, 6F, Cordis Corporation, Bridgewater Township, United States) gewechselt, welcher in die linke Koronararterie platziert wurde. Mit Kontrastmittel wurden die Koronararterien dargestellt und beurteilt. Dasselbe Procedere wurde nach Wechsel auf einen JR4-Katheter (Cardiac Multi Pack, 6F, Cordis Corporation, Bridgewater Township, United States) mit den rechten Koronararterien durchgeführt. Nach abgeschlossener Diagnostik begann bei Bedarf die therapeutische Intervention.

Nach Beendigung der gesamten Untersuchung wurde der Koronarkatheter entfernt und nach Zug der Schleusen wurde ein perkutanes Verschlusssystem (Angio-Seal™, 6F, St. Jude Medical, Saint Paul, United States) verwendet, um die arterielle Punktionsstelle zu verschließen. Eine Kompression der Punktionsstellen erfolgte bis zur Blutstillung. Anschließend wurde außerdem ein Druckverband angelegt.

### 3.2.2 Erhobene Parameter im Rechtsherzkatheter

Über die Wassersäule im Swan-Ganz-Katheter konnten Drücke im endständigem Lumen des Katheters über den Druckwandler gemessen und in elektrische Signale umgewandelt werden. So wurden der PCWP, der pulmonale arterielle Druck (PAP) und die Drücke im RV und RA, welcher dem zentralvenösen Druck (ZVD) entspricht, gemessen.

Zudem wurde der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) aus dem mittleren Pulmonalarteriendruck (mPAP), dem PCWP und dem Herzzeitvolumen (HZV, Berechnung siehe folgenden Abschnitt) wie folgt errechnet<sup>20</sup>:

$$PVR [dyn \cdot s \cdot cm^{-5}] = 80 \cdot (mPAP [mmHg] - PCWP[mmHg]) \div HZV [l/min]$$

Für diese Studie wurden für den mittleren PAP (mPAP) ein Cut-Off von >25mmHg und für gemittelten PCWP ein Cut-Off von >15 mmHg gewählt.<sup>45,46</sup>

### 3.2.3 Erhobene Parameter im Linksherzkatheter

Die Drücke im linken Herzen wurden mittels Pigtail-Katheters erhoben, mit welchem die die systolischen und diastolischen Drücke im LV (LVPs und LVEDP) und der Aorta (AP) gemessen wurden. Durch die Laevokardiographie wurden zudem die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

(LVEF), das enddiastolische und systolische Volumen des LV (EDV, ESV), sowie deren Indices (EDV-Index, ESV-Index) bezogen auf die Körperoberfläche (BSA) bestimmt.

Der systemische Gefäßwiderstand (SVR) lies sich nach der Messung des mittleren aortalen Drucks (MAP) in Verbindung mit dem RAP und dem HZV aus folgender Gleichung herleiten<sup>20</sup>:

$$SVR [dyn \cdot s \cdot cm^{-5}] = 80 \cdot (MAP [mmHg] - mRAP [mmHg]) \div HZV [l/min]$$

Zudem wurde das Herzzeitvolumen (HZV), auch Cardiac Output (CO) genannt, mittels Oxymetrie nach Fick berechnet. Dafür wurde die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ( $avDO_2$ ) aus dem  $O_2$ -Gehalt des arteriell gewonnen Blutes und dem  $O_2$ -Gehalt des zentralvenös gewonnen Blutes berechnet und außerdem die Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) aus BSA, Alter und Geschlecht des Patienten abgeleitet.<sup>22</sup>

$$avDO_2 [O_2/100ml] = O_{2art} [O_2/100ml] - O_{2ven} [O_2/100ml]$$

$$VO_2 \text{ für Männer } [ml/min] = BSA [m^2] \cdot (161 - \text{Alter [Jahre]} \cdot 0,54)$$

$$VO_2 \text{ für Frauen } [ml/min] = BSA [m^2] \cdot (147,5 - \text{Alter [Jahre]} \cdot 0,47)$$

Danach konnte das HZV mittels folgender Formel errechnet werden:

$$HZV [l/min] = VO_2 [ml/min] \div avDO_2 [O_2/100ml]$$

Zusätzlich wurde noch der CI wie folgt bestimmt:

$$CI [l/min/m^2] = HZV [l/min] \div BSA [m^2]$$

Für den LVEDP wurde für diese Studie ein Cut-Off von  $\geq 16$  mmHg<sup>47</sup> verwendet. Für die LVEF lag der Normwert bei  $\geq 55\%$ .<sup>48</sup>

### 3.3 Transthorakale Echokardiographie

#### 3.3.1 Grundlagen der Echokardiographie

##### 3.3.1.1 Dopplerverfahren

Das Dopplerverfahren ist ein wichtiges Element der Herzultraschalluntersuchung. Es ermöglicht Flüsse oder Bewegungen und deren Geschwindigkeiten im Herzen darzustellen. Dabei erfahren die vom Schallkopf ausgesandten Ultraschallwellen ( $f_0$ ) eine Frequenzverschiebung ( $f_D$ ) durch den Messgegenstand, bevor sie wieder vom Schallkopf empfangen werden. Diese Frequenzveränderung kann durch den Blutfluss oder auch durch die Bewegung des Myokards verursacht sein. Die Frequenzverschiebung wird dann in eine Bewegungsgeschwindigkeit ( $v$ ) umgerechnet:<sup>49</sup>

$$v [m/s] = \frac{1}{2} c [m/s] \cdot f_D [1/s] \div f_0 [1/s]$$

$c$  = Schallgeschwindigkeit des Mediums

Bei Benutzung des Dopplereffektes ist entscheidend, dass die zu messende Komponente sich nahezu parallel zum Dopplerstrahl bewegt, um eine möglichst exakte Messung zu erhalten.

Bei der Echokardiographie benutzt man drei Dopplerverfahren, den kontinuierlichen (CW-) Doppler, den pulsierten (PW-) Doppler und den Farbdoppler.<sup>50</sup>

Der CW-Doppler ist ein kontinuierlich entsendeter und empfangener Ultraschallstrahl, der alle im Verlauf auftretende Bewegungen wahrnimmt.<sup>50</sup> Dadurch ist keine Lokalisation möglich.

Der PW-Doppler hingegen ermöglicht die Messung in einem bestimmbar Bereich durch diskontinuierliche Aussendung des Ultraschalls. Jedoch nimmt die Genauigkeit mit zunehmender Eindringtiefe ab.

Beim Farbdoppler wird die mittels PW-Doppler bestimmte Geschwindigkeit von Blutfluss oder Gewebewegung in eine farbkodierte Skala übersetzt und im B-Bild integriert dargestellt .

##### 3.3.1.2 Gewebedoppler

Zudem gibt es den Gewebedoppler (TDI), den man in gepulsten Spektraldoppler und Farbdoppler unterscheiden kann. Ersteres ermöglicht eine lokalisierte Analyse, indem der PW-Doppler auf das Gewebe angewandt wird, während der Farbdoppler beim Gewebe eher zur globalen Analyse dient. Mit dem Gewebedoppler lässt sich die Kontraktilität über Verformungsparameter wie Strain, Strain-Rate, Displacement und Velocity berechnen. Strain gibt dabei an, um wie viel Prozent sich das Myokard in einer bestimmten Zeit verformt, während die Strain Rate das pro Sekunde angibt. Displacement gibt die örtliche Veränderung des Myokards in Zentimetern an, die

bei Velocity ebenfalls per Sekunde angegeben werden.<sup>51</sup> Jedoch ist TDI wie auch die anderen Dopplermethoden ein eindimensionales Analyseverfahren, mit dem es nur möglich ist Bewegung bzw. Geschwindigkeit parallel zum Schallkopf zu messen.

Als Alternative zum TDI hat sich Speckle Tracking etabliert, welches in dieser Studie verwendet wurde.

### **3.3.2 Ablauf der echokardiographischen Untersuchung**

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden von erfahrenen Fachärzten durchgeführt. Für die Untersuchungen wurden die Echokardiographie-Geräte Vivid E9 oder Vivid 7 der Firma GE Health Care (Horten, Norway) mit den Schallköpfen M4S oder M5S (1.5–4.0 MHz) verwendet.

Jeder Patient erhielt eine transthorakale Echokardiographie, die entsprechend der Guidelines der American Society of Echocardiography (ASE) und der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) durchgeführt wurde.<sup>48,52</sup> Dazu wurde der Patient auf seine linke Seite gelagert, während der Untersucher am Rücken des Patienten saß. Ein 3-Punkt-EKG wurde am Patienten angeschlossen. Zudem wurden Größe und Gewicht jedes Patienten erfragt und anschließend die Körperoberfläche (BSA) mittels Mosteller-Formel errechnet.<sup>48,53</sup>

Zuerst wurde der Schallkopf im linken 3.-5. Interkostalraum (ICR) in der Medioklavikularlinie positioniert und die parasternale Langachse des Patienten eingestellt. Dieser Blick ermöglichte es im B-Bild das Ventrikelseptums, den LV, den LA, den RV und die Aorta in Abhängigkeit vom Herzzyklus (enddiastolisch/endsystolisch) zu beurteilen. Hier konnten mittels M-Mode der enddiastolische und endsystolische Durchmesser des LV (LVEDD und LVESD), die diastolische Septumdicke (LVSD) sowie die diastolische Dicke der Hinterwand (LVPWd) erhoben werden. Außerdem wurde der linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT) im vergrößerten B-Bild mit-systolisch direkt vor der maximal geöffneten Aortenklappe gemessen. Die Mitral- und Aortenklappe wurden mittels Farbdoppler auf Insuffizienzen überprüft. Anschließend wurde der Schallkopf in derselben Position um 90° im Uhrzeigersinn gedreht und der parasternale Kurzachsenschnitt eingestellt. Durch Winkelveränderungen des Schallkopfes konnte hier das gesamte Herz in verschiedenen Schnittebenen dargestellt werden. Dies eignete sich, um Apex, den LV mitsamt Papillarmuskeln und Mitralklappe, Aortenklappe, RA und RV darzustellen und auch die Kontraktilität der Ventrikel zu betrachten. Auch hier konnten mittels Farbdoppler eventuelle Insuffizienzen dargestellt werden, zudem aber auch die Flussprofile der Pulmonalklappe und der Trikuspidalklappe mittels PW- und CW- Doppler abgeleitet werden. Durch Planimetrie konnte außerdem die Öffnungsfläche der Aortenklappe bestimmt werden.

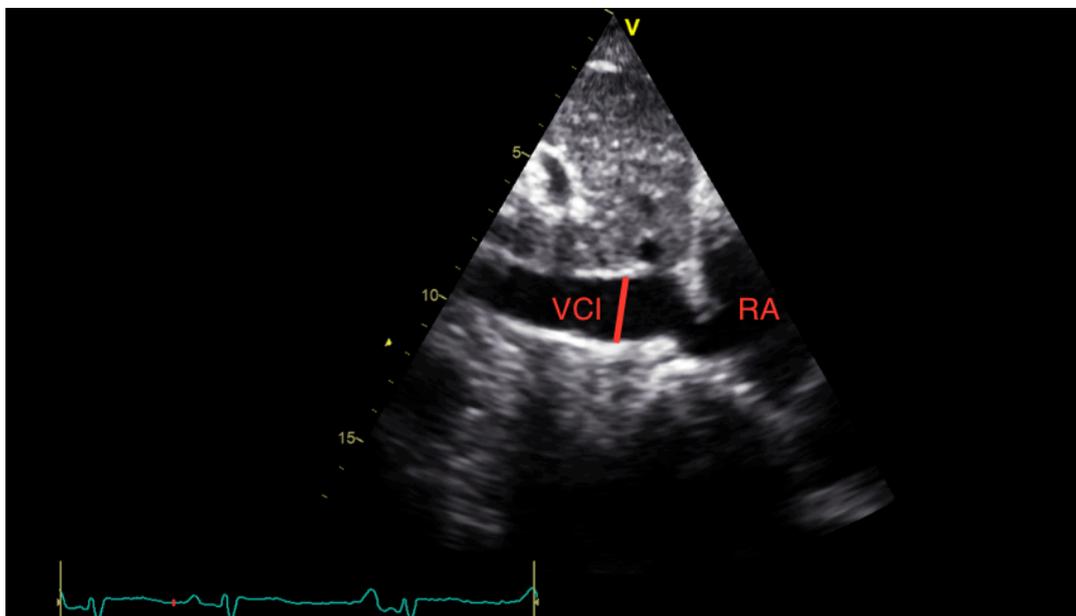
Anschließend wurde die Position des Schallkopfes zum 5.-6. ICR in der vorderen Axillarlinie gewechselt und der apikale Blick eingestellt. Durch Kippen und Drehen des Schallkopfes kann man hier einen Zwei-, Drei-, Vier- oder Fünfkammerblick des Herzens einstellen. In jedem Blick wurden mehrere Herzzyklen mit einer Bildfrequenz von 60 bis 80 Bildern pro Sekunde aufgezeichnet. Es wurde im Vierkammerblick begonnen, in welchem sich alle Vorhöfe und Ventrikel, sowie Trikuspidal- und Mitralklappe darstellten. Auch hier wurde mittels Farbdoppler der Blutstrom dargestellt und über PW- und CW-Doppler die Flussprofile der Klappen abgeleitet, um Stenosen und Insuffizienzen quantifizieren zu können. Für diese Studie waren vor allem die Erhebungen des transmitralen Flussprofils mittels PW-Doppler und der maximalen Flussgeschwindigkeit durch die Trikuspidalklappe ( $TrV_{max}$ ), die mittels CW-Doppler erhoben wird, bedeutend. Beim transmitralen Flussprofil wurde der Durchfluss durch die Mitralklappe von LA zu LV erhoben, welcher physiologisch zweigeteilt ist und aus einer frühdiastolischen (E) und spätdiastolischen (A) Einstromkurve besteht. A lässt sich dabei lediglich bei Patienten im Sinusrhythmus (SR) erheben. Zudem wird die Dezelerationszeit (DT) erhoben, die die Zeit zwischen E und Erreichen der Nulllinie beschreibt. Außerdem wurden mit dem TDI -Gewebedoppler Verformungsparameter erhoben. Dafür wurde der PW-Doppler am basalen Septum und der basalen lateralen Wand angesetzt und dort die Bewegung des Myokards in Bezug zum Schallkopf abgeleitet. Dadurch wurden die apikal gerichtete systolische Welle (S), eine basal gerichtete frühdiastolische E' (E'lat an der lateralen Wand und E'sept am Septum) sowie eine spätdiastolische A'-Welle gemessen. Zwischen S und E' wurde zudem die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) gemessen. Dasselbe Verfahren wurde auch beim rechten Herzen auf Höhe des Trikuspidalklappenannulus TDI angewandt und so der Parameter RV-Sm erhoben. Außerdem wurde der M-Mode an der gleichen Stelle angewandt, um den TAPSE-Parameter (TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion) zu erheben.

Durch kraniales Kippen des Schallkopfes wurde aus dem Vierkammerblick der Fünfkammerblick, in dem sich zusätzlich die Aortenklappe und die Aortenwurzel darstellten. Auch hier wurden PW-, CW- und Farbdoppler zur Beurteilung der Klappe verwendet. Über den PW-Doppler im LVOT wurde die Flussgeschwindigkeit gemessen. In Zusammenhang mit dem LVOT-Durchmesser konnten Schlagvolumen (SV) und HZV errechnet werden. Unter Einbeziehung der BSA konnten daraus außerdem der Schlagvolumenindex (SVI) und der Cardiac Index (CI) errechnet werden.

Für die Einstellung des Zweikammerblickes wurde der Schallkopf aus der Vierkammerblickposition  $80^\circ$  gegen den Uhrzeigersinn gedreht. In diesem Blick waren lediglich der LV und das LA sichtbar. Hier ließen sich die basalen, mittleren und apikalen Segmente der Vorder- und Hinter-

wand des LV beurteilen, sowie die Mitralklappe mitsamt Papillarmuskeln. Diese konnte erneut mittels PW- und CW-Doppler untersucht werden. Durch eine Drehung um weitere 10° wurde der apikale Dreikammerblick erzeugt, in dem zusätzlich die Aortenklappe und die Aortenwurzel mit einbezogen sind. Zudem wurden hier die basalen und mittleren anteroseptalen Wandabschnitte dargestellt und beurteilt.

Abschließend wurde zur subkostalen Schnittebene gewechselt, wofür der Patient in Rückenlage wechselte und der Schallkopf subxiphoidal positioniert wurde. Hierbei wurde das Herz in einem Vier- bis Fünfkammerblick eingesehen. Zusätzlich erfolgte die Darstellung des linken Leberlappens und die Einmündung der V. cava inferior in das RA. Der M-Mode wurde durch die V. cava gelegt und durch ein Atemmanöver der sogenannte „Vena cava Kollaps Index“ abgeleitet. Dabei wird neben dem Durchmesser der V. cava auch beurteilt, wie sehr die V. cava durch Inspiration komprimiert wird, was einen direkten Rückschluss auf den zentralvenösen Druck (ZVD) bzw. den Druck im rechten Vorhof (RAP) gibt.<sup>48,52</sup> Von einem ZVD von 3 mmHg geht man bei einem Durchmesser von unter 2,1cm und einer Kompression der V. cava um mehr als 50% des Durchmessers beim Ausatmen aus. Von einem hohen ZVD von 15 mmHg geht man währenddessen aus, wenn die V. cava mindestens 2,1cm im Durchmesser hat und sich um weniger als 50% komprimieren lässt. Passen der Durchmesser und die Kompression nicht in eine dieser beiden Gruppen, wird empfohlen 8mmHg als ZVD zu verwenden.



**Abbildung 1** Abschätzung des ZVDs mittels Vena Cava Collaps Index<sup>52</sup>

Die vertiefte Auswertung der echokardiographischen Bilder erfolgte am PC mit dem Programm EchoPac (GE Vingmed Ultrasound AS). Wie in den folgenden Abschnitten beschrieben wurden

damit wurden die biplane Messung der LVEF und die Messung des Volumenindex des LA, sowie die Speckle Tracking Analysen an LV und LA durchgeführt.

### 3.3.3 Weitere errechnete echokardiographische Parameter

Der systolische PAP (sPAP) wurde aus den Maximalfluss über der Trikuspidalklappe (TrVmax) und durch Addition des geschätzten RAP mittels modifizierter Bernoulli-Gleichung errechnet<sup>52</sup>:

$$sPAP [mmHg] = TrVmax^2 [m/s] \cdot 4 + RAP [mmHg]$$

Aus dem sPAP wurde mittels folgender Formel wiederum der gemittelte PAP (mPAP) errechnet<sup>54</sup>:

$$mPAP [mmHg] = (0,61 \cdot sPAP [mmHg]) + 1,95$$

Der periphere Widerstand (PVR) wurde nach Abbas et. al.<sup>55</sup> nach folgender Formel berechnet:

$$PVR [Wood] = TrVmax [m/s] \div VTI_{RVOT} [cm] \cdot 10 + 0,16$$

Zudem erfolgte zur besseren Vergleichbarkeit mit dem Herzkatheter eine Umrechnung des PVR von Wood in  $\text{dyn/s/cm}^5$  durch eine Multiplikation mit 80.

