

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

DISSERTATION

Analyse des rechten Herzens bei Patienten mit fortgeschrittener
Leberzirrhose vor Lebertransplantation mittels
Speckle-Tracking-Echokardiographie

Right heart analysis in patients with advanced liver cirrhosis prior to
liver transplantation using speckle tracking echocardiography

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Braun, M.Sc.

Datum der Promotion: 05.03.2021

Vorwort

Die Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Journal of Clinical Medicine (JCM) publiziert:

Zhang, K.; **Braun, A.**; von Koeckritz, F.; Schmuck, R.B.; Teegen, E.M.; Cuspidi, C.; Heinzl, F.; Pieske, B.; Tadic, M. Right Heart Remodeling in Patients with End-Stage Alcoholic Liver Cirrhosis: Speckle Tracking Point of View. J Clin Med. 2019;8(9):1285. 31443575.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung	5
1.1 Problemstellung und Motivation	5
1.2 Theoretischer Hintergrund	6
1.2.1 Herzaufbau	7
1.2.2 Kardiales Remodeling	9
1.2.3 Leberzirrhose	11
1.2.4 Zirrhotische Kardiomyopathie.....	11
1.2.5 Diagnostik der zirrhotischen Kardiomyopathie	12
1.3 Zielsetzung	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Studiendesign und Ethik	14
2.2 Patientenauswahl	14
2.2.1 Zirrhosegruppe	14
2.2.2 Kontrollgruppe.....	15
2.3 Primärdatengewinnung	20
2.3.1 SAP-Variablen	20
2.3.2 EchoPAC-Variablen.....	20
2.4 Speckle-Tracking-Echokardiographie mit EchoPAC	22
2.4.1 Technologie – Speckle-Tracking und Strain-Analyse.....	23
2.4.2 EchoPAC Software Only	26
2.5 Statistische Methoden	30
2.6 Methodische Unterschiede zur Publikation	32