### 3.3.4 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion und das Volumen des linken Vorhofs

Die LVEF wird aus dem enddiastolischen und endsystolischen Volumens des LV abgeleitet. Die am meist verbreitete Methode ist die Errechnung der LVEF mittels Teichholz-Formel, deren Genauigkeit durch die Eindimensionalität eingeschränkt ist. Deswegen wurde sie in dieser Studie durch das biplane „Auto-EF“-Verfahren der Firma GE Health Care ermittelt, welches die LVEF aus dem apikalen Vierkammer- und Zweikammerblick durch die Scheibchensummationsmethode nach Simpson errechnet. Als Normwert gilt eine LVEF von  $\geq 55\%$ .<sup>48</sup>

Auch das Volumen des LA wurde mittels biplaner Volumenmessung mittels Scheibchensummationsmethode nach Simpson errechnet und anschließend auf die BSA bezogen. Für das LA-Volumen wurde  $\geq 42 \text{ ml/m}^2$  als pathologischer Cut-Off für diese Studie gewählt.<sup>48</sup>

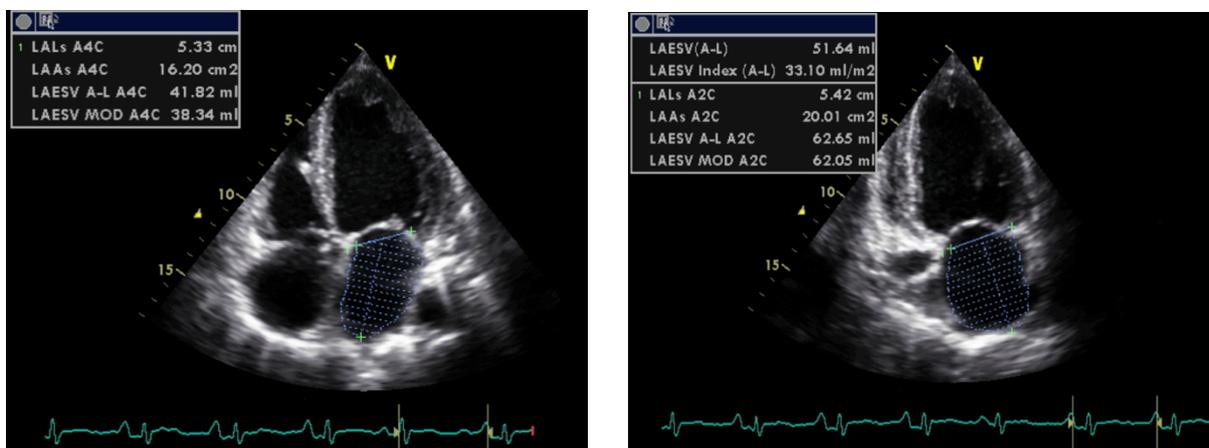


Abbildung 2 Messung des LA-Volumen im 4-Kammer-Blick (links) und 2-Kammer-Blick (rechts)

### 3.3.5 Speckle Tracking –global longitudinal peak Strain des LV und Strain des LA

Eine neuere Methode der Echokardiografie ist Speckle Tracking. Damit werden Grauwert-Gebemustern, sogenannte Speckles, die durch Reflexion und Streuung des Ultraschalls entstehen, wiedererkannt und durch den gesamten Herzzyklus nachverfolgt (Speckle Tracking).<sup>56</sup> So lässt sich die globale Funktion und Mechanik des Myokards beurteilen. Zu Beginn des Speckle Trackings muss dazu der Bereich des Myokards, also die Endokard- und Epikardgrenze, definiert werden (Region of Interest, ROI), in welchem die zu untersuchenden Speckles liegen. Im Gegensatz zum Gewebedoppler ist Speckle Tracking winkelunabhängig. Somit kann die longitudinale, die zirkumferenzielle und radiale Verformung des Myokards in jede Richtung erfasst werden, sowie die stattfindende Rotation im Apex der Ventrikel. Dadurch lassen sich durch das Speckle Tracking ebenfalls Verformungsparameter (Strain, die Strain-Rate, Velocity und Displacement) des Myokards bestimmen.<sup>51</sup>

Das Speckle Tracking wurde im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick durchgeführt und der Strain errechnet, so dass alle Segmente des linksventrikulären und zwei Segmente des linksatrialen Myokards analysiert wurden. Dabei wurden die Endokardgrenzen zuerst manuell definiert und automatisch eine passende ROI bis zur Epikardgrenze generiert, sodass das gesamte Myokard eingeschlossen wurde. Diese ROI wurde gegebenenfalls manuell angepasst.

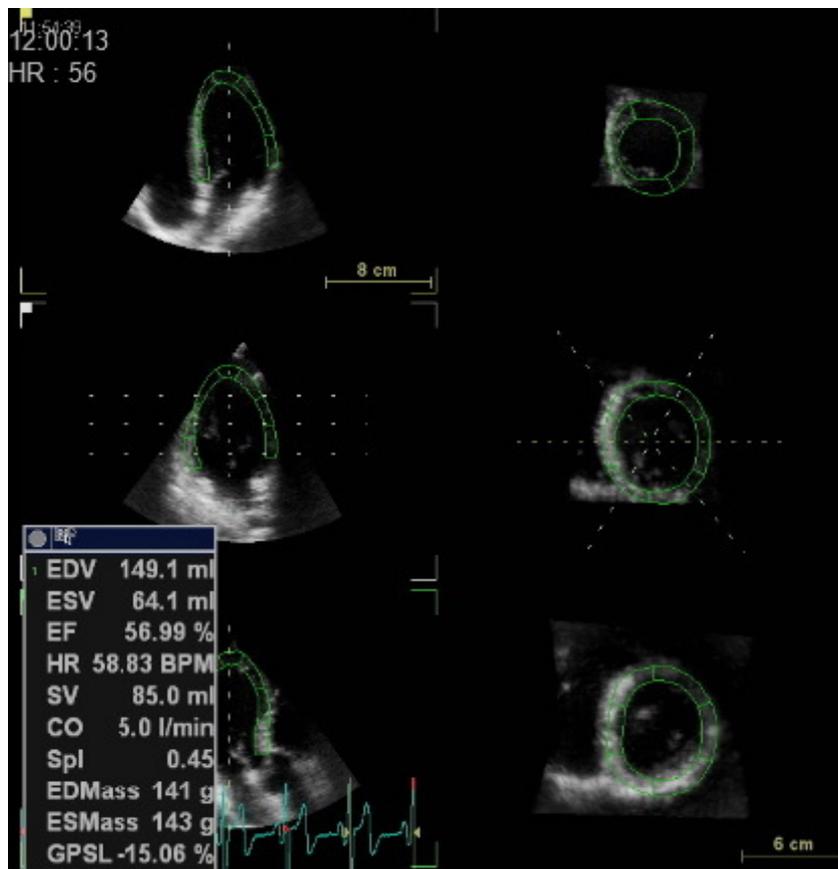


Abbildung 3 Markierung der ROI für den LV Strain

Für den LV wurde der „global longitudinal peak systolic strain“ (GLPS) berechnet, da die Mehrzahl der Myokardfasern im Ventrikel eine longitudinale Ausrichtung haben. Die erhaltenen GLPS-Werte für alle Segmente wurden in einem Bull's eye plot dargestellt, das dem 17-Segment-Modell der American Society of Echocardiography (ASE) entspricht. Anschließend wurde ein Mittelwert aller Segmente errechnet, für den der Normwert bei  $\geq -18,5\%$  liegt.<sup>51</sup> Der Strain-Wert ist negativ, da es sich hier um eine Kontraktionsbewegung des Myokards und eine Myokardverkürzung handelt. Eine gute Reproduzierbarkeit und gute Korrelation mit der LVEF wurde bereits nachgewiesen.<sup>57,58</sup>

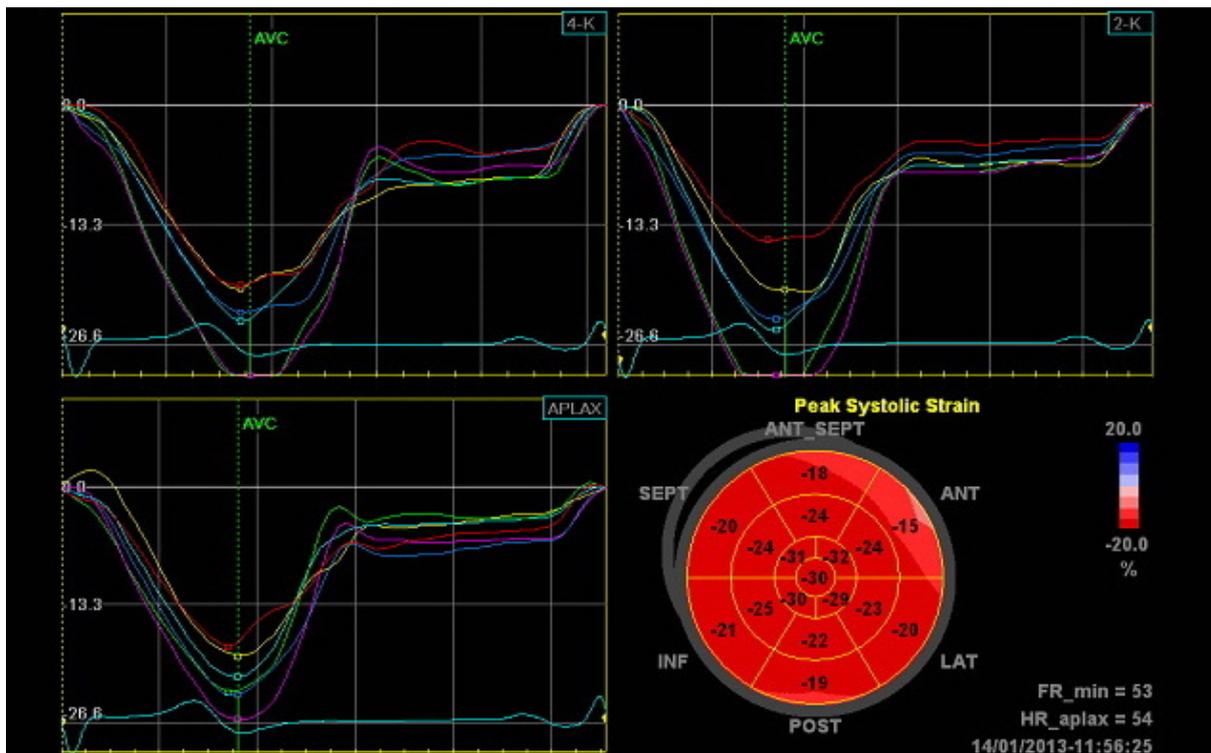
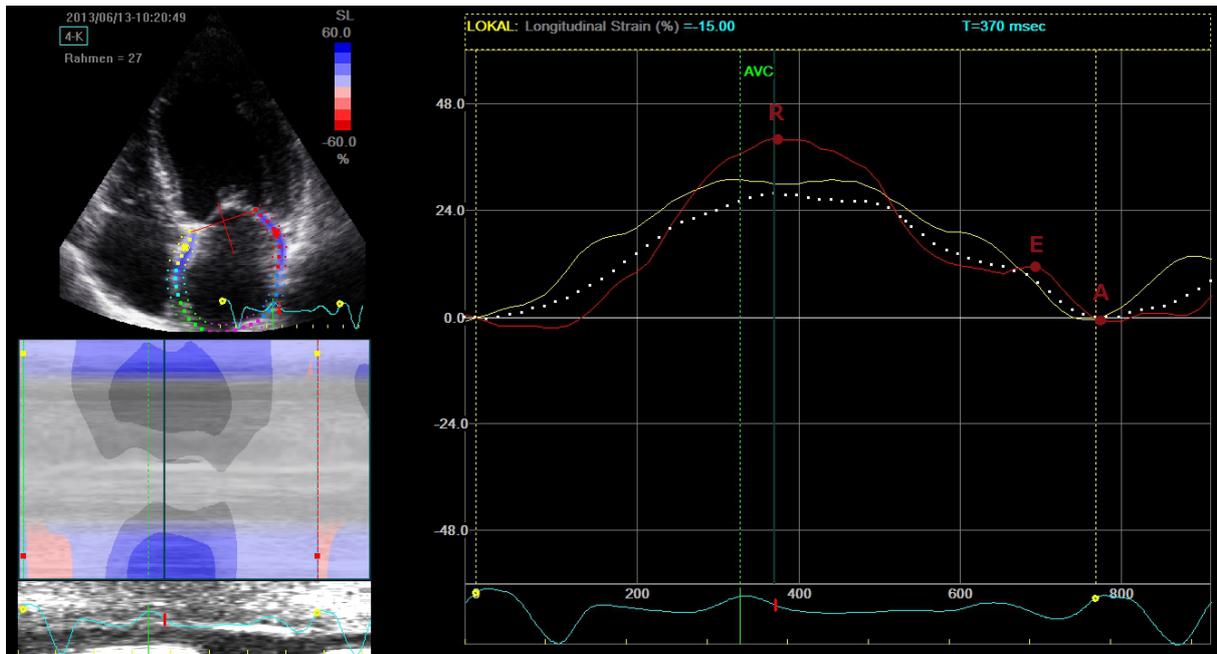


Abbildung 4 LV Strain (Zeitlicher Verlauf und Maximalwerte im Bull's eye plot)

Zudem wurde für die Studie der longitudinale Strain des LA erhoben. Hierfür wurde lediglich der Vierkammerblick verwendet und das basale laterale und basale septale Segment gemessen, welche nahe dem Mitralklappenannulus liegen. Die restlichen Segmente sind aufgrund der Anatomie des LAs meist schwer beurteilbar. Apikal im LA liegt das linke Herzohr und es treten die vier Pulmonalvenen ein, wodurch das Myokard dort sehr unkontinuierlich ist. Außerdem ist im Septum noch die Fossa ovalis, die fibrös ist und keine myokardähnliche Funktion hat. Für jedes Segment wurden im Rahmen des Herzzyklus 3 Werte erhoben.<sup>59</sup> Der erste Punkt ( $R_{La}$ ) wurde gemessen, nachdem die Ventrikelsystole beendet wurde und das Reservoir des Atrium sich gefüllt hat. Der zweite Punkt ( $E_{La}$ ) wird frühdiastolisch, nachdem der passive Ausstrom (Conduit) aus dem LA in den LV abgeschlossen ist, gemessen. Bei Patienten im Sinusrhythmus wurde zuletzt enddiastolisch der dritte Wert ( $A_{La}$ ) erhoben und zwar nach der Atriumkontraktion.<sup>60</sup> Die

Strain-Werte sind hier mitunter physiologischer Weise positiv, da die Füllung des LA zu einer Auswärtsbewegung bzw. einer Dehnung führt. Die Werte für jedes Segment und für jeden Punkt ( $R_{La}$ ,  $E_{La}$ ,  $A_{La}$ ) wurden gemittelt für die Analysen. Zudem lassen sich aus der Differenz von  $R_{La}$  und  $A_{La}$  die Conduitfunktion, sowie aus der Differenz von  $E_{La}$  und  $A_{La}$  die Kontraktilität errechnen.

Normwerte für den LA Strain sind bisher noch nicht ausreichend etabliert.



**Abbildung 5** Beispiel für die Bestimmung der drei Messpunkte im LA-Strain  
 $R_{La}$ : Reservoirpunkt,  $E_{La}$ : frühdiaastolischer Punkt,  $A_{La}$ : spätdiaastolischer Punkt  
 (rote Kurve: laterales Segment, gelbe Kurve: septales Segment)

### 3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Version 23 (IBM Corporation, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika). P-Werte  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant festgelegt. Mittels Häufigkeitsanalyse wurden Mittelwerte verschiedener Parameter errechnet. Korrelationsanalysen wurden nach Spearman durchgeführt, beim Vergleich von Gruppen wurden entsprechend der t-Test oder Mann-Whitney-U verwendet. Bei nominalen Parametern wurde dafür der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Um die invasiven und nichtinvasiven Methoden direkt zu vergleichen, wurden Bland-Altman-Diagramme mit Prism Version 5.0b (GraphPad Software, Inc., La Jolla, Kalifornien, Vereinigte Staaten von Amerika) erstellt und ausgewertet.

Außerdem wurden Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) erstellt und die Fläche unter der Kurve („Area under curve“=AUC) dazu berechnet. Die ROC-Kurven wurden zudem herangezogen, um pathologische Grenzwerte für die nichtinvasive Messung zu analysieren, jedoch erst ab einer AUC von mind. 0,7. Dabei wurde außerdem darauf geachtet, sowohl eine möglichst gute Spezifität, als auch Sensitivität zu erreichen.

Alle kategorialen Variablen werden in Anzahl (n) und (Prozent) und kontinuierliche Variablen mit Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten

Die demographischen Daten der Studienpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei den 90 eingeschlossenen Patienten waren 57,8% männlichen und 42,2% weiblichen Geschlechts. Bei einer Altersspanne von 34 bis 93 Jahren betrug das Durchschnittsalter 70,6 Jahre. Der Durchschnitt des Body Mass Index (BMI) lag bei 27 kg/m<sup>2</sup> und die durchschnittliche Herzfrequenz bei 71,6 Schlägen pro Minute. Der Blutdruck war systolisch im Durchschnitt bei ca. 140 mmHg und diastolisch bei 69 mmHg.

**Tabelle 1** Demographische Daten

Parameter	Alle Patienten [n=90]
Geschlecht [% weiblich]	42,2
Alter [Jahre]	70,6 ± 12,1
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,0 ± 4,6
Herzfrequenz [Schläge/Minute]	71,6 ± 13,0
Systolischer Blutdruck [mmHg]	139,1 ± 28,8
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	69,1 ± 13,3
Angaben in % oder Mittelwert ± SD	

### 4.2 Betrachtung der Vorerkrankungen

Alle kardiovaskulären Vorerkrankungen der Patienten wurden erhoben und sind in Tabelle 2 dargestellt.

In der Studienpopulation war die verbreitetste Vorerkrankung mit 72,2% der arterielle Hypertonus, gefolgt von der pulmonalen Hypertonie mit 53,3% und der diastolischen Dysfunktion mit 47,8%. Zudem litten 30% der Population an einem Diabetes mellitus, sowie 21,1% an einer Adipositas. Eine koronare Herzerkrankung war bei 38,9% der Patienten diagnostiziert, ebenso hatten 13,3% schon einen Herzinfarkt erlitten und bei 6,7% war eine Bypass-Operation durchgeführt worden. Außerdem waren bei 16,7% der Patienten ein Herzschrittmacher und bei 3,3% ein Defibrillator (ICD) implantiert. Bei je etwa einem Viertel der Population war ein aktueller oder ehemaliger Nikotinkonsum (25,6%) oder eine chronische Niereninsuffizienz (26,7%) bekannt. Während bei 31,1% die LVEF erhalten war, lag bei 21,1% eine leichtgradig, bei 28,9% eine mittelgradig und bei 18,9% eine hochgradig eingeschränkte LVEF vor. Bei 38,9% war zudem eine Kardiomyopathie diagnostiziert, welche in 11,1% ischämischer, in 25,6% dilatativer und in 2,2% äthyltoxischer Genese war.

Seltener lag eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, 16,7%), eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK, 10%) oder ein Zustand nach (Z.n.) Apoplex (7,8%) als Begleiterkrankung vor. Bei wenigen Patienten bestand ein Z.n. einem biologischen Mitralklappen- (1,1%) oder Aortenklappenersatz (5,6%) oder einer Nierentransplantation (2,2%).

**Tabelle 2** Vorerkrankungen

<b>Parameter</b>	<b>Alle Patienten [n=90]</b>
Arterieller Hypertonus	65 (72,2)
Adipositas	19 (21,1)
Diabetes mellitus	27 (30)
Koronare Herzerkrankung	35 (38,9)
Aktuelles Vorhofflimmern	25 (27,7)
pAVK	9 (10)
Diastolische Dysfunktion	43 (47,8)
Chronische Niereninsuffizienz	24 (26,7)
Bekannter Nikotinkonsum, aktuell oder ehemalig	23 (25,6)
Z.n. Myokardinfarkt	12 (13,3)
Z.n. Bypass-Operation	6 (6,7)
Z.n. Schrittmacher-Implantation	15 (16,7)
Z.n. ICD-Implantation	3 (3,3)
Z.n. Apoplex	7 (7,8)
Z.n. Mitralklappenersatz	1 (1,1)
Z.n. Aortenklappenersatz	5 (5,6)
Z.n. Nierentransplantation	2 (2,2)
Stadien der linksventrikulären Funktion	
• erhaltene LVEF [ $\geq 55\%$ ]	28 (31,1)
• leicht eingeschränkte LVEF [45-54%]	19 (21,1)
• mittelgradig eingeschränkte LVEF [35-45%],	26 (28,9)
• stark eingeschränkte LVEF [ $< 35\%$ ]	17 (18,9)
Kardiomyopathie	35 (38,9)
• Ischämische Kardiomyopathie	10 (11,1)
• Dilatative Kardiomyopathie	23 (25,6)
• Äthyltoxische Kardiomyopathie	2 (2,2)
COPD	15 (16,7)
Pulmonale Hypertonie	48 (53,3)
Alle Angaben in n (%)	

Die differenzierte Darstellung der Herzklappenerkrankungen findet sich in Tabelle 3. Bei 94,4% der Patienten wurde mindestens eine Herzklappenerkrankung diagnostiziert. Am häufigsten betroffen war die Mitralklappe, die bei 80% der Patienten eine Insuffizienz aufwies, sowie bei 3,3% eine Stenose. Bei 45,6% war die Aortenklappe insuffizient und bei 31,1% stenosiert. Die Trikuspidalklappeninsuffizienz lag bei 73,3% der Patienten vor und die Pulmonalklappeninsuffizienz bei 36,7%. Es wurden keine Stenosen an Trikuspidalklappe oder Pulmonalklappe festgestellt.

**Tabelle 3** Herzklappenerkrankungen

Parameter	Alle Patienten [n=90]
Klappenerkrankung	85 (94,4)
<i>Aortenklappenerkrankung</i>	
• Aortenklappeninsuffizienz	41 (45,6)
○ Grad I	29 (32,2)
○ Grad II	10 (11,1)
○ Grad III	2 (2,2)
• Aortenklappenstenose	28 (31,1)
○ Grad I	2 (2,2)
○ Grad II	1 (1,1)
○ Grad III	25 (27,8)
<i>Mitralklappenerkrankung</i>	
• Mitralklappeninsuffizienz	72 (80)
○ Grad I	34 (27,8)
○ Grad II	33 (36,7)
○ Grad III	5 (5,6)
• Mitralklappenstenose	3 (3,3)
○ Grad I	2 (2,2)
○ Grad II	1 (1,1)
<i>Trikuspidalklappenerkrankung</i>	
• Trikuspidalklappeninsuffizienz	66 (73,3)
○ Grad I	34 (37,8)
○ Grad II	23 (25,6)
○ Grad III	9 (10,0)
<i>Pulmonalklappenerkrankung</i>	
• Pulmonalklappeninsuffizienz	33 (36,7)
○ Grad I	30 (33,3)
○ Grad II	1 (1,1)
○ Grad III	2 (2,2)
Alle Angaben in n (%)	

### 4.3 Daten aus den Herzkatheteruntersuchungen

Die aus den Herzkatheteruntersuchungen erhobenen Mittelwerte mit Standardabweichungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Laevokardiographie wurde bei insgesamt 53 von 90 der Patienten durchgeführt.

**Tabelle 4** Herzkatheterparameter

<b>Parameter</b>	<b>Alle Patienten [n=90]</b>
PA O2 [mmHg]	62,7 ± 11,0
AO O2 [mmHg]	95,5 ± 3,6
CO [l/min]	4,3 ± 1,4
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	2,3 ± 0,8
<i>Druckmessungen</i>	
SVR [dyn x sec x cm-5]	1747,2 ± 695,5
PVR [dyn x sec x cm-5]	238,4 ± 287,1
sPAP [mmHg]	46,6 ± 18,3
dPAP [mmHg]	19,1 ± 8,9
mPAP [mmHg]	29,5 ± 12,1
RVPs [mmHg]	46,7 ± 16,8
RVPed [mmHg]	11,2 ± 5,8
LVPs [mmHg]	154,3 ± 44,6
LVEDP [mmHg]	20,6 ± 7,7
PCWP [mmHg]	20,0 ± 9,2
RAP [mmHg]	10,4 ± 6,0
<i>Laevokardiographie [n=53]</i>	
EF [%]	52,3 ± 13,1
EDV-Index [ml/m <sup>2</sup> ]	100,0 ± 31,2
ESV-Index [ml/m <sup>2</sup> ]	50,2 ± 29,1
Alle Angaben in Mittelwert ± SD	

#### 4.4 Daten aus der echokardiographischen Untersuchung

In Tabelle 5 sind die erhobenen Daten aus den echokardiographischen Untersuchungen dargestellt.

**Tabelle 5** Echokardiographische Parameter

Parameter	Alle Patienten [n=90]
<i>Dimensionsparameter</i>	
LVSD [mm]	13,3 ± 3,1
LPWd [mm]	12,7 ± 2,7
LVEDD [mm]	50,9 ± 10,2
LVESD [mm]	36,4 ± 11,8
LVOT [mm]	21,4 ± 2,3
LA-Volumen [ml/m <sup>2</sup> ]	52,4 ± 48,4
<i>Funktionsparameter</i>	
RV-S [cm/s]	11,0 ± 3,0
LVEF [%, biplan]	45,2 ± 13,1
GLPS [%]	-13,6 ± 5,3
SVI [ml/m <sup>2</sup> ]	35,6 ± 12,7
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	2,5 ± 0,8
<i>Druckmessungen</i>	
ZVD [mmHg]	9,5 ± 5,5
sPAP [mmHg]	36,6 ± 16,5
mPAP [mmHg]	29,9 ± 12,1
<i>Dopplermessungen</i>	
E [m/s]	0,9 ± 0,3
A [m/s]	0,6 ± 0,3
E/A	2,6 ± 3,3
E' lateral [cm/s]	8,0 ± 3,4
E' septal [cm/s]	5,6 ± 2,0
E' median [cm/s]	6,9 ± 2,5
E/E'	14,7 ± 6,6
A' [cm/s]	6,7 ± 2,9
S' [cm/s]	5,2 ± 1,5
DT [ms]	216,6 ± 94,6
IVRT [ms]	117,2 ± 43,6
PVR [dyn]	228,9 ± 145,0
Alle Angaben in Mittelwert ± SD	

#### 4.4.1 Ergebnisse des Speckle Tracking des linken Vorhofs

Beim Speckle Tracking des linken Vorhofs ergaben sich je 5 Messwerte für die septale und laterale Wand sowie für die Durchschnittswerte (s. Tabelle 6).

Neben den Mittelwerten für die gesamte Studienpopulation (n=90) wurden die Werte auch getrennt für die Gruppen bei Patienten mit Sinusrhythmus (n=65, 72,2%) und bei Patienten mit Vorhofflimmern (n=25, 27,7%) betrachtet und deren Unterschiede analysiert. Ausgeschlossen davon waren  $A_{LA}$  und die Kontraktionsfunktion, da diese beim Vorhofflimmern auf Grund der unregelmäßigen Kontraktion der Myokardzellen nicht zuverlässig zu erheben sind. Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede bei  $R_{LA}$  und  $E_{LA}$  ( $p < 0,001$ ), sowohl für die Werte der einzelnen Wänden sowie beim Durchschnittswert. Ebenso zeigten sich signifikante Unterschiede in der durchschnittlichen ( $p=0,011$ ) und septalen ( $p=0,008$ ) Conduit-Funktion.

**Tabelle 6** Speckle Tracking linker Vorhof

Parameter	Alle (n=90)	SR (n=65)	VHF (n=25)	p-Wert
<i>Durchschnittswerte (septal+lateral)</i>				
• $R_{La}$ mean [%]	25,3 ± 12,9	29,0 ± 12,9	16,1 ± 7,1	<b>&lt;0,001</b>
• $E_{La}$ mean [%]	11,9 ± 7,4	14,3 ± 7,1	5,9 ± 4,1	<b>&lt;0,001</b>
• $A_{La}$ mean [%]	-1,3 ± 2,2	-1,3 ± 2,2	-	
• Conduit-Funktion ( $R_{La}$ - $E_{La}$ ) mean [%]	13,4 ± 7,1	14,7 ± 7,7	10,2 ± 4,2	<b>0,011</b>
• Kontraktion ( $E_{La}$ - $A_{La}$ ) mean [%]	15,6 ± 6,8	15,6 ± 6,8	-	
<i>Septale Wand</i>				
• $R_{La}$ septal [%]	21,1 ± 11,8	24,9 ± 11,1	11,7 ± 7,4	<b>&lt;0,001</b>
• $E_{La}$ septal [%]	11,3 ± 7,6	13,9 ± 6,8	4,7 ± 5,3	<b>&lt;0,001</b>
• $A_{La}$ septal [%]	-1,34 ± 2,5	-1,3 ± 2,5	-	
• Conduit-Funktion ( $R_{La}$ - $E_{La}$ ) septal [%]	9,8 ± 6,5	11,0 ± 6,8	7,0 ± 4,5	<b>0,008</b>
• Kontraktion ( $E_{La}$ - $A_{La}$ ) septal [%]	15,3 ± 7,0	15,3 ± 6,9	-	
<i>Laterale Wand</i>				
• $R_{La}$ lateral [%]	29,5 ± 16,8	33,2 ± 17,8	20,4 ± 9,4	<b>&lt;0,001</b>
• $E_{La}$ lateral [%]	12,5 ± 9,2	14,7 ± 9,6	7,0 ± 5,2	<b>&lt;0,001</b>
• $A_{La}$ lateral [%]	-1,2 ± 2,8	-1,2 ± 2,8	-	
• Conduit-Funktion ( $R_{La}$ - $E_{La}$ ) lateral [%]	17,0 ± 10,5	18,5 ± 11,4	13,4 ± 6,8	0,094
• Kontraktion ( $E_{La}$ - $A_{La}$ ) lateral [%]	16,0 ± 9,0	16,0 ± 9,0	-	
Alle Angaben in Mittelwert ± SD				

#### 4.5 Vergleich der Daten zwischen Herzkatheter und Echokardiographie

In Tabelle 7 wird der direkte Vergleich zwischen entsprechenden Herzkatheter- und Echokardiographie-Parametern dargestellt. Bis auf den PVR ( $r=0,14$ ,  $p=0,261$ ) lassen sich bei allen aufgeführten Parametern signifikante Korrelationen ( $p < 0,001$ ) feststellen. Die stärksten Korrelationen weisen dabei die LVEF ( $r=0,79$ ) und der mPAP ( $r=0,74$ ) auf, gefolgt von der Korrelation zwischen RAP und ZVD ( $r=0,68$ ) und der des sPAP ( $r=0,68$ ). Die schwächste, aber hoch signifikante Korrelation weist der CI auf ( $r=0,48$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 7** Parametervergleich zwischen Herzkatheter und Echokardiographie

Parameter	Herzkatheter	Echokardiographie	Spearman's rho	p-Wert
LVEF	52,3 ± 13,1	45,2 ± 13,1	0,79	<0,001
CI	2,3 ± 0,8	2,5 ± 0,8	0,48	<0,001
sPAP	46,6 ± 18,3	36,6 ± 16,5	0,68	<0,001
mPAP*	31,2 ± 20,0	29,9 ± 12,1	0,74	<0,001
PVR	238,4 ± 287,1	228,9 ± 145,0	0,14	0,261
RAP/ZVD	10,4 ± 6,0	9,5 ± 5,5	0,68	<0,001

\*mPAP Echokardiographie n=78, alle Angaben in Mittelwert ± SD

##### 4.5.1 Vergleich der Daten bei Aufteilung der Studienpopulation nach Sinusrythmus / Vorhofflimmern

Dieselben Parameter wie in Tabelle 7 wurden noch einmal unter dem Aspekt des Herzrhythmus betrachtet. Dafür wurde die Studienpopulation in eine Gruppe mit Sinusrhythmus (s. Tabelle 8, n=55) und eine Gruppe mit aktuellem Vorhofflimmern (s. Tabelle 9, n=25) unterteilt. 10 Patienten mit diagnostiziertem, paroxysmalem Vorhofflimmern, die sich aber aktuell im Sinusrhythmus befanden, wurden für diese statistischen Berechnungen (Aufteilung nach Herzrhythmus) ausgeschlossen.

In beiden Gruppen lassen sich signifikante Korrelationen für alle Parameter außer dem PVR (SR:  $r=0,13$ ,  $p=0,383$  und VHF:  $r=0,16$ ,  $p=0,454$ ) aufzeigen. Am stärksten korreliert in beiden Gruppen die LVEF (SR:  $r=0,79$ ,  $p < 0,001$  und VHF:  $r=0,79$ ,  $p=0,001$ ) wie zuvor schon in der Gesamtanalyse. Der CI zeigt in beiden Gruppen ähnliche Korrelationen auf (SR:  $r=0,49$ ,  $p < 0,001$  und VHF  $r=0,43$ ,  $p=0,030$ ). Bei den Parametern für die pulmonalen Drücke lassen sich bei beiden Gruppen ebenfalls nahezu gleiche Korrelationen aufzeigen. Während bei den Patienten mit Sinusrhythmus der sPAP ( $r=0,72$ ,  $p < 0,001$ ) besser korreliert als der mPAP ( $r=0,67$ ,  $p < 0,001$ ), stellt es sich bei den Patienten mit Vorhofflimmern genau umgekehrt dar (mPAP:

$r=0,74$ ,  $p < 0,001$  und sPAP:  $r=0,66$ ,  $p < 0,001$ ). Die Korrelation zwischen RAP und ZVD ist bei der Gruppe mit Sinusrhythmus ( $r=0,53$ ,  $p < 0,001$ ) etwas schwächer, als bei der Gruppe mit Vorhofflimmern ( $r=0,78$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 8** Parametervergleich zwischen Herzkatheter und Echokardiographie bei Patienten mit Sinusrhythmus

Parameter	Sinusrhythmus (n=55)		Spearman's rho	p-Wert
	Herzkatheter	Echokardiographie		
LVEF	53,1 ± 12,9	46,4 ± 14,1	0,79	<0,001
CI	2,4 ± 0,9	2,7 ± 0,8	0,49	<0,001
sPAP	42,7 ± 17,7	42,0 ± 19,9	0,72	<0,001
mPAP*	27,0 ± 12,0	27,6 ± 12,1	0,67	<0,001
PVR	233,4 ± 245,3	200,0 ± 124,9	0,13	0,383
RAP/ZVD	8,6 ± 5,6	7,4 ± 5,0	0,53	<0,001

\*mPAP Echokardiographie n=78, alle Angaben in Mittelwert ± SD

**Tabelle 9** Parametervergleich zwischen Herzkatheter und Echokardiographie bei Patienten mit Vorhofflimmern

Parameter	Vorhofflimmern (n=25)		Spearman's rho	p-Wert
	Herzkatheter	Echokardiographie		
LVEF	48,3 ± 13,4	42,4 ± 10,9	0,79	<b>0,001</b>
CI	2,1b ± 0,5	2,2 ± 0,6	0,43	<b>0,030</b>
sPAP	57,9 ± 16,1	55,5 ± 13,1	0,66	<0,001
mPAP*	36,3 ± 10,6	36,2 ± 7,8	0,74	<0,001
PVR	266,0 ± 174,1	300,9 ± 179,4	0,16	0,454
RAP/ZVD	14,5 ± 4,6	13,3 ± 4,0	0,78	<0,001

\*mPAP Echokardiographie n=78, alle Angaben in Mittelwert ± SD

#### 4.5.2 Invasiver Cardiac Index versus nicht-invasiver Cardiac Index

Der CI wurde sowohl invasiv als auch nicht-invasiv erhoben. Im Herzkatheter lag der CI bei  $2,3 \pm 0,8$  (s. Tabelle 4), in der Echokardiographie währenddessen bei  $2,5 \pm 0,8$  (s. Tabelle 5). Zwischen den Werten gab es eine signifikante Korrelation ( $r=0,48, p < 0,001$ , s. Tabelle 7).

In Tabelle 10 sind die Korrelationen zwischen dem invasiv gemessenen CI und den nicht-invasiv gemessenen CI bei unterschiedlichen Graden der LVEF dargestellt. Bei den Gruppen mit erhaltener, leicht eingeschränkter und mittelgradig eingeschränkter LVEF zeigten sich signifikante Korrelationen.

**Tabelle 10** Korrelationen CI invasiv vs. CI nicht-invasiv bei unterschiedlichen Graden der LVEF

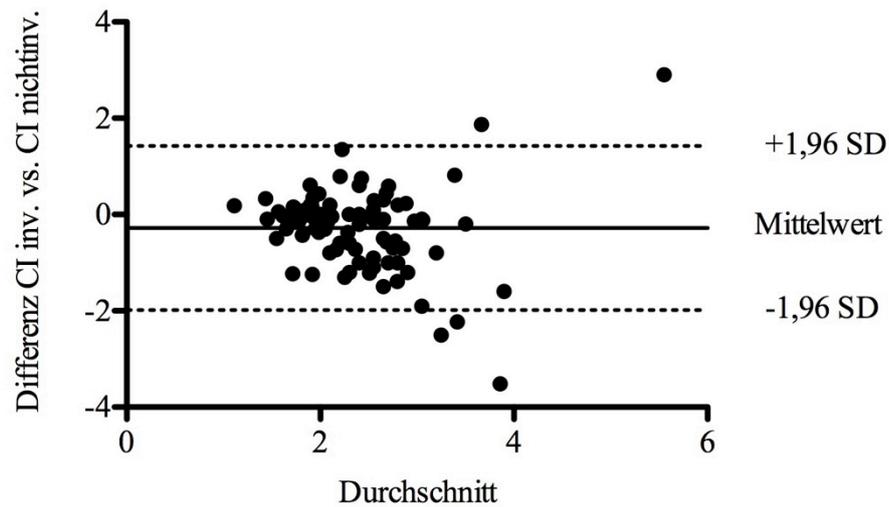
Parameter	CI inv. vs. CI nicht-invasiv	
	Spearman's rho	p-Wert
erhaltene LVEF [ $\geq 55\%$ , n=28]	0,46	<b>0,015</b>
leicht eingeschränkte LVEF [45-54%, n=19]	0,54	<b>0,019</b>
mittelgradig eingeschränkte LVEF [35-45%, n=26]	0,51	<b>0,009</b>
stark eingeschränkte LVEF [ $< 35\%$ , n=17]	0,40	0,120

Eine Kreuztabelle mit dem Cut-Off von  $< 2,5$  l/min/m<sup>2</sup> für erniedrigten CI wurde angefertigt (s. Tabelle 11). Der Chi-Quadrat-Test ist mit  $p=0,013$  signifikant. Insgesamt gab es eine korrekte Übereinstimmung von insgesamt 61,4%, davon 22,9%, die mit beiden Methoden als normaler CI kategorisiert wurden und 38,5%, die beidseits als erniedrigt erkannt wurden.

**Tabelle 11** Kreuztabelle CI invasiv vs. CI nicht-invasiv

Parameter		CI invasiv kategorial		Gesamt
		Normaler CI	Erniedrigter CI	
<b>CI nicht-invasiv kategorial</b>	Normaler CI	19 (22,9%)	25 (30,1%)	44 (53%)
	Erniedrigter CI	7 (8,5%)	32 (38,5%)	39 (47%)
Gesamt		26 (31,3%)	57 (68,6%)	83 (100%)

Der Methodenvergleich im Bland-Altman-Plot zeigt insgesamt eine gute Übereinstimmung der Methoden (s. Abbildung 6). Der Mittelwert der Differenz beträgt  $-0,28$  und das Konfidenzintervall (KI) reicht von  $-1,98$  bis  $1,42$ . Im Bereich des höheren Durchschnitts erkennt man eine größere Streuung und insgesamt 5 Werte, die außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen liegen.



**Abbildung 6** Bland-Altman-Plot CI invasiv vs. CI nicht-invasiv

### 4.5.3 Global longitudinal peak strain versus invasiv gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Der GLPS aus der echokardiographischen Untersuchung lag im Durchschnitt bei  $-13,6\% \pm 5,3\%$  und wurde bei insgesamt 77 Patienten erhoben (s. Tabelle 5). Die invasiv gemessene LVEF aus dem Herzkatheter wurde bei 53 Patienten erhoben und betrug durchschnittlich  $52,3\% \pm 13,1\%$  (s. Tabelle 4). Insgesamt zeigen die beiden Parameter mit  $r=-0,69$  ( $p < 0,001$ ) eine signifikante, negative Korrelation nach Spearman.

Untersucht man die Korrelationen bei erhaltener LVEF und in unterschiedlichen Stadien der Herzinsuffizienz, so erkennt man bei das stets eine signifikante Korrelation vorliegt (s. Tabelle 12). Die höchsten Korrelationskoeffizienten finden sich bei einer stark eingeschränkten LVEF ( $r=0,80$ ,  $p=0,005$ ) und erhaltener LVEF ( $r=0,71$ ,  $p=0,006$ ).

**Tabelle 12** Korrelationen LVEF (invasiv) vs. GLPS bei unterschiedlichen Graden der LVEF

Parameter	GLPS vs. LVEF (invasiv)	
	Spearman's rho	p-Wert
erhaltene LVEF [ $\geq 55\%$ , n=28]	-0,71	<b>0,006</b>
leicht eingeschränkte LVEF [45-54%, n=19]	-0,69	<b>0,038</b>
mittelgradig eingeschränkte LVEF [35-45%, n=26]	-0,57	<b>0,027</b>
stark eingeschränkte LVEF [ $< 35\%$ , n=17]	-0,80	<b>0,005</b>

In der ROC-Kurve findet sich eine AUC von 0,81 für den GLPS bei einem LVEF-Cut-Off von  $\geq 55\%$  (s. Abbildung 7). Für den etablierten Cut-Off-Wert von  $\geq -18,5\%$  ergibt sich hier eine Sensitivität von ca. 95%, aber lediglich eine Spezifität von ca. 35%. Für unsere Studienpopulation wäre es bei einem Cut-Off von  $\geq -15\%$  geben mit einer Sensitivität von etwa 87% und einer Spezifität von 60% optimiert.

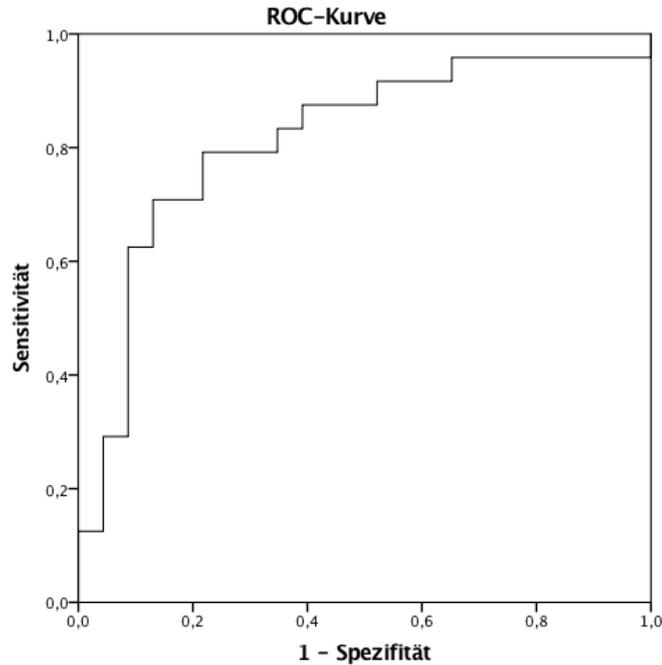


Abbildung 7 ROC-Kurve LVEF (invasiv) vs. GLPS

In einer Kreuztabelle mit dem GLPS-Cut-Off von  $\geq 18,5\%$  (s. Tabelle 13) und einem LVEF-Cut-Off von  $\geq 55\%$  zeigt sich eine gute Übereinstimmung und Signifikanz im Chi-Quadrat-Test ( $p=0,008$ ). Erstellt man eine Kreuztabelle mit dem aus der ROC-Kurve generierten Cut-Off von  $\geq 15\%$  für GLPS verbessert sich die Übereinstimmung minimal mit einer Signifikanz von  $p=0,001$  im Chi-Quadrat-Test. (s. Tabelle 14)

Tabelle 13 Kreuztabelle LVEF (invasiv) vs. GLPS bei Cut-Off  $\geq 18,5\%$ 

Parameter		Inv. LVEF kategorial		Gesamt
		Normale LVEF	Erniedrigte LVEF	
<b>GLPS <math>\geq 18,5\%</math> kategorial</b>	Normaler GLPS	8 (17,0%)	1 (2,1%)	9 (19,1%)
	Erniedrigter GLPS	15 (31,9%)	23 (48,9%)	38 (80,9%)
Gesamt		23 (48,9%)	24 (51%)	47 (100%)

Tabelle 14 Kreuztabelle LVEF (invasiv) vs. GLPS bei Cut-Off  $\geq 15\%$ 

Parameter		Inv. LVEF kategorial		Gesamt
		Normale LVEF	Erniedrigte LVEF	
<b>GLPS <math>\geq 15\%</math> kategorial</b>	Normaler GLPS	14 (29,8%)	3 (6,4%)	17 (36,2%)
	Erniedrigter GLPS	9 (19,1%)	21 (44,6%)	30 (63,8%)
Gesamt		23 (48,9%)	24 (51%)	47 (100%)

#### 4.5.4 Invasiver mPAP versus kalkulierter mPAP

Der Mittelwert für den invasiv gemessenen mPAP lag bei  $29,5 \pm 12,0$  (s. Tab. 4) und der des kalkulierten mPAP bei  $29,9 \pm 12,1$  ( $n=78$ , s. Tab 5). Die Korrelation nach Spearman zwischen den beiden Parametern zeigt einen deutlichen und signifikanten Zusammenhang ( $r=0,74$ ,  $p < 0,001$ , s. Tabelle 7). Die ROC-Analyse in Abb. 8 wurde mit einem invasiven Cut-Off-Wert von  $\geq 25$  mmHg als Referenz erzeugt, dabei zeigte sich eine AUC von 0,87. Als Cut-Off für die nichtinvasive Messung mit der bestmöglichen Sensitivität und Spezifität von je 82% lies sich 26,6 mmHg eruieren.

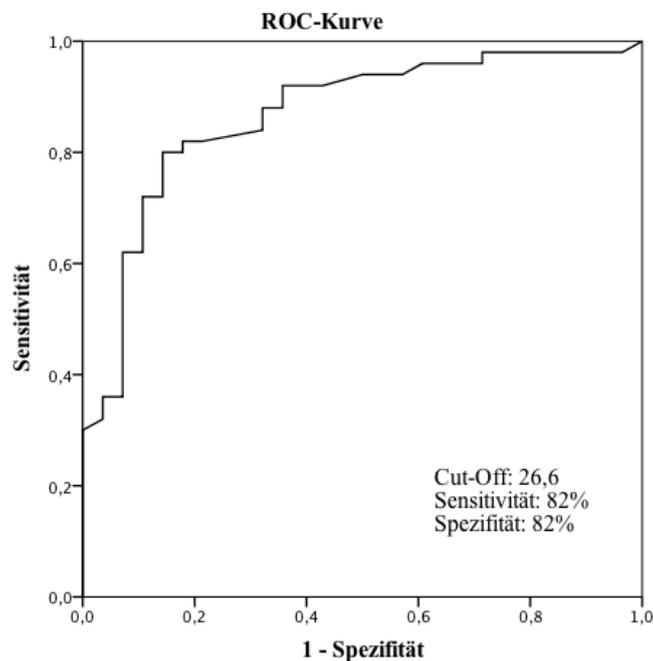


Abbildung 8 ROC-Kurve und Cut-Off für kalkulierten mPAP

Für die Kreuztabelle in Tabelle 15 wurden sowohl für die invasive als auch die nichtinvasive mPAP-Messung Kategorien nach den genannten Cut-Off-Werten generiert. Auch hier zeigen sich mittels Chi-Quadrat-Test starke Zusammenhänge ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 15 Kreuztabelle nichtinvasiver vs. invasiver mPAP (kategorial)

Parameter		Inv. mPAP kategorial		Gesamt
		Normaler mPAP	Erhöhter mPAP	
Nichtinv. mPAP kategorial	Normaler mPAP	23 (29,5%)	9 (11,5%)	32 (41,1%)
	Erhöhter mPAP	5 (6,4%)	41 (52,6%)	46 (58,9%)
Gesamt		28 (25,9%)	50 (64,1%)	78 (100%)

#### 4.5.5 Bland-Altman-Plot für invasiven mPAP versus kalkulierten mPAP

Für einen Methodenvergleich zwischen invasiv erhobenen und echokardiographisch erhobenen mPAP wurde ein Bland-Altman-Plot erstellt (s. Abbildung 9). Der Mittelwert für die Differenz liegt bei 0,93 und die Übereinstimmungsgrenzen liegen bei -15,7 und 17,6. Es findet sich vor allem für den Bereich von durchschnittlich 20 bis 40 mmHg mPAP eine gute Übereinstimmung. Bei den niedrigsten und höchsten mPAP Werten zeigt sich eine breite Streuung. Zudem gibt es 4 Werte die außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen liegen.

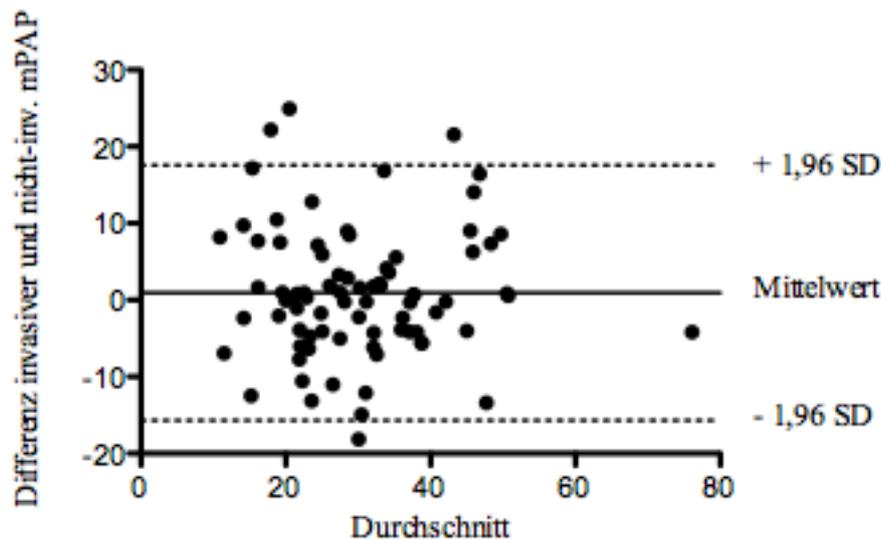
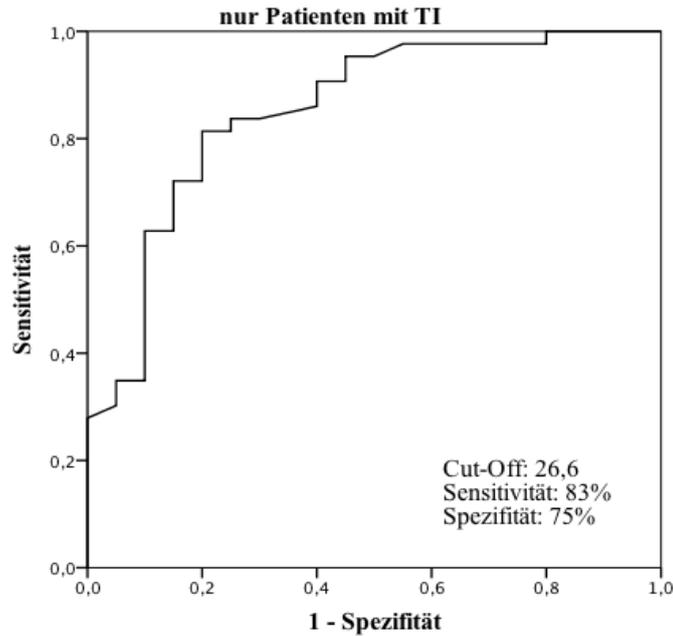


Abbildung 9 Bland-Altman-Plot für den Methodenvergleich bei mPAP

##### 4.5.5.1 Vergleich bei Ausschluss von Patienten ohne relevante Trikuspidalinsuffizienz

Nach Ausschluss der 24 Patienten ohne relevante Trikuspidalinsuffizienz (TI) korrelieren die mPAP-Werte aus Herzkatheter und Echokardiographie weiterhin signifikant und zeigen einen besseren Korrelationskoeffizient ( $r=0,73$ ,  $p < 0,001$ ) als zuvor mit der gesamten Studienpopulation. Im Gegensatz dazu korrelieren die mPAP-Werte für die Patienten ohne relevante TI schwächer ( $r=0,54$ ,  $p=0,022$ ).

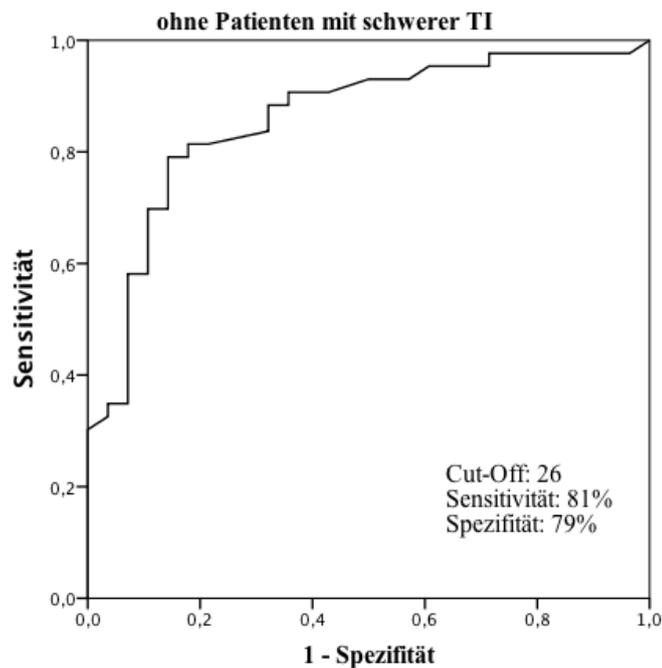
Für die ROC Kurve eine AUC von 0,85 (s. Abb. 10). Wählt man denselben Cut-Off wie in der Analyse zuvor, so steigt die Sensitivität zwar auf 83%, die Spezifität sinkt jedoch ab auf 75%.



**Abbildung 10** ROC-Kurve und Cut-Off für kalkultierten mPAP nach Ausschluss von Patienten ohne relevante TI (n=66)

#### 4.5.5.2 Vergleich bei Ausschluss von Patienten mit schwerer Trikuspidalinsuffizienz

Die ROC-Analyse wurde erneut durchgeführt, nachdem die 9 Patienten (davon 2 bei kein kalkulierter mPAP erhoben werden konnte) mit schwerer Trikuspidalinsuffizienz ausgeschlossen wurden (s. Abbildung 11). Dabei ergab sich weiterhin eine signifikante Korrelation ( $r=0,73$ ,  $p < 0,001$ ) und eine AUC von 0,86. Für den besseren Vergleich zur vorherigen ROC-Analyse bei allen Patienten wurde hier ein ähnlich hoher Cut-Off-Wert von 26 mmHg gewählt. Mit diesem ergibt sich eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 79%.



**Abbildung 11** ROC-Kurve und Cut-Off für kalkultierten mPAP nach Ausschluss von Patienten mit schwerer TI (n=71)

#### 4.5.6 PCWP versus E/E'

Für die nächste Analyse wurde der PCWP ( $20,0 \pm 9,2$ , s. Tab. 4) aus dem Herzkatheter mit dem E/E' ( $14,7 \pm 6,6$ , s. Tab. 5) aus der Echokardiographie herangezogen. Die beiden Parameter weisen eine signifikante Korrelation nach Spearman auf ( $r=0,48$ ,  $p<0,001$ ).

In Tabelle 16 sind zudem die Korrelationen zwischen PCWP und E/E' bei erhaltener LVEF und verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz dargestellt. Die Korrelationskoeffizienten rangieren dabei von  $r=0,43$  ( $p=0,021$ ) bei erhaltener LVEF und  $r=0,70$  ( $p=0,002$ ) bei stark eingeschränkter LVEF. Bis auf die Korrelation bei leicht eingeschränkter LVEF ( $r=0,44$ ,  $p=0,070$ ), sind alle Koeffizienten signifikant.

**Tabelle 16** Korrelationen PCWP vs. E/E' bei erhaltener LVEF und bei Herzinsuffizienz

	PCWP vs. E/E'	
	Spearman's rho	p-Wert
erhaltene LVEF [ $\geq 55\%$ , n=28]	0,43	<b>0,021</b>
leicht eingeschränkte LVEF [45-54%, n=19]	0,44	0,070
mittelgradig eingeschränkte LVEF [35-45%, n=26]	0,58	<b>0,002</b>
stark eingeschränkte LVEF [ $<35\%$ , n=17]	0,70	<b>0,002</b>

Betrachtet man die Korrelation zwischen PCWP und E/E', nachdem man die Studienpopulation ihrem Herzrhythmus nach aufgeteilt hat, zeigt sich ein deutlicher Unterschied (s. Tabelle 17). Während sich bei den Patienten mit Sinusrhythmus eine signifikante Korrelation findet ( $r=0,57$ ,  $p<0,001$ ), erreicht die Korrelation bei den Patienten mit Vorhofflimmern keine Signifikanz.

**Tabelle 17** Korrelation PCWP vs. E/E' bei Sinusrhythmus und Vorhofflimmern

P	PCWP vs. E/E'	
	Spearman's rho	p-Wert
Patienten mit Sinusrhythmus (n=55)	0,57	<b>&lt;0,001</b>
Patienten mit Vorhofflimmern (n=25)	0,26	0,124

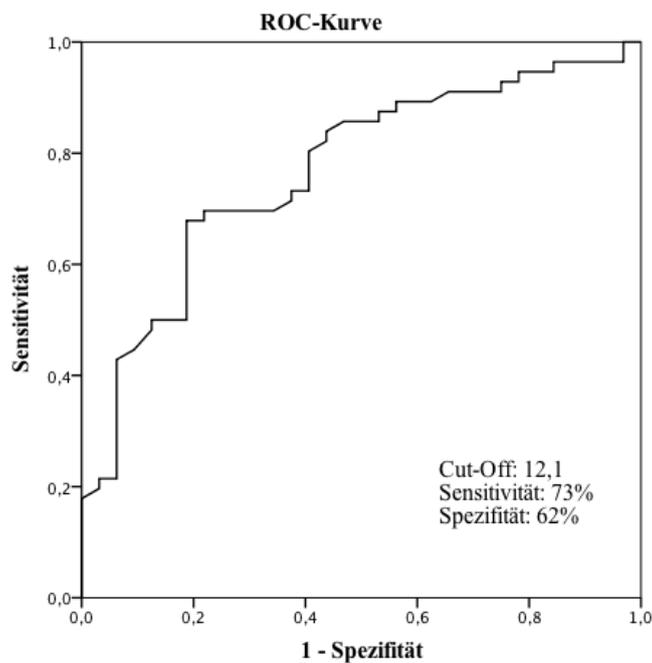
Auch unter getrennter Betrachtung von Patienten mit und ohne diastolische Dysfunktionen zeigen sich bei beiden Gruppen kaum Unterschiede. E/E' liegt bei Patienten ohne diastolischer Dysfunktion bei  $14,4 \pm 6,4$  und bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion bei  $15,0 \pm 6,9$ . Die Mittelwerte des PCWP liegen bei  $19,4 \pm 9,3$  bei Patienten ohne und bei  $20,8 \pm 9,1$  bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion. Im t-test zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den

Gruppen. Die Korrelationen zwischen den beiden Parametern sind für beide Gruppen signifikant (s. Tabelle 18).

**Tabelle 18** Korrelationen PCWP vs. E/E' bei diastolischer Dysfunktion

	PCWP vs. E/E'	
	Spearman's rho	p-Wert
Keine diastolische Dysfunktion (n=47)	0,44	<b>0,002</b>
Mit diastolischer Dysfunktion (n=43)	0,52	<b>0,001</b>

Bei der ROC-Analyse (s. Abbildung 12) mit dem etablierten Cut-Off-Wert von  $\geq 15$  mmHg für den PCWP ergab sich eine AUC von 0,77. Als guter Cut-Off-Wert für E/E' lies sich  $\geq 12,1$  mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 62% eruieren. Dies spiegelt sich auch in der damit erstellten Kreuztabelle (s. Tabelle 19) und im signifikanten Chi-Quadrat-Test wieder ( $p=0,003$ ).



**Abbildung 12** ROC-Kurve und Cut-Off für E/E'

**Tabelle 19** Kreuztabelle PCWP kategorial vs. E/E' kategorial

		PCWP kategorial		Gesamt
		Normaler PCWP	Erhöhter PCWP	
E/E' kategorial	Normales E/E'	19 (21,6%)	15 (17,0%)	34 (38,6%)
	Erhöhtes E/E'	13 (14,8%)	41 (46,6%)	54 (61,4%)
Gesamt		32 (36,4%)	56 (63,6%)	88 (100%)

## 4.6 Vergleich der LA-Strain-Parameter mit anderen hämodynamischen Parametern

### 4.6.1 Korrelationen der LA-Strain Parameter mit ausgewählten Parametern aus der Herzkatheteruntersuchung und der Echokardiographie aufgeteilt nach Herzrhythmus

Für die Analyse wurden jeweils 6 Parameter der Hämodynamik aus Herzkatheter und Echokardiographie ausgewählt und mit LA-Strain Parametern korreliert. Zudem wurde hierfür die Studienpopulation nach Sinusrhythmus und Vorhofflimmern aufgeteilt. Wie zuvor wurden die 10 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern aus der Analyse ausgeschlossen.

Für die Patienten im Sinusrhythmus werden die Korrelationen mit invasiv gemessenen Daten in Tabelle 20 dargestellt, mit Daten aus der Echokardiographie in Tabelle 21.  $R_{LA}$  mean korreliert mit allen Parametern signifikant. Inverse Korrelationen finden sich hier mit GLPS ( $r=-0,60$ ,  $p < 0,001$ ),  $E/E'$  ( $r=-0,60$ ,  $p < 0,001$ ), PCWP ( $r=-0,56$ ,  $p < 0,001$ ), dem invasiv gemessenen mPAP ( $r=-0,51$ ,  $p < 0,001$ ) sowie nicht invers mit der echokardiographischen LVEF ( $r=0,59$ ,  $p < 0,001$ ). Auch für  $E_{LA}$  mean lassen sich durchgehend signifikante Korrelationen mit allen dargestellten Parametern feststellen, vor allem mit der nichtinvasiv gemessenen LVEF ( $r=0,57$ ,  $p < 0,001$ ) und eine inverse Korrelation mit dem PCWP ( $r=-0,61$ ,  $p < 0,001$ ). Des Weiteren zeigt  $E_{LA}$  mean auch inverse Korrelationen mit  $E/E'$  ( $r=-0,56$ ,  $p < 0,001$ ), invasiv gemessenen mPAP ( $r=-0,55$ ,  $p < 0,001$ ) und GLPS ( $r=-0,55$ ,  $p < 0,001$ ). Die Kontraktionsfunktion mean zeigt auch starke Korrelationen mit anderen Parametern auf. Vor allem mit dem PCWP ( $r=-0,67$ ,  $p < 0,001$ ), mit  $E/E'$  ( $r=0,64$ ,  $p < 0,001$ ) und dem invasiv gemessenen mPAP ( $r=0,62$ ,  $p < 0,001$ ) lassen sich inverse moderate Korrelationen aufzeigen. Zudem zeigt die Kontraktionsfunktion mean die stärksten Korrelationen mit dem invasiv gemessenem CI ( $r=-0,50$ ,  $p < 0,001$ ), PA 02 ( $r=0,53$ ,  $p < 0,001$ ), der invasiv gemessenen LVEF ( $r=0,46$ ,  $p=0,004$ ), dem LVEDP ( $r=-0,50$ ,  $p < 0,001$ ), dem LA Volumen ( $r=-0,46$ ,  $p=0,002$ ) und dem kalkulierten mPAP ( $r=-0,52$ ,  $p < 0,001$ ). Bei den Analysen mit der Conduitfunktion mean finden sich ebenfalls signifikante Korrelationen, vor allem der echokardiographisch gemessenen LVEF ( $r=0,46$ ,  $p < 0,001$ ) und invers mit  $E/E'$  ( $r=-0,52$ ,  $p < 0,001$ ), dem GLPS ( $r=-0,48$ ,  $p=0,001$ ) und dem PCWP ( $r=-0,42$ ,  $p=0,002$ ).  $A_{LA}$  mean korreliert von allen LA-Strain-Parametern am schlechtesten mit anderen Hämodynamikparametern und weist keine signifikanten Korrelationen auf.

Ebenso werden für die Patienten mit Vorhofflimmern in Tabelle 22 die Daten für die Korrelationen mit den Herzkatheterparametern und in Tabelle 23 für die mit den Echokardiographieparametern dargestellt. Insgesamt finden sich hier im Vergleich zur Gruppe mit Sinusrhythmus wesentlich weniger signifikante Korrelationen.  $R_{LA}$  mean korreliert invers mit dem PCWP ( $r=-0,40$ ,  $p=0,041$ ), dem invasiv und nichtinvasiv gemessenen mPAP ( $r=-0,44$ ,  $p=0,025$  vs.  $r=0,41$ ,

$p=0,039$ ),  $E/E'$  ( $r=-0,40$ ,  $p=0,043$ ) und GLPS ( $r=-0,59$ ,  $p=0,005$ ) und nicht invers mit der nicht-invasiv gemessenen LVEF ( $r=0,49$ ,  $p=0,011$ ). Für dieselben Parameter, außer der echokardiographisch erhobenen LVEF, lassen sich auch signifikante Korrelationen mit  $E_{LA}$  mean nachweisen. Die Conduitfunktionen mean korreliert nur mit der nichtinvasiven LVEF ( $r=0,44$ ,  $p=0,023$ ) und invers mit GLPS ( $r=-0,52$ ,  $p=0,015$ ). Für den invasiven und nichtinvasiven CI, PA 02, LVEDP, invasive LVEF, und das LA Volumen ließen sich keine signifikanten Korrelationen mit Parametern des LA-Strain bei Patienten mit Vorhofflimmern aufzeigen.

**Tabelle 20** Korrelation LA-Strain- vs. Herzkatheterparameter bei Patienten mit Sinusrhythmus (n=55)

Parameter	CI invasiv		PA 02		LVEF invasiv		PCWP		mPAP invasiv		LVEDP	
	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert
R <sub>La</sub>	0,44	<b>0,001</b>	0,38	<b>0,004</b>	0,31	<b>0,064</b>	-0,56	<b>&lt;0,001</b>	-0,51	<b>&lt;0,001</b>	-0,36	<b>0,011</b>
E <sub>La</sub>	0,46	<b>0,001</b>	0,48	<b>&lt;0,001</b>	0,41	<b>0,014</b>	-0,61	<b>&lt;0,001</b>	-0,55	<b>&lt;0,001</b>	-0,41	<b>0,003</b>
A <sub>LA</sub>	0,01	0,963	0,12	0,384	0,01	0,962	-0,03	0,823	-0,03	0,816	-0,01	0,936
Conduit	0,39	<b>0,004</b>	0,23	0,084	0,20	0,236	-0,42	<b>0,002</b>	-0,38	<b>0,005</b>	-0,25	0,084
Kontraktion	0,50	<b>&lt;0,001</b>	0,53	<b>&lt;0,001</b>	0,47	<b>0,004</b>	-0,67	<b>&lt;0,001</b>	-0,62	<b>&lt;0,001</b>	-0,50	<b>&lt;0,001</b>

**Tabelle 21** Korrelation LA-Strain- vs. Echokardiographieparameter bei Patienten mit Sinusrhythmus (n=55)

Parameter	CI nicht-invasiv		LA Volumen		LVEF nicht-invasiv		E/E'		mPAP kalkuliert		GLPS	
	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert
R <sub>La</sub>	0,33	<b>0,014</b>	-0,38	<b>0,012</b>	0,59	<b>&lt;0,001</b>	-0,60	<b>&lt;0,001</b>	-0,39	<b>0,005</b>	-0,60	<b>&lt;0,001</b>
E <sub>La</sub>	0,35	<b>0,010</b>	-0,38	<b>0,011</b>	0,57	<b>&lt;0,001</b>	-0,56	<b>&lt;0,001</b>	-0,49	<b>&lt;0,001</b>	-0,55	<b>&lt;0,001</b>
A <sub>LA</sub>	0,22	0,108	-0,04	0,789	0,13	0,330	-0,04	0,735	-0,10	0,509	-0,23	0,115
Conduit	0,23	0,091	-0,34	<b>0,023</b>	0,46	<b>&lt;0,001</b>	-0,52	<b>&lt;0,001</b>	-0,24	0,105	-0,48	<b>0,001</b>
Kontraktion	0,32	<b>0,020</b>	-0,46	<b>0,002</b>	0,58	<b>&lt;0,001</b>	-0,64	<b>&lt;0,001</b>	-0,52	<b>&lt;0,001</b>	-0,54	<b>&lt;0,001</b>

**Tabelle 22** Korrelation LA-Strain- vs. Herzkatheterparameter bei Patienten mit Vorhofflimmern (n=25)

Parameter	CI invasiv		PA 02		LVEF invasiv		PCWP		mPAP invasiv		LVEDP	
	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert
R <sub>La</sub>	0,31	0,146	0,33	0,102	0,02	0,957	-0,39	0,051	-0,42	<b>0,035</b>	0,07	0,775
E <sub>La</sub>	0,03	0,873	0,21	0,316	0,27	0,363	-0,42	<b>0,038</b>	-0,44	<b>0,028</b>	0,27	0,256
Conduit	0,38	0,067	0,28	0,175	0,24	0,431	-0,27	0,186	-0,28	0,177	-0,04	0,874

**Tabelle 23** Korrelation LA-Strain- vs. Echokardiographieparameter bei Patienten mit Vorhofflimmern (n=25)

Parameter	CI nicht-invasiv		LA Volumen		LVEF nicht-invasiv		E/E'		mPAP kalkuliert		GLPS	
	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert	rho	p-Wert
R <sub>La</sub>	0,30	0,143	-0,25	0,244	0,45	<b>0,022</b>	-0,40	<b>0,043</b>	-0,43	<b>0,034</b>	-0,56	<b>0,010</b>
E <sub>La</sub>	0,18	0,399	-0,30	0,158	0,28	0,170	-0,44	<b>0,026</b>	-0,50	<b>0,013</b>	-0,34	0,146
Conduit	0,31	0,129	-0,08	0,719	0,44	<b>0,029</b>	-0,23	0,258	-0,24	0,251	-0,49	<b>0,029</b>

#### 4.6.2 LA-Strain versus PCWP

Die LA-Strain-Parameter zeigen moderate inverse Korrelationen mit dem PCWP, sowohl bei Patienten mit Sinusrhythmus, als auch bei denen mit Vorhofflimmern, wie in den Tabellen 20 und 22 gezeigt. Bei den Patienten mit Sinusrhythmus finden sich dabei stärkere Korrelationskoeffizienten.

Außerdem wurden die Korrelationen zwischen PCWP und des LA-Strain unter Berücksichtigung des LA-Volumens analysiert. Es gibt eine moderate Korrelation zwischen PCWP und dem LA-Volumen ( $r= 0,51$ ,  $p < 0,001$ ). Für die Analyse wurde die gesamte Studienpopulation in eine Gruppe mit normalem LA-Volumen unter  $42 \text{ ml/m}^2$  und eine mit einem erhöhten LA-Volumen von  $\geq 42 \text{ ml/m}^2$  aufgeteilt (s. Tabelle 24). In beiden Gruppen zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen PCWP und  $R_{LA}$  mean,  $E_{LA}$  mean, der Conduit Funktion mean und der Kontraktionsfunktion mean. Lediglich für  $A_{LA}$  mean konnte keine signifikante Korrelation aufgezeigt werden.

**Tabelle 24** Korrelationen LA-Strain und PCWP bei normalem und erhöhten LA-Volumen

Parameter	PCWP bei LA-Volumen $<42 \text{ ml/m}^2$ (n=29)		PCWP bei LA-Volumen $\geq 42 \text{ ml/m}^2$ (n=46)	
	Spearman's rho	p-Wert	Spearman's rho	p-Wert
$R_{LA}$ mean	-0,46	<b>0,013</b>	-0,62	<b>&lt;0,001</b>
$E_{LA}$ mean	-0,45	<b>0,015</b>	-0,67	<b>&lt;0,001</b>
$A_{LA}$ mean	-0,10	0,653	-0,18	0,470
Conduit Funktion mean	-0,42	<b>0,026</b>	-0,44	<b>0,002</b>
Kontraktion mean	-0,49	<b>0,017</b>	-0,90	<b>&lt;0,001</b>

#### 4.6.2.1 ROC-Analysen für LA-Strain versus PCWP

Es wurden ROC-Analysen für den LA-Strain bei einem PCWP-Cut-Off von  $\geq 15$  mmHg für die gesamte Studienpopulation (s. Abbildung 13) angefertigt. Bei der Erstellung der ROC Kurve wurde bemerkt, dass es nur einen Fall bei den Patienten mit Vorhofflimmern mit normalem PCWP gab. Somit beziehen sich die Ergebnisse nahezu nur auf die Patienten mit Sinusrhythmus.

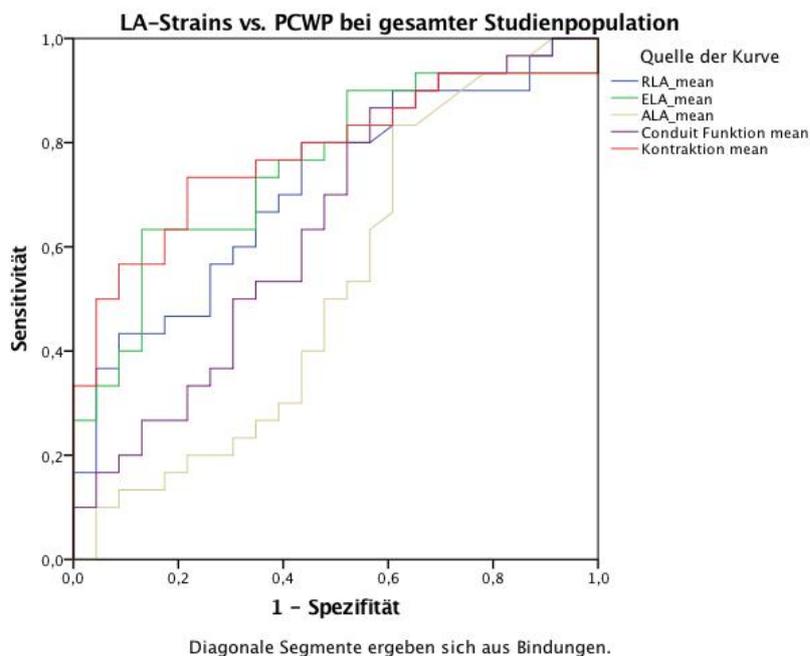


Abbildung 13 ROC-Kurven LA-Strain vs. PCWP bei gesamtter Studienpopulation

Die AUC-Werte sind in Tabelle 25 dargestellt. Die AUC für  $R_{LA}$  mean,  $E_{LA}$  mean und die Kontraktionsfunktion mean liegen jeweils über 0,7. Die größte AUC ergibt sich bei der Kontraktionsfunktion mean mit 0,78 und der bestmögliche Cut-Off, um einen erhöhten PCWP mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von je 78% zu detektieren, liegt hier von 16,5%.  $E_{LA}$  mean hat eine AUC von 0,76, hier ist ergibt sich 14,6% als möglicher Cut-Off. Bei  $R_{LA}$  mean beträgt die AUC 0,71 und der Cut-Off von 30,5% mit einer Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 66% haben. Für  $A_{LA}$  mean und die Conduit Funktion mean wurden aufgrund der niedrigen AUCs keine Cut-Offs generiert.

Tabelle 25 ROC-Kurven LA-Strain vs. PCWP

Parameter	AUC	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität
$R_{LA}$ mean	0,71	30,5%	67%	66%
$E_{LA}$ mean	0,76	14,6%	63%	87%
$A_{LA}$ mean	0,53			
Conduit Funktion mean	0,64			
Kontraktion mean	0,78	16,5%	73%	78%

#### 4.6.2.2 Boxplots für LA-Strain versus PCWP nach Herzrhythmus

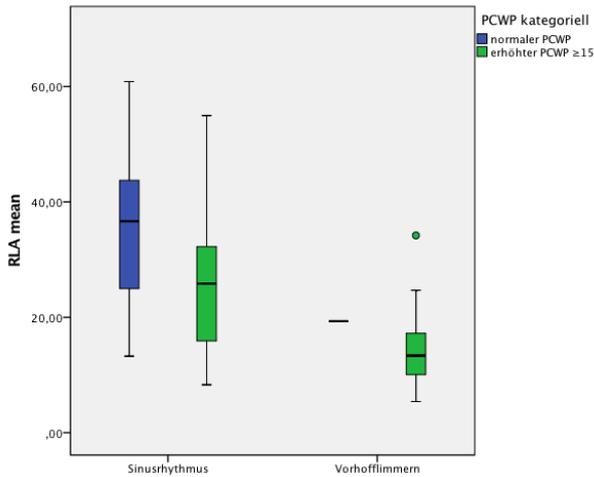


Abbildung 14 Boxplots  $R_{LA}$  mean vs. PCWP kategorial

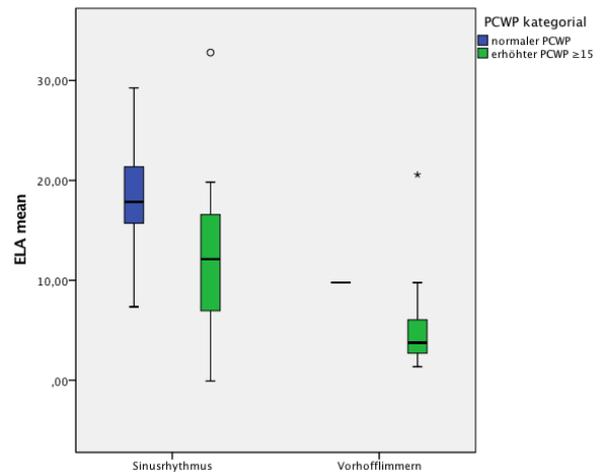


Abbildung 15 Boxplots  $E_{LA}$  mean vs. PCWP kategorial

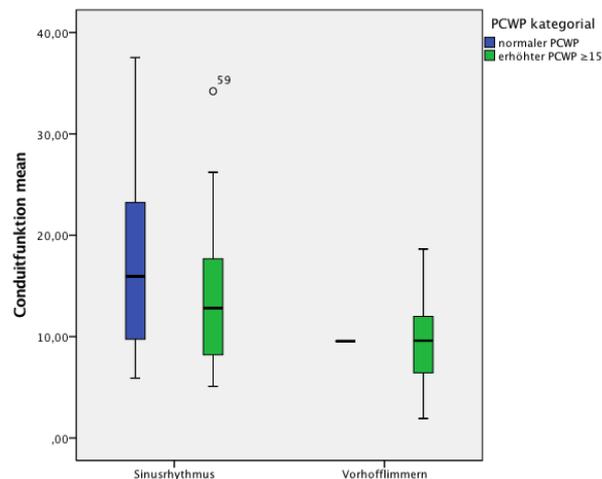


Abbildung 16 Boxplots Conduitfunktion mean vs. PCWP kategorial

Für den Vergleich zwischen dem LA-Strain und dem PCWP bei Patienten mit Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern wurden Boxplots für die Parameter  $R_{LA}$  mean (s. Abbildung 14),  $E_{LA}$  mean (s. Abbildung 15) und die Conduitfunktion mean (s. Abbildung 16) angefertigt. Sie stellen für beide Gruppen die Mittelwerte und Streuung bei normalen und erhöhten PCWP dar.

Bei den Patienten mit Sinusrhythmus erkennt man deutliche Unterschiede des Strain zwischen normalen und erhöhtem PCWP. Die Mittelwerte bei normalen PCWP liegen bei  $35,7 \pm 12,4$  für  $R_{LA}$  mean,  $17,9 \pm 5,2$  für  $E_{LA}$  mean und  $17,7 \pm 8,7$  für die Conduitfunktion und unterscheiden sich damit signifikant von den für erhöhten PCWP erhobenen Mittelwerten für  $R_{LA}$  mean ( $25,6 \pm 12,0$ ,  $p=0,004$ ) und  $E_{LA}$  mean ( $12,1 \pm 6,9$ ,  $p=0,001$ ), sowie marginal nicht signifikant von der Conduitfunktion mean ( $13,5 \pm 7,0$ ,  $p=0,053$ ).

Bei den Patienten mit Vorhofflimmern liegen lediglich Mittelwerte für einen Fall mit normalen PCWP vor, diese liegen bei 19,3 für  $R_{LA}$  mean, 9,8 für  $E_{LA}$  mean und 9,5 bei der Conduitfunktio-

on mean. Bei erhöhtem PCWP betragen die Mittelwerte für  $R_{LA}$  mean  $14,5 \pm 6,7$  ( $p=0,486$ ), für  $E_{LA}$  mean  $5,0 \pm 3,9$  ( $p=0,250$ ) und für die Conduitfunktion mean  $9,5 \pm 4,3$  ( $p=0,986$ ). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der LA-Strain-Parameter bei normalem und erhöhten PCWP bei den Patienten mit Vorhofflimmern.

Übergreifend lassen sich signifikante Unterschiede bei den Mittelwerten von Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern bei erhöhtem PCWP für die Parameter  $R_{LA}$  mean ( $p<0,001$ ),  $E_{LA}$  mean ( $p<0,001$ ) und für die Conduitfunktion mean ( $p=0,015$ ) feststellen. Zwischen den Mittelwerten bei normalen PCWP lassen sich keine signifikanten Unterschiede aufzeigen ( $R_{LA}$  mean:  $p=0,208$ ;  $E_{LA}$  mean:  $p=0,142$ ; Conduitfunktion mean:  $p=0,360$ ).

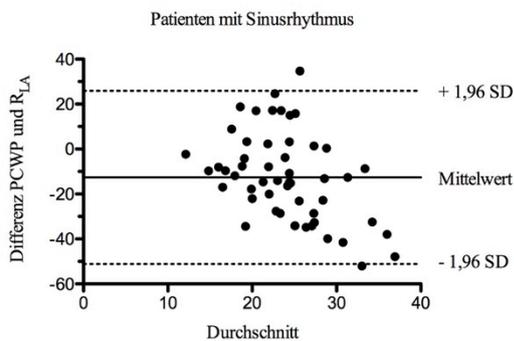
Die signifikanten Unterschiede zwischen dem LA-Strains von Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern wurden bereits in Tabelle 6 gezeigt.

#### 4.6.2.3 Bland-Altman-Plots für LA-Strains versus PCWP

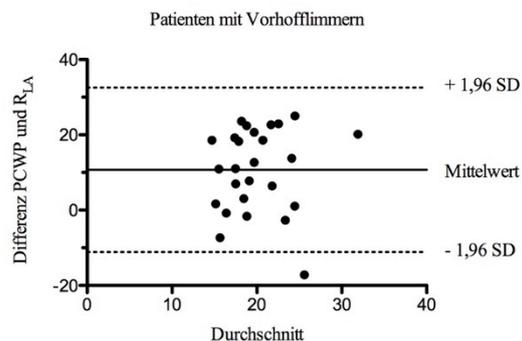
Die Bland-Altman-Plots wurden für den Vergleich von PCWP und die LA-Strain-Parameter  $R_{LA}$  mean und  $E_{LA}$  mean jeweils nach Herzrhythmus getrennt angefertigt.

Abbildung 17 zeigt den Plot für PCWP und  $R_{LA}$  mean und Abbildung 19 den Plot für PCWP und  $E_{LA}$  für die Patienten mit Sinusrhythmus. Bei ersterem liegt der Mittelwert der Differenz bei -12,6 (KI -51,2 bis 25,9). Insgesamt findet sich in allen Bereichen eine weite Streuung und zwei Werte, die außerhalb des Intervalls liegen. Beim Bland-Altman-Plot für PCWP und  $E_{LA}$  mean liegt der Mittelwert bei 2,9 (KI -25,1 bis 30,9). Hier findet sich insgesamt weniger Streuung als bei  $R_{LA}$  mean und nur ein Ausreißer.

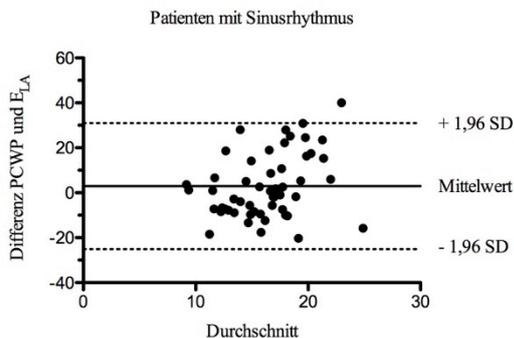
Für die Patienten mit Vorhofflimmern zeigt Abbildung 18 den Vergleich von PCWP und  $R_{LA}$  mean, Abbildung 20 den von PCWP und  $E_{LA}$  mean. Bei erstem Vergleich zeigt sich ein Mittelwert der Differenz von 10,7 (KI -11,1 bis 32,5) und somit etwas weniger Streuung als bei den Patienten mit Sinusrhythmus. Im Gegensatz dazu zeigt sich beim Vergleich PCWP und  $E_{LA}$  bei den Patienten mit Vorhofflimmern mit einem Mittelwert von 20,2 (KI 2,0 bis 38,3) insgesamt eine größere Streuung als bei derselben Analyse bei Patienten mit Sinusrhythmus.



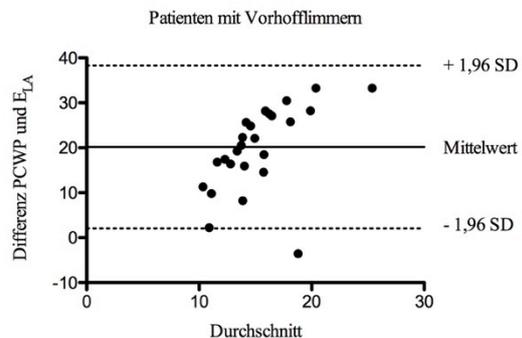
**Abbildung 17** Bland-Altman-Plot PCWP und  $R_{LA}$  mean bei Patienten mit Sinusrhythmus



**Abbildung 18** Bland-Altman-Plot PCWP und  $R_{LA}$  mean bei Patienten mit Vorhofflimmern



**Abbildung 19** Bland-Altman-Plot PCWP und  $E_{LA}$  mean bei Patienten mit Sinusrhythmus



**Abbildung 20** Bland-Altman-Plot PCWP und  $E_{LA}$  mean bei Patienten mit Sinusrhythmus

### 4.6.3 LA-Strain versus LVEDP

Wie in den Tabellen 20 und 22 gezeigt gibt es nur bei den Patienten mit Sinusrhythmus signifikante Korrelationen zwischen LVEDP und den LA-Strain-Parametern  $R_{LA}$  mean,  $E_{LA}$  mean und der Kontraktionsfunktion mean.

Zudem wurden auch hier die Korrelationen zwischen LVEDP und dem LA-Strain unter Berücksichtigung des LA-Volumens analysiert (s. Tabelle 26). Bei der Gruppe mit normalem LA-Volumen zeigen sich moderate, signifikante und inverse Korrelationen zwischen LVEDP und  $E_{LA}$  mean ( $r=-0,40$ ,  $p=0,036$ ) und der Kontraktionsfunktion mean ( $r=-0,51$ ,  $p=0,016$ ). Die Korrelation zwischen LVEDP und  $R_{LA}$  mean ( $r=-0,37$ ,  $p=0,057$ ) ist beinahe signifikant. Bei der Gruppe mit erhöhtem LA-Volumen finden sich keine signifikanten Korrelationen.

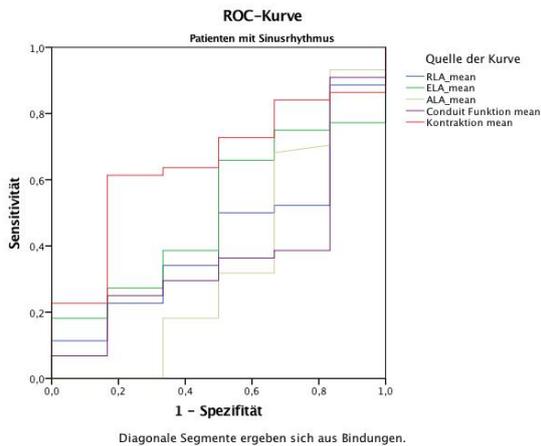
**Tabelle 26** Korrelation LA-Strain vs. LVEDP bei normalen und erhöhtem LA-Volumen

Parameter	LVEDP bei LA-Volumen $<42 \text{ ml/m}^2$ (n=29)		LVEDP bei LA-Volumen $\geq 42 \text{ ml/m}^2$ (n=46)	
	Spearman's rho	p-Wert	Spearman's rho	p-Wert
$R_{LA}$ mean	-0,37	0,057	-0,03	0,828
$E_{LA}$ mean	-0,40	<b>0,036</b>	-0,05	0,750
$A_{LA}$ mean	-0,11	0,630	-0,11	0,650
Conduit Funktion mean	-0,27	0,168	-0,08	0,627
Kontraktion mean	-0,51	<b>0,016</b>	-0,39	0,105

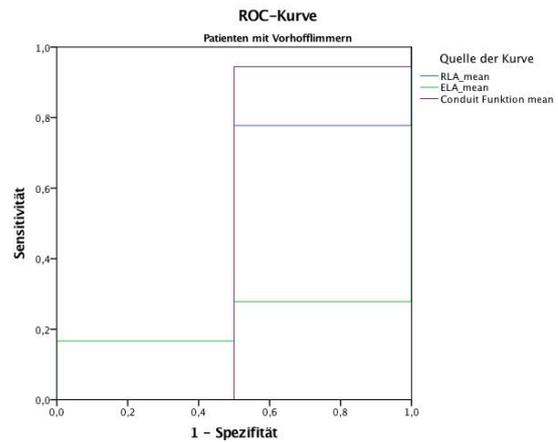
**4.6.3.1 ROC-Analysen für den Vergleich zwischen Patienten mit Sinusrhythmus und mit Vorhofflimmern**

Die ROC-Kurven für den LA-Strain bei einem LVEDP-Cut-OFF von  $\geq 13$ mmHg finden sich in Abbildung 21 für die Patienten mit Sinusrhythmus und in Abbildung 22 für die Patienten mit Vorhofflimmern.

Bei den Patienten mit Sinusrhythmus ergeben sich zwar größere AUC-Werte als bei denen mit Vorhofflimmern (s. Tabelle 27), aber da alle AUC-Werte unter 0,7 liegen wurden keine Cut-Offs bestimmt.



**Abbildung 21** ROC-Kurven des LA Strain vs. LVEDP bei Patienten mit Sinusrhythmus



**Abbildung 22** ROC-Kurven des LA-Strain vs. LVEDP bei Patienten mit Vorhofflimmern

**Tabelle 27** ROC-Kurven LA-Strain vs. LVEDP (Gesamt, bei SR und bei VHF)

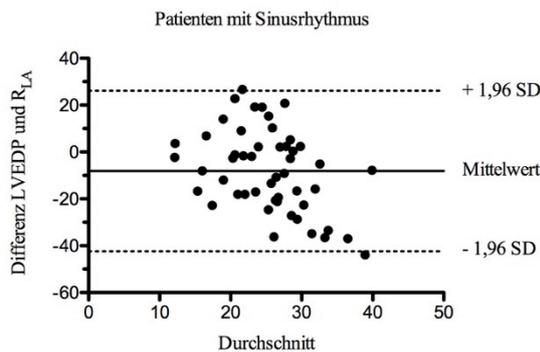
Parameter	AUC		
	Alle Patienten	Sinusrhythmus	Vorhofflimmern
R <sub>LA</sub> mean	0,43	0,43	0,39
E <sub>LA</sub> mean	0,50	0,50	0,22
A <sub>LA</sub> mean	0,35	0,35	
Conduit Funktion mean	0,38	0,38	0,47
Kontraktion mean	0,65	0,65	

#### 4.6.3.2 Bland-Altman-Plots für LA-Strain versus LVEDP

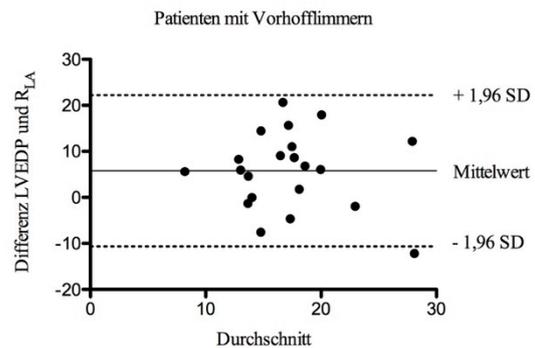
Für den abschließenden Methodengleich wurden wie zuvor für die LA-Strain-Parameter  $R_{LA}$  mean und  $E_{LA}$  mean Bland-Altman-Plots für die Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern erstellt.

Bei den Patienten mit Sinusrhythmus zeigt Abbildung 23 den Plot für den Vergleich zwischen LVEDP und  $R_{LA}$  mean. Der Mittelwert der Differenz liegt hier bei -8,1 (KI von -42,4 bis 26,1) und man erkennt, dass gerade beim höheren Durchschnitt die Differenz immer negativer wird. Beim Plot für LVEDP und  $E_{LA}$  mean (s. Abbildung 25) liegt der Mittelwert bei 6,6 (KI von -18,4 bis 31,6). Bei beiden Plots finden sich je ein Ausreißer und ein grenzwertiger Fall.

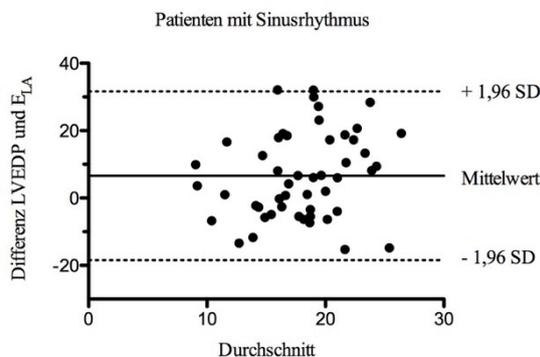
Bei den Patienten mit Vorhofflimmern liegt der Mittelwert der Differenz für LVEDP und  $R_{LA}$  mean bei 5,8 (KI von -10,7 bis 22,2) mit einem Ausreißer. Beim Vergleich von LVEDP und  $E_{LA}$  mean ergibt sich ein Mittelwert von 15,0 (KI von 2,2 bis 27,7) und es zeigt einen Trend von größeren Differenzen bei höherem Durchschnitt.



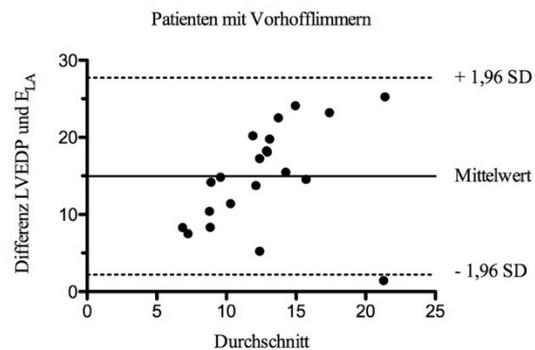
**Abbildung 23** Bland-Altman-Plot LVEDP und  $R_{LA}$  bei Patienten mit Sinusrhythmus



**Abbildung 24** Bland-Altman-Plot LVEDP und  $R_{LA}$  bei Patienten mit Vorhofflimmern



**Abbildung 25** Bland-Altman-Plot LVEDP und  $E_{LA}$  bei Patienten mit Sinusrhythmus



**Abbildung 26** Bland-Altman-Plot LVEDP und  $E_{LA}$  bei Patienten mit Vorhofflimmern

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Ergebnisse

#### 5.1.1 Studienpopulation

Unsere Studienpopulation entspringt dem klinischen Alltag einer großen kardiologischen Abteilung und spiegelt dies sowohl in den demographischen Daten (s. Tabelle 1), als auch in den zahlreichen Vorerkrankungen (s. Tabellen 2 und 3) wider. Bei dem multimorbiden Patientenkollektiv waren die häufigsten Vorerkrankungen Herzklappenerkrankungen (94,4%), arterielle Hypertonie (72,2%) und pulmonale Hypertonie (53,3%). Die Multimorbidität spiegelt sich auch in den überwiegend pathologischen Mittelwerten der erhobenen Parameter aus der Herzkatheteruntersuchung und der Echokardiographie (s. Tabellen 4 und 5) wider.

#### 5.1.2 Invasiv gemessener Cardiac Index versus nicht-invasiv gemessener Cardiac Index

Der Cardiac Index ist ein hämodynamischer Parameter, der Rückschluss auf die linksventrikuläre Auswurfleistung gibt und besonders häufig in intensivmedizinischen Situation erhoben wird. Dafür wird meist die invasive und kontinuierliche Messung mittels Swan-Ganz-Katheter, der in der Pulmonalarterie plaziert wird, gewählt. Jedoch kann es dabei zu erheblichen Komplikationen wie Infektionen, arterielle Punktionen und Arrhythmien kommen und bisher konnte keine Verbesserung des Überlebens mit Anlage eines solchen Katheters bei kritisch kranken Patienten in Studien nachgewiesen werden.<sup>61,62</sup> Die echokardiographische Erhebung des CI ist somit wegen des nicht gegebenen Risikos von Vorteil und ist in ihrer Methodik schon länger etabliert und vielfach validiert worden.<sup>63-65</sup>

In unserer Studienpopulation waren die Mittelwerte für den CI sowohl im Herzkatheter mit 2,3 l/min/m<sup>2</sup> pathologisch als auch in der Echokardiographie mit 2,5 l/min/m<sup>2</sup> grenzwertig pathologisch. Wir konnten eine gute, stark signifikante Korrelation zwischen den beiden Parametern nachweisen. Diese Korrelationen waren bei erhaltener und bei leicht- bis mittelgradig eingeschränkter LVEF valide.

Für den intensivmedizinischen Gebrauch ist zudem eine gute Übereinstimmung der pathologischen Cut-Offs im Vergleich zum Goldstandard sehr wichtig. Wir konnten in einer Kreuztabelle zeigen, dass die Übereinstimmung des invasiv und nicht-invasiv gemessenen CI bei einem pathologischen Cut-Off von <2,5 l/min/m<sup>2</sup> insgesamt gut ist und ein signifikantes Niveau (p=0,013) im Chi-Quadrat-Test aufweist. Jedoch gibt es eine Tendenz zur Überschätzung des CI in der Echokardiographie und 30,1% der Patienten haben einen normalen nicht-invasiv gemessenen CI, während dieser im Herzkatheter als pathologisch eingeschätzt wurde. Mögliche Einfluss-

faktoren bei der Erhebung des CI in der Echokardiographie sind vor allem die Winkelabhängigkeit der Doppler-basierten Flussmessung und die Messung des LVOT mit der Annahme, dass dieser stets einen kreisrunden Durchmesser hat. Baumgartner et. al.<sup>66</sup> zeigten, dass der LVOT häufig jedoch eher einer Ellipse entspricht und so die Messung beeinflusst werden kann.

Der Bland-Altman-Plot dient dem abschließenden Methodenvergleich. Insgesamt gibt es eine gute Übereinstimmung der invasiven und nicht-invasiven Messungen des CI, vor allem im Bereich zwischen durchschnittlich 1 und 3 l/min/m<sup>2</sup>. Gerade in diesem Bereich ist eine gute Übereinstimmung mit wenig Streuung nötig, da durch den in diesem Bereich liegenden Cut-Off die Norm von der Pathologie abgegrenzt wird. Dinh et. al.<sup>67</sup> konnten zeigen, dass selbst Ärzte ohne Erfahrung in der Echokardiographie die Erhebung des CI innerhalb von 20 Stunden Training so gut erlernen, dass es keine signifikanten Unterschiede zu den Ärzten mit viel Expertise in der Echokardiographie gibt. Gerade für die Notaufnahme oder Intensivstation ist es somit eine gute und schnell erlernbare Methode, die eine risikoarme Variante zur invasiven Messungen darstellt.

### 5.1.3 Global longitudinal Strain versus invasive LVEF

Die LVEF ist ein etablierter Parameter für die globale linksventrikuläre Funktion, die jedoch nur eingeschränkt Rückschlüsse auf regionale Funktion erlaubt. Die Reproduzierbarkeit und Validität von GLPS wurde mehrfach nachgewiesen und wie die LVEF kann er einen Gesamteindruck über die myokardiale Funktion des LV geben.<sup>57,58</sup> Da bei der Erhebung der GLPS jedoch auch alle Segmente des LV einzeln analysiert werden und der Bull's eye plot erstellt wird, lassen sich dadurch auch schon in frühen Stadien genaue Rückschlüsse auf die regional verminderte myokardiale Funktion ziehen. Deswegen wird Speckle Tracking des LV auch in der aktuellen European Society of Cardiology (ESC) Leitlinie zur akuten und chronischen Herzinsuffizienz von Ponikowski et. al.<sup>47</sup> empfohlen. Zudem wurde 2015 erstmals ein Leitfaden für 2D Speckle Tracking durch die EACVI und die ASE veröffentlicht.<sup>68</sup>

Wir konnten zeigen, dass der global longitudinal peak strain (GLPS) des LV gut und signifikant mit der invasiv gemessenen LVEF korreliert. Dies zeigten unter anderem auch Delgado et. al.<sup>69</sup>

Wichtig ist, dass dies sowohl bei erhaltener LVEF sowie bei den verschiedenen Stadien der Einschränkung der LVEF der Fall ist. Die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen  $r=0,57$  ( $p=0,027$ ) bei der mittelgradig eingeschränkten LVEF und  $r=0,80$  ( $p=0,005$ ) bei der stark eingeschränkten LVEF. Somit hat eine vorhandene Herzinsuffizienz bei unserer Studienpopulation keinen Einfluss auf den Vergleich der beiden Methoden.

Zudem haben wir in der ROC-Analyse den Cut-Off von  $\geq 18,5\%$  nach Mor-Avi et. al.<sup>51</sup> verwendet und überprüft. Obwohl dieser schon eine gute Übereinstimmung mit einer hohen Sensitivität

aufweist, ergibt ein Cut-Off von  $\geq 15\%$  bei unserer Studienpopulation bessere Übereinstimmungen mit einer höheren Spezifität in der Kreuztabelle auf Kosten einer etwas geringeren Sensitivität.

#### 5.1.4 Kalkulierter versus invasiv gemessener mPAP

Der mPAP ist einer der zentralen Hämodynamikparameter und wird vor allem für die Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie herangezogen. Der Goldstandard für die Diagnose ist nach aktueller Leitlinie ein  $\geq 25$  mmHg gemessener mPAP im Rechtsherzkatheter.<sup>46</sup> Die Möglichkeit der echokardiographischen Abschätzung des mPAP wird dort ebenfalls erwähnt, die Validierung mittels invasiver Messung wird aber bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie empfohlen. Rudski<sup>70</sup> und Rich<sup>71</sup> haben dazu eine Pro- und Contra-Diskussion publiziert. Rudski hat dabei die Empfehlungen des Leitfadens in Frage gestellt und die Position der echokardiographischen Rolle in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie gestärkt und gerade die gute Validität von sPAP hervorgehoben, von welchem der mPAP berechnet wird. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen sPAP und mPAP, sowie die verwendete Formel für die Erhebung des mPAP in der Echokardiographie schon vielfach validiert.<sup>72-74</sup>

In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass der durch die Echokardiographie kalkulierte mPAP eine sehr gute Alternative zum Rechtsherzkatheter darstellt. Insgesamt zeigte sich eine starke Korrelation, eine große AUC in der ROC-Kurve und eine gute Übereinstimmung mit einem minimalen Mittelwert der Differenz im Bland-Altman-Plot. Im Bland-Altman-Plot erkennt man auch, dass gerade im Bereich von 20 bis 40 mmHg eine gute Methodenübereinstimmung vorliegt.

Wir überprüften außerdem den etablierten Cut-Off von  $\geq 25$  mmHg für die Echokardiographie und fanden eine kategorial bessere Übereinstimmung in der Kreuztabelle mit einem 1,6 mmHg höheren Cut-Off. Diese Variabilität lässt sich zum einen durch die echokardiographische Bestimmung des RAP/ZVD über den VCI erklären, dessen Erhebung außerdem die Mitarbeit des Patienten (Einatmen) erfordert.<sup>75</sup> Zum anderen ist die Dopplermessung der Insuffizienzgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe winkelabhängig und damit fehleranfällig.

Zudem untersuchten wir in wie fern eine fehlende Trikuspidalklappeninsuffizienz oder eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz einen Einfluss auf die Methodik hat. In unserer Studienpopulation konnte kein Unterschied in der Validität der echokardiographischen Erhebung in diesen Fällen festgestellt werden. Die Korrelationen und AUC, sowie die generierten Cut-Offs zeigten kaum Differenz zur gesamten Studienpopulation. Vergleichbare Untersuchungen in Stu-

dien konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Rudski et. al.<sup>52</sup> warnen jedoch vor einer Unterschätzung des mPAP bei hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz.

### 5.1.5 PCWP versus E/E'

Der PCWP ist ein invasiv gemessener Parameter, der Rückschlüsse auf die Füllungsdrücke von LV und LA gibt. Erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke geben wiederum Hinweise auf strukturelle Veränderungen des linksventrikulären Myokards und korrelieren z.B. mit der Prognose bei Herzinsuffizienz.<sup>40,76</sup> Für die Echokardiographie wurde nun das durch den Gewebedoppler erhobene E/E' für die Abschätzung der Füllungsdrücke in mehreren Studien<sup>77,78</sup> untersucht, welchem wir nachgegangen sind.

In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass der PCWP und E/E' signifikant korrelieren ( $r=0,48$ ,  $p<0,001$ ).

Bei den unterschiedlichen Stadien der LVEF fanden sich stets gute Korrelationskoeffizienten zwischen 0,43 und 0,70, die nur in der Gruppe mit einer geringgradig eingeschränkten LVEF nicht signifikant waren ( $p=0,070$ ). Auch Cameli et. al.<sup>40</sup> untersuchten die Korrelation zwischen E/E' und PCWP, sie konnten jedoch keine signifikanten Korrelationen aufzeigen. Sie beschränkten sich dabei jedoch auf die Untersuchung von Patienten im Sinusrhythmus und mit einer stark eingeschränkten LVEF von  $<35\%$ .

Ein deutlicher Unterschied der Korrelationen zeigte sich zwischen den Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern. Während bei der Gruppe mit Sinusrhythmus ein besserer, signifikanter Korrelationskoeffizient ( $r=0,57$ ,  $p < 0,001$ ) als bei der Gesamtpopulation erreicht wurde, konnte für die Gruppe mit Vorhofflimmern keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Somit muss Vorhofflimmern als maßgeblicher Einflussfaktor auf diese Beziehung betrachtet werden. Dies lässt sich insofern durch die Pathophysiologie beim Vorhofflimmern erklären, da es durch die Flimmeraktivität zu unregelmäßigen Überleitungen auf den Ventrikel kommt und so unterschiedlich lange Herzzyklen entstehen. Die Messung von E und E' kann nicht zeitgleich durchgeführt werden, sodass es zu inkongruenten Gewebedopplermessungen kommen kann. Auch andere Studien haben dies untersucht und sind zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. Während Senechal et. al.<sup>79</sup> einen E/E' Cut-Off von  $\geq 16$  für die Abgrenzung von erhöhten Füllungsdrücken bei Patienten mit Vorhofflimmern vorschlugen, haben Sohn et. al.<sup>80</sup> beispielsweise für diese Fälle einen erniedrigten Cut-Off von  $\geq 11$  vorgeschlagen.

Für den kategorialen Vergleich wurde in der ROC-Kurve bei einer großen AUC ein E/E' von  $\geq 12,1$  als optimaler Cut-Off mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 62% bestimmt. Wie schon bei den Patienten mit Vorhofflimmern gezeigt, ist der Cut-Off von E/E' auch

aktuell Gegenstand der Diskussion. Während lange wie beispielsweise durch Ommen et. al.<sup>81</sup> und Nagueh et. al.<sup>42</sup> ein E/E' von  $\geq 15$  als Cut-Off für erhöhte Füllungsdrücke galt, wurde in der neuen ESC Herzinsuffizienz Leitlinie 2016<sup>47</sup> sowie durch Caballero et. al.<sup>82</sup> ein E/E'  $\geq 13$  als Cut-Off festgelegt. Dies zeigt wie bei uns, dass der zuvor gültige Cut-Off eher zu hoch festgelegt war.

### 5.1.6 LA-Strain

Die Erhebung des LA-Strain hat sich als gute und reproduzierbare Methode zur Evaluation der LA-Funktion erwiesen.<sup>83-85</sup> Jedoch ist die Aussagekraft bei vorliegenden kardialen und pulmonalen Erkrankungen noch nicht hinreichend geprüft. Gerade für Patienten mit Vorhofflimmern - der häufigsten Rhythmusstörung mit potentiell gravierende Folgen (z.B. Schlaganfall)<sup>86</sup> - sollte diese Möglichkeit der neueren Diagnostik hinreichend untersucht werden. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass in der aktuellen ESC Leitlinie 2016<sup>87</sup> zum Vorhofflimmern die transthorakalen Echokardiographie zur Evaluation der Patienten empfohlen wird. Bei den meisten Studien zu LA-Strain wurden jedoch Patienten mit Vorhofflimmern ausgeschlossen. Nur vereinzelte Arbeiten, wie die von Inaba et. al.<sup>88</sup> oder Henein et. al.<sup>37</sup>, untersuchten die Validität von LA-Strain bei Vorhofflimmern. Diese zeigten einen signifikant niedrigeren Strain bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Kontrollgruppen mit Sinusrhythmus. Auch bei unserer Studienpopulation konnten wir zeigen, dass Patienten mit Vorhofflimmern einen signifikant niedrigeren Strain haben, als Patienten mit Sinusrhythmus (s. Tabelle 6). Dies lässt sich durch die strukturellen Veränderungen und die vermehrte Fibrose im LA bei lang bestehenden Vorhofflimmern erklären.<sup>87</sup> Kuppahally et. al.<sup>89</sup> zeigten mittels Magnetresonanztomographie, dass bei Patienten mit paroxysmalen/persistentem Vorhofflimmern signifikant mehr Myokardibrose vorlag und der LA-Strain entsprechend niedriger waren.

Für die Etablierung neuer Parameter ist vor allem die Festlegung eines Normwerts entscheidend. Cameli et. al.<sup>90</sup> haben bei einer gesunden Studienpopulation für den durchschnittlichen Messpunkt aus allen LA Segmenten im Vier- und Zweikammerblick einen Referenzwert von  $42.2 \pm 6.1\%$  publiziert. Saraiva et. al.<sup>85</sup> haben in einer ähnlichen Studie mit einer Gesunden Population einen Referenzwert von  $21.4 \pm 6.7\%$  beschrieben. Beide Messpunkte dieser Studien entsprechen unserem  $R_{LA}$ , welcher bei uns jedoch nur im Vierkammerblick septal und lateral erhoben wurde und dessen Durchschnitt bei unserer kranken Studienpopulation bei  $25,3 \pm 12,9\%$  lag. Für die anderen erhobenen LA-Strain-Parameter wurden noch keine vergleichbaren Referenzwerte publiziert.

Einen ersten Eindruck über den LA-Strain im Zusammenhang mit invasiv gemessenen und nicht-invasiv gemessenen Hämodynamikparametern in unserer Arbeit zeigten die Tabellen 20 bis 23. Gerade bei den Patienten mit Sinusrhythmus korrelierten  $R_{LA}$  mean,  $E_{LA}$  mean und die Kontraktionsfunktion mean mit allen aufgeführten und vielfältigen Parametern, sowohl der linksventrikulären Funktion als auch Druckmessungen. Hier erkennt man das hohe Potential des LA-Strain. Der Parameter  $A_{LA}$  mean hat als eigenständiger Parameter eine signifikante Korrelation nie erreicht, dennoch ist er für die Errechnung der Kontraktionsfunktion entscheidend.

Bei den Patienten mit Vorhofflimmern gab es insgesamt nur wenige signifikante Korrelationen der LA-Strain-Parameter  $R_{LA}$  mean und  $E_{LA}$  mean mit dem PCWP, dem invasiv und kalkulierten mPAP, der LVEF nichtinvasiv,  $E/E'$  und dem GPLS. Die Korrelationsniveaus waren dabei insgesamt auch niedriger als bei den Patienten mit Sinusrhythmus.

#### 5.1.6.1 LA-Strain versus PCWP

Die Funktion des LV beeinflusst maßgeblich den Füllungszustand des LA. Durch die Bewegung der Mitralklappenebene Richtung Apex während der LV Systole und die aktive Relaxation des LA wird der Bluteinstrom in den LA aus den Pulmonalvenen unterstützt.<sup>49,91</sup> Ebenso wird während der LV Diastole durch die Relaxation des LV Myokards, der Blutausstrom aus dem LA in den LV hervorgerufen. Liegt also eine eingeschränkte sys- oder diastolische Funktion des LV vor kann dies schlussendlich auch den strukturellem Umbau des LA Myokards begünstigen. Zudem ist eine eingeschränkte LV Funktion auch mit erhöhten Füllungsdrücken (LVEDP) assoziiert, welche in der klinischen Routine häufig durch den PCWP abgeschätzt werden.<sup>42</sup> Deshalb untersuchten wir in unserer Arbeit die Korrelationen zwischen LA-Strain-Parametern und PCWP bzw. LVEDP.

Insgesamt konnten wir zeigen, dass sowohl bei den Patienten mit Sinusrhythmus gute und Signifikante Korrelationen zwischen PCWP und  $R_{LA}$  mean ( $r=0,56$ ,  $p<0,001$ ),  $E_{LA}$  mean ( $r=0,61$ ,  $p<0,001$ ), der Conduitfunktion mean ( $r=0,42$ ,  $p=0,002$ ) und der Kontraktionsfunktion mean ( $r=0,67$ ,  $p<0,001$ ) vorliegen, als auch bei den Patienten mit Vorhofflimmern zwischen PCWP und  $R_{LA}$  mean ( $r=0,40$ ,  $p=0,041$ ) und  $E_{LA}$  mean ( $r=0,43$ ,  $p=0,030$ ). Auch Cameli et. al.<sup>40</sup>, Wakami et. al.<sup>92</sup> und Henein et. al.<sup>93</sup> konnten ebenfalls eine gute Korrelation ( $r=-0,81$ ,  $p<0,0001$ ,  $r=-0,70$ ,  $p<0,001$  und  $r=0,58$ ,  $p<0,001$ ) zwischen PCWP und ihrem LA-Strain-Parameter PALS, der in etwa unserem  $R_{LA}$  mean entspricht, bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus aufzeigen.

Außerdem untersuchten wir, ob die Größe des LA-Volumens einen Einfluss auf die Korrelation hatte. Dafür wählten wir  $\geq 42 \text{ ml/m}^2$  als Cut-Off für das LA-Volumen, ein von Lang et. al.<sup>48</sup> publizierte Wert für ein mittelgradig erhöhtes LA-Volumen. Wie in Tabelle 25 gezeigt, waren sowohl für ein normal großes sowie für ein vergrößertes LA-Volumen gute, signifikante Korrelationen zwischen PCWP und allen LA-Strain-Parametern außer  $A_{LA}$  mean nachweisbar. Man kann also davon ausgehen, dass die Größe des LA-Volumens bei unserer Studienpopulation keinen Einfluss auf den Vergleich von den LA-Strain-Parametern mit dem PCWP hatte.

Um möglicherweise einen Cut-Off für einen der LA-Strain-Parameter zu generieren, der einen erhöhten PCWP detektieren kann, erstellten wir ROC-Kurven für die Parameter für die gesamte Studienpopulation. Da es jedoch nur einen Patienten mit Vorhofflimmern mit normalen PCWP gab, entsprechen die Ergebnisse im Prinzip den Patienten mit Sinusrhythmus. Für  $R_{LA}$  mean,  $E_{LA}$  mean und die Kontraktionsfunktion mean konnten Cut-Off-Werte mit mäßiger Sensitivität und Spezifität gewonnen werden. Vergleichbare Werte aus anderen Studien konnten auch nach ausführlicher Recherche nicht gefunden werden. Henein et. al.<sup>93</sup> haben aber beispielweise auch Cut-Off-Werte für andere LA-Strain-Parameter publiziert und Kawasaki et. al.<sup>94</sup> haben durch Speckle Tracking des LA einen neuen Parameter entwickelt, der gut mit dem invasiv gemessenen PCWP übereinstimmt.

Für die Analyse der Zusammenhänge zwischen dem LA-Strain und einer kategorialen Unterscheidung nach niedrigem und erhöhten PCWP und nach Herzrhythmus wurden hier keine ROC-Kurven angefertigt, da es nur einen Fall mit erniedrigtem PCWP bei den Patienten mit Vorhofflimmern gibt. Stattdessen wurden Boxplots für die Parameter  $R_{LA}$  mean,  $E_{LA}$  mean und die Conduitfunktion mean und die kategoriale Unterscheidung zwischen normalen und erhöhten PCWP angefertigt. Insgesamt zeigt sich in den Boxplots, dass die LA-Strain-Parameter sich vor allem bei Patienten mit Sinusrhythmus eignen können, um einen erhöhten LV Füllungsdruck abzuschätzen, da sich hier signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit normalem und erhöhten PCWP zeigen. Für die Validierung für Patienten mit Vorhofflimmern müssten noch mehr Patienten mit normalem PCWP untersucht werden. Es ließ sich jedoch schon zeigen, dass die LA-Strain-Parameter erniedrigt sind im Gegensatz zu den Patienten mit Sinusrhythmus.

Für den abschließenden Methodenvergleich wurden für  $R_{LA}$  mean und  $E_{LA}$  mean Bland-Altman-Diagramme angefertigt, in denen sich eine bessere Übereinstimmung zwischen  $E_{LA}$  mean und PCWP darstellt. Dies äußert sich durch einen geringeren Mittelwert der Differenz, sowie ein kleineres Konfidenzintervall. Auch Cameli et. al.<sup>40</sup> konnten eine hohe methodische Übereinstimmung mittels Bland-Altman-Diagramm nachweisen. Insgesamt ist jedoch fraglich in wie

fern sich die Bland-Altman-Diagramme hier eignen für einen Methodenvergleich, da die Parameter unterschiedliche Einheiten und Größen aufweisen.

#### 5.1.6.2 LA-Strain versus LVEDP

Neben dem PCWP zogen wir auch den LVEDP zum Vergleich mit den LA-Strain-Parametern heran. Wir konnten in unserer Arbeit für die Patienten mit Sinusrhythmus gute und signifikante Korrelationen zwischen LVEDP und  $R_{LA}$  mean ( $r=0,36$ ;  $p=0,011$ ),  $E_{LA}$  mean ( $r=0,41$ ,  $p=0,003$ ) und der Kontraktionsfunktion mean ( $r=0,50$ ,  $p<0,001$ ) aufzeigen. Gute Korrelationen für Patienten mit Sinusrhythmus wurden auch durch Kurt et. al.<sup>95</sup> und Wakami et. al.<sup>92</sup> beschrieben. Bei Kurt et. al. fanden wir wie bei uns in der Arbeit bessere Korrelationen für den entsprechenden  $E_{LA}$ -Wert als für den  $R_{LA}$ -Wert. Dies ist darauf zurückzuführen, dass  $R_{LA}$  maßgeblich durch die Relaxation des LA beeinflusst wird und diese bei einer kranken Studienpopulation wie auch in unserer Arbeit durch bereits stattgefundenen Umbau (Remodelling) des Myokards des LA eingeschränkt sein kann.

Zudem untersuchten wir wie zuvor den Einfluss des LA-Volumens auf die Korrelationen zwischen LVEDP und den LA-Strain-Parametern. Während bei dem Vergleich von PCWP und den LA-Strain-Parametern kein Einfluss auf die Signifikanz oder Korrelationsstärke nachgewiesen wurde, erkennt man hier, dass bei normalem LA-Volumen signifikante Korrelationen zwischen LVEDP und  $E_{LA}$  mean, Kontraktionsfunktion mean und grenzwertig signifikant auch für  $R_{LA}$  mean vorlagen, während bei vergrößertem LA-Volumen keine signifikanten Korrelationen mehr vorhanden waren. Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind in so fern interessant, da der PCWP im Prinzip dem LVEDP entsprechen sollte.<sup>10</sup> Dabei korrelieren der PCWP und der LVEDP in unserer Arbeit insgesamt gut ( $r=0,58$ ,  $p<0,001$ ) und das auch bei Aufteilung nach den unterschiedlichen Herzrhythmen (SR:  $r=0,69$ ,  $p<0,001$ ; VHF:  $r=0,54$ ,  $p=0,002$ ).

Um für einen erhöhten LVEDP von  $\geq 13$  mmHg mögliche Cut-Off-Werte für den LA-Strain zu analysieren, fertigten wir ROC-Kurven (s. Abbildungen 21 und 22) an. Dafür waren die AUCs jedoch sowohl bei den Patienten mit Sinusrhythmus als auch bei den Patienten mit Vorhofflimmern mit AUCs unter 0,7 zu niedrig (s. Tabelle 27). Man erkennt jedoch, dass die AUCs bei den Patienten mit Vorhofflimmern etwas geringer sind. Kurt et. al.<sup>95</sup> haben zwar keine Patienten mit Vorhofflimmern untersucht, jedoch konnten sie bei Patienten mit Sinusrhythmus hohe AUCs nachweisen und publizierten für deren entsprechenden  $R_{LA}$  mean-Parameter einen Cut-Off von  $<31,2\%$ , sowie für deren entsprechenden  $E_{LA}$  mean-Parameter einen Cut-Off von  $<14,2$  für einen erhöhten LVEDP von  $\geq 16$  mmHg. Auch Wakami et. al.<sup>92</sup> haben Patienten mit Sinusrhythmus

untersucht und beschrieben, dass sich bei  $<30\%$  für deren LA-Strain-Parameter, der in etwa unserem  $R_{LA}$  entspricht, bei den meisten Patienten ein erhöhter LVEDP vorfindet.

Ein abschließender Methodenvergleich wurde mittels Bland-Altman-Diagramme angefertigt, die eine relativ gute Übereinstimmung aufzeigen mit geringen Mittelwerten der Differenz für  $R_{LA}$  mean und  $E_{LA}$  mean, hier jedoch nur für die Patienten mit Sinusrhythmus. Die Streubreite ist bei allen relativ groß. Wie zuvor ist jedoch fraglich, wie gut der Methodenvergleich mittel Bland-Altman-Diagramm auch hier bei unterschiedlichen Einheiten und Größen funktioniert.

## 5.2 Limitationen

Die Datenerhebung erfolgte unizentrisch und der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte nicht konsekutiv, sondern je nach Verfügbarkeit der Studienärzte. Außerdem wurden die Daten zu den Vorerkrankungen aus den Entlassungs- und Verlegungsbriefen der Patienten gewonnen und nicht in einem separaten Fragebogen erhoben.

Wir haben versucht die Patienten durch eine zeitnahe Durchführung der Untersuchungen in einem möglichst gleichem hämodynamischen Zustand zu untersuchen, dennoch sind die Messungen der Hämodynamik stets beeinflussbar, wie zum Beispiel vom Füllungszustand des Patienten und die intravenöse Gabe von Kontrastmittel.

### 5.2.1 Limitationen der Herzkatheteruntersuchung

In der Herzkatheteruntersuchungen finden sich mehrere Limitationen bei den Erhebungen der hämodynamischen Messungen.

Zum einen ist die Messung des HZV nach Fick anfällig für Störfaktoren. Zum Beispiel wird hierfür die  $VO_2$  benötigt, die jedoch nur aus BSA, Alter und Geschlecht des Patienten abgeleitet und nicht eigenständig gemessen. Zudem musste für die Bestimmung des  $avDO_2$  je eine Blutgasanalyse aus dem arteriell und dem zentralvenös gewonnenem Blut durchgeführt. Hier wurde eine möglichst zeitnahe Analyse der Blutprobe angestrebt, jedoch kann eine geringe Verfälschung nicht ausgeschlossen werden.

Zum anderen wäre eine intrakorporale Druckmessung mittels Tip-Katheter weniger anfällig für Störfaktoren (z.B. Nullen des Drucksensors), als die bei uns verwendete Messung mittels Wassersäule. Diese Methode wurde aufgrund der Kosten und der technischen Gegebenheiten des Herzkatheterlabors vorgezogen.

### 5.2.2 Limitationen der Echokardiographie

Die Echokardiographie ist als ultraschallgestütztes Diagnostikum anfälliger für externe Einflüsse als der Herzkatheter. So hat vor allem die Expertise des Untersuchers Einfluss auf die Genauigkeit der Datenerhebung. Es wurden in der Studie keine inter- und/oder intraobserver-Variabilität (IOV) erhoben, die den Einfluss des Untersuchers bzw. der Untersucher auf die Messergebnisse, vor allem bezüglich des LA Strain, betrachtet hätte. Jedoch wurden in unserem Echolabor bereits mehrfach IOV für Strain (LA und LV) berechnet und publiziert. Die IOV war dabei gering.

Die Verwendung von zwei Echokardiographiegeräten einer Firma (E9 und Vivid 7 der Firma GE Health Care) limitiert eventuell die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Geräte anderer

Firmen. Außerdem sind die Ergebnisse nur auf die transthorakale Echokardiographie bezogen und somit wohlmöglich nicht auf die transösophageale Echokardiographie übertragbar.

Weitere Limitationen finden sich außerdem im Bereich des Speckle Trackings. Zum einen ist das Speckle Tracking Tool von GE lediglich für den LV konzipiert und bisher nicht für Messungen im LA ausgelegt. Zum anderen muss die Bildqualität für eine erfolgreiche und präzise Verfolgung der Speckles durch den Zyklus gut sein. Ebenso gibt es noch keine einheitliche Erhebung vom Speckle Tracking des LA, sodass in der Studie nur 2 Segmente aus dem Vierkammerblick erhoben wurden. Dabei steht zur Diskussion wie sinnvoll es überhaupt wäre alle Segmente des LA mittels Speckle Tracking zu untersuchen, da aufgrund der Anatomie das Myokard teilweise unkontinuierlich verläuft. Beispielsweise unterbrechen das linke Herzohr und die vier eintretenden Pulmonalvenen das Myokard sowie die septale Fossa ovalis, die fibrös ist und keine kontraktile Funktion hat. Außerdem wurden beim Speckle Tracking des LV nur die longitudinalen Fasern berücksichtigt.

### 5.3 Zusammenfassung und Fazit

Durch unsere Studie wurde ein umfangreicher Vergleich zwischen invasiv und nicht-invasiv erhobenen Hämodynamik-Parametern hergestellt. Die Studienpopulation entsprang dabei der des klinischen Alltags unserer Klinik und an ihr wurde die Validität etablierter und neuer Parameter überprüft.

Wir konnten zeigen, dass die linksventrikuläre Funktion gut durch die Echokardiographie abgeschätzt und quantifiziert werden kann. Dies gelingt vor allem durch die Erhebung des Cardiac Index, der gut mit dem invasiv gemessenen Cardiac Index übereinstimmt, und durch den globalen longitudinalen peak strain des linken Ventrikels, der gut mit der invasiv gemessenen LVEF übereinstimmt. Der GLPS hat neben seiner Aussagekraft über die durchschnittliche LV Funktion auch den Vorteil, dass man bei der Erhebung auch die Kontraktionsfunktion einzelner Segmente quantifizieren kann, was die Einschätzung von regionalen Wandstörungen, die häufig nur visuell abgeschätzt werden, objektiviert.

Zudem konnten wir zeigen, dass die Erhebung des mPAP in der Echokardiographie nicht nur möglich, sondern ein valides Instrument im Vergleich mit der invasiven Messung ist. Bei unserer Studienpopulation wurde die Validität des kalkulierten mPAPs nicht durch das Vorliegen einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz beeinflusst und konnte auch ohne vorliegende Trikuspidalklappeninsuffizienz gut eingeschätzt werden.

Für die echokardiographische Einschätzung des linkventrikulären enddiastolischen Füllungsdruck haben wir in der vorliegenden Studie mehrere Ansätze untersucht.

E/E' stellte sich als valide Methode heraus, um einen erhöhten PCWP abzuschätzen. Jedoch ist der dafür etablierte Cut-Off von  $\geq 15$  zu hoch. Bei unserer Studienpopulation stellte sich ein Cut-Off von  $>12,1$  als optimal heraus, was auch eher den aktuellen Leitlinien entspricht. Während eine Einschränkung der systolischen sowie diastolischen LV Funktion keinen Einfluss auf die Beziehung von E/E' und PCWP zu haben scheint, ist bei Patienten mit Vorhofflimmern keine valide Aussage möglich. Hier werden weitere Studien benötigt.

Auch mit Hilfe der LA-Strain-Parameter verfolgten wir das Ziel, eine valide Methode für die Abschätzung des PCWP bzw. LVEDP zu finden. Dabei war die Korrelationen zwischen PCWP und den LA-Strain-Parametern stärker als bei LVEDP. Insgesamt konnte man bei beiden Vergleichen sehen, dass Vorhofflimmern einen starken Einfluss auf die Aussagekraft der LA-Strain-

Parameter hat und auch wesentlich geringe Werte haben. Bei Patienten mit Sinusrhythmus konnten zudem eine signifikante Differenz im LA-Strain bei normalem und erhöhten PCWP, Zudem konnten wir für die Abschätzung eines erhöhten PCWP Cut-Offs generieren, welcher für  $R_{LA}$  mean 30,52% und für  $E_{LA}$  mean 14,57% betrug. Beim Vergleich zwischen LA-Strain-Parameter und dem LVEDP konnten wir leider keine Cut-Offs generieren, die Ergebnisse zeigen jedoch eine Tendenz zur Übereinstimmung bei den Patienten mit Sinusrhythmus, sodass dies weiter untersucht werden sollte.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Todesursachen in Deutschland. Statistisches Bundesamt 2014. (Accessed 28. September, 2015, at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>.)
2. van Buuren F. 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Kardiologie* 2010;4:502–8.
3. Forssmann-Falck R. Werner Forssmann: A Pioneer of Cardiology. *The American journal of cardiology* 1997;651-60.
4. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *American heart journal* 1995;129:146-72.
5. Cournand A. Recent Observations on the Dynamics of the Pulmonary Circulation. *Bull N Y Acad Med* 1947;23:27-50.
6. Fick A. Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitz Physik Med Ges* 1870;2:16.
7. Cournand A, Motley HL, et al. Recording of blood pressure from the left auricle and the pulmonary veins in human subjects with interauricular septal defect. *Am J Physiol* 1947;150:267-71.
8. Zimmerman HA, Scott RW, Becker NO. Catheterization of the left side of the heart in man. *Circulation* 1950;1:357-9.
9. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol* 1953;39:368-76.
10. Connolly DC, Kirklin JW, Wood EH. The relationship between pulmonary artery wedge pressure and left atrial pressure in man. *Circ Res* 1954;2:434-40.
11. Luchsinger PC, Seipp HW, Jr., Patel DJ. Relationship of pulmonary artery-wedge pressure to left atrial pressure in man. *Circ Res* 1962;11:315-8.
12. Ross J, Jr. Transeptal left heart catheterization: a new method of left atrial puncture. *Ann Surg* 1959;149:395-401.
13. Ryan TJ. The coronary angiogram and its seminal contributions to cardiovascular medicine over five decades. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002;113:261-71.
14. Sones FM, Jr. Cine-cardio-angiography. *Pediatr Clin North Am* 1958;5:945-79.

15. Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, Fergusson DJ, Lozada JS. Double internal mammary artery-myocardial implantation. Clinical evaluation of results in 150 patients. *Circulation* 1968;37:549-55.
16. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
17. Wieneke H, Böse D, Haude M, Eggebrecht H, Konorza T, Naber C, Erbel R. Coronary Stents. From a Simple Idea to a Medical High-Tech Device. *Medizinische Klinik* 2005;100:505-11.
18. Wood EH, Leusen IR, Warner HR, Wright JL. Measurement of pressures in man by cardiac catheters. *Circ Res* 1954;2:294-303.
19. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the Heart in Man with Use of a Flow-Directed Balloon-Tipped Catheter. *New England Journal of Medicine* 1970;283:447-51.
20. Erbel R, Plicht B, Kahlert P, Konorza T. *Herzkatheter-Manual*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH; 2012.
21. Baim DS. *Grossmann's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
22. Lapp H, Krakau I. *Das Herzkatheterbuch*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
23. Bashore TM, Balter S, Barac A, Byrne JG, Cavendish JJ, Chambers CE, Hermiller JB, Jr., Kinlay S, Landzberg JS, Laskey WK, McKay CR, Miller JM, Moliterno DJ, Moore JW, Oliver-McNeil SM, Popma JJ, Tommaso CL. 2012 American College of Cardiology Foundation/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions expert consensus document on cardiac catheterization laboratory standards update: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus documents developed in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2221-305.
24. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, Khandheria BK. History of echocardiography and its future applications in medicine. *Crit Care Med* 2007;35:S309-13.
25. 60 Jahre Echokardiographie bei Siemens. Siemens AG, 2013. (Accessed 30. August 2015, at [http://www.siemens.com/history/de/aktuelles/1217\\_echokardiographie.htm](http://www.siemens.com/history/de/aktuelles/1217_echokardiographie.htm) )
26. Holen J, Aaslid R, Landmark K, Simonsen S. Determination of pressure gradient in mitral stenosis with a non-invasive ultrasound Doppler technique. *Acta Med Scand* 1976;199:455-60.
27. Hatle L, Brubakk A, Tromsdal A, Angelsen B. Noninvasive assessment of pressure drop in mitral stenosis by Doppler ultrasound. *Br Heart J* 1978;40:131-40.

28. Barber FE, Baker DW, Nation AW, Strandness DE, Jr., Reid JM. Ultrasonic duplex echo-Doppler scanner. *IEEE Trans Biomed Eng* 1974;21:109-13.
29. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KA, McDicken WN. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 1994;7:441-58.
30. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-4.
31. Bohs LN, Trahey GE. A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Trans Biomed Eng* 1991;38:280-6.
32. Dekker DL, Piziali RL, Dong E, Jr. A system for ultrasonically imaging the human heart in three dimensions. *Comput Biomed Res* 1974;7:544-53.
33. Frazin L, Talano JV, Stephanides L, Loeb HS, Kopel L, Gunnar RM. Esophageal echocardiography. *Circulation* 1976;54:102-8.
34. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2003;16:1091-110.
35. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, Varga A, Sicari R, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Zamorano JL, European Association of E, Document R, Derumeaux G, Kasprzak JD, Roelandt JR. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2009;10:893-905.
36. Ancona R, Comenale Pinto S, Caso P, D'Andrea A, Di Salvo G, Arenga F, Coppola MG, Sellitto V, Macrino M, Calabro R. Left atrium by echocardiography in clinical practice: from conventional methods to new echocardiographic techniques. *ScientificWorldJournal* 2014;2014:451042.
37. Henein M, Zhao Y, Henein MY, Lindqvist P. Disturbed left atrial mechanical function in paroxysmal atrial fibrillation: a speckle tracking study. *Int J Cardiol* 2012;155:437-41.

38. Biner S, Topilsky Y, Banai S, Steinvil A, Arbel Y, Siegel RJ, Beigel R, Keren G, Finkelstein A. Echo Doppler Estimation of Pulmonary Capillary Wedge Pressure in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Echocardiography* 2015.
39. Ueno Y, Nakamura Y, Kinoshita M, Fujita T, Sakamoto T, Okamura H. Noninvasive estimation of pulmonary capillary wedge pressure by color M-mode Doppler echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Echocardiography* 2002;19:95-102.
40. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C, Bernazzali S, Maccherini M. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovascular ultrasound* 2010;8:14.
41. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318-25.
42. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2009;22:107-33.
43. Grant AD, Negishi K, Negishi T, Collier P, Kapadia SR, Thomas JD, Marwick TH, Griffin BP, Popovic ZB. Grading diastolic function by echocardiography: hemodynamic validation of existing guidelines. *Cardiovascular ultrasound* 2015;13:28.
44. Kuwaki H, Takeuchi M, Chien-Chia Wu V, Otani K, Nagata Y, Hayashi A, Iwataki M, Fukuda S, Yoshitani H, Abe H, Otsuji Y. Redefining diastolic dysfunction grading: combination of  $E/A \leq 0.75$  and deceleration time  $>140$  ms and  $E/\epsilon' \geq 10$ . *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:749-58.
45. Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D42-50.
46. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hooper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for

European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015.

47. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M, Document R. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016.

48. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2015;16:233-71.

49. Flachskampf FA. *Kursbuch Echokardiografie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009.

50. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2002;15:167-84.

51. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2011;24:277-313.

52. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2010;23:685-713; quiz 86-8.

53. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:1098.
54. Steckelberg RC, Tseng AS, Nishimura R, Ommen S, Sorajja P. Derivation of mean pulmonary artery pressure from noninvasive parameters. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2013;26:464-8.
55. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:1021-7.
56. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian heart journal* 2013;65:117-23.
57. Risum N, Ali S, Olsen NT, Jons C, Khouri MG, Lauridsen TK, Samad Z, Velazquez EJ, Sogaard P, Kisslo J. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2012;25:1195-203.
58. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2004;17:630-3.
59. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Pierard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart* 2011;97:1982-9.
60. Spethmann S, Dreger H, Baldenhofer G, Stuer K, Saghabalyan D, Muller E, Hattasch R, Stangl V, Laule M, Baumann G, Stangl K, Knebel F. Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on left atrial mechanics and left ventricular diastolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2013;26:64-71 e2.
61. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K, collaboration PA-Ms. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:472-7.
62. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;294:1664-70.

63. Dabaghi SF, Rokey R, Rivera JM, Saliba WI, Majid PA. Comparison of echocardiographic assessment of cardiac hemodynamics in the intensive care unit with right-sided cardiac catheterization. *The American journal of cardiology* 1995;76:392-5.
64. McLean AS, Needham A, Stewart D, Parkin R. Estimation of cardiac output by noninvasive echocardiographic techniques in the critically ill subject. *Anaesth Intensive Care* 1997;25:250-4.
65. Lewis JF, Kuo LC, Nelson JG, Limacher MC, Quinones MA. Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation* 1984;70:425-31.
66. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M, American Society of E, European Association of E. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2009;22:1-23; quiz 101-2.
67. Dinh VA, Ko HS, Rao R, Bansal RC, Smith DD, Kim TE, Nguyen HB. Measuring cardiac index with a focused cardiac ultrasound examination in the ED. *Am J Emerg Med* 2012;30:1845-51.
68. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2015;16:1-11.
69. Delgado V, Mollema SA, Ypenburg C, Tops LF, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Relation between global left ventricular longitudinal strain assessed with novel automated function imaging and biplane left ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2008;21:1244-50.
70. Rudski LG. Point: can Doppler echocardiography estimates of pulmonary artery systolic pressures be relied upon to accurately make the diagnosis of pulmonary hypertension? Yes. *Chest* 2013;143:1533-6.
71. Rich JD. Counterpoint: can Doppler echocardiography estimates of pulmonary artery systolic pressures be relied upon to accurately make the diagnosis of pulmonary hypertension? No. *Chest* 2013;143:1536-9.

72. Chemla D, Castelain V, Humbert M, Hebert JL, Simonneau G, Lecarpentier Y, Herve P. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 2004;126:1313-7.
73. Chemla D, Castelain V, Provencher S, Humbert M, Simonneau G, Herve P. Evaluation of various empirical formulas for estimating mean pulmonary artery pressure by using systolic pulmonary artery pressure in adults. *Chest* 2009;135:760-8.
74. Ristow B, Schiller NB. Stepping away from ritual right heart catheterization into the era of noninvasively measured pulmonary artery pressure. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2009;22:820-2.
75. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, Ronan A, Shah D, Vasaiwala S, Kirkpatrick JN, Spencer KT. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2007;20:857-61.
76. Oh JK. Echocardiography as a noninvasive Swan-Ganz catheter. *Circulation* 2005;111:3192-4.
77. Ritzema JL, Richards AM, Crozier IG, Frampton CF, Melton IC, Doughty RN, Stewart JT, Eigler N, Whiting J, Abraham WT, Troughton RW. Serial Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the detection of elevated directly measured left atrial pressure in ambulant subjects with chronic heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:927-34.
78. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
79. Senechal M, O'Connor K, Deblois J, Magne J, Dumesnil JG, Pibarot P, Bergeron S, Poirier P. A simple Doppler echocardiography method to evaluate pulmonary capillary wedge pressure in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography* 2008;25:57-63.
80. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 1999;12:927-31.
81. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.

82. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez de Diego JJ, Oliva MJ, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, Magne J, Martinez C, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, Salustri A, Van De Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Voigt JU, Zamorano JL, Bernard A, Donal E, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2015;16:1031-41.
83. Kim DG, Lee KJ, Lee S, Jeong SY, Lee YS, Choi YJ, Yoon HS, Kim JH, Jeong KT, Park SC, Park M. Feasibility of two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for the assessment of left atrial function: a study in subjects with a low probability of cardiovascular disease and normal exercise capacity. *Echocardiography* 2009;26:1179-87.
84. Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, Lee KS, Tsang TS, Appleton CP. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2009;22:299-305.
85. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popovic ZB, Thomas JD, Klein AL. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2010;23:172-80.
86. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH, Jr., Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
87. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Authors/Task Force M, Document R. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016.
88. Inaba Y, Yuda S, Kobayashi N, Hashimoto A, Uno K, Nakata T, Tsuchihashi K, Miura T, Ura N, Shimamoto K. Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium: comparative studies in controls and patients with atrial fibrillation. *Journal of the*

American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 2005;18:729-36.

89. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, Rao SN, Blauer J, Fish EN, Dibella EV, Macleod RS, McGann C, Litwin SE, Marrouche NF. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231-9.

90. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, Marino E, Galderisi M. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovascular ultrasound* 2009;7:6.

91. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. *Eur Heart J* 2001;22:22-36.

92. Wakami K, Ohte N, Asada K, Fukuta H, Goto T, Mukai S, Narita H, Kimura G. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2009;22:847-51.

93. Henein M, Tossavainen E, Söderberg S, Grönlund C, Gonzales M, Lindqvist P. Left atrial strain rate estimates PCWP. *ICFJ* 2013;1:25-30.

94. Kawasaki M, Tanaka R, Ono K, Minatoguchi S, Watanabe T, Iwama M, Hirose T, Arai M, Noda T, Watanabe S, Zile MR, Minatoguchi S. A novel ultrasound predictor of pulmonary capillary wedge pressure assessed by the combination of left atrial volume and function: A speckle tracking echocardiography study. *J Cardiol* 2015;66:253-62.

95. Kurt M, Tanboga IH, Aksakal E, Kaya A, Isik T, Ekinci M, Bilen E. Relation of left ventricular end-diastolic pressure and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with left atrial deformation parameters. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2012;13:524-30.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lena Katharina Theres, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation neuer echokardiographischer Parameter im Vergleich zur invasiven Hämodynamik im Hinblick auf ihre Validität und Verwendbarkeit in der klinischen Routine bei Patienten mit kardialen Erkrankungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **8 Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Lena Theres hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation:

**Clinical validation of 3D speckle tracking echocardiography: comparison to 2D speckle tracking echocardiography in a broad spectrum of left ventricular function,**

A. Brecht, L. Theres, S. Spethmann, H. Dreger, G. Baumann, F. Knebel,  
EuroEcho-Imaging 2013, 11. - 14. Dezember 2013 in Istanbul, Poster Präsentation

Beitrag im Einzelnen: Datenauswertung und Statistik

Publikation:

**Hemodynamic assessment of cardiovascular patients: comparison of echocardiography and invasive measurements**

B. Hewing, L. Theres, H. Dreger, S. Spethmann, K. Stangl, G. Baumann, F. Knebel  
EuroEcho-Imaging 2014, 03. - 06. Dezember 2014 in Wien, Poster Präsentation

Beitrag im Einzelnen: Datenauswertung und Statistik, Verfassung des Abstrakts, Gestaltung des Posters

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

## 9 Komplette Publikationsliste

- **Hemodynamic assessment of cardiovascular patients: comparison of echocardiography and invasive measurements**  
B. Hewing, L. Theres, H. Dreger, S. Spethmann, K. Stangl, G. Baumann, F. Knebel – (Berlin, Germany)  
EuroEcho-Imaging 2014, Wien, Poster Präsentation
- **Preliminary results from the C-Pulse® System European Multicenter Study**  
A. Schulz, T. Krabatsch, M. Reinartz, E. Potapov, M. Seidel, L. Theres, L. Bruch, J. D. Schmitto, R. Hetzer, H. Hotz  
34th Annual Meeting of the International Society for Heart and Lung Transplantation (2014), San Diego.  
J Heart Lung Transplant 2014;33(Supplement):S205.
- **Preliminary results from the C-Pulse® System European Multicenter Study**  
A. Schulz, T. Krabatsch, M. Reinartz, E. Potapov, M. Seidel, L. Theres, L. Bruch, J. D. Schmitto, R. Hetzer, H. Hotz  
80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., Mannheim, 2014  
Clin Res Cardiol 2014;103(Suppl 1):V1280
- **Clinical validation of 3D speckle tracking echocardiography: comparison to 2D speckle tracking echocardiography in a broad spectrum of left ventricular function.**  
A. Brecht, L. Theres, S. Spethmann, H. Dreger, G. Baumann, F. Knebel (Berlin, DE)  
EuroEcho-Imaging 2013, Istanbul, P1225

## **10 Lebenslauf**

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

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

## 11 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Karl Stangl für die Möglichkeit an der Klinik für Kardiologie und Angiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte meine Promotion durchführen zu dürfen.

Besonders Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Fabian Knebel. Zum einen für die Bereitstellung dieses interessanten Themas, zum anderen für die sehr hilfreiche Begleitung bei der Erstellung der Doktorarbeit. Vielen Dank lieber Fabian für deine stets motivierende, fördernde und inspirierende Art und die Zeit, die du in mich und meine Dissertation investiert hast.

Zudem möchte ich Herrn Dr. med. Bernd Hewing ganz besonders danken für seine hilfreiche Unterstützung bei der Datenerhebung und -auswertung. Vielen Dank lieber Bernd, dass du bei Fragen auch stets ein toller Ansprechpartner für mich warst und meine Arbeit durchgehend gefördert und unterstützt hast.

Ich danke meinen Freunden für all die moralische Unterstützung und stetige Motivation, die ihr mir entgegenbringt. Ich danke euch, dass ihr Teil meines Lebens seid. Ihr seid die Besten.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und meinem Freund, die mir immer alles ermöglicht haben und mich auf jedem Schritt meines Weges tatkräftig unterstützen. Ich bin euch unendlich dankbar für den Rückhalt, den ihr mir gebt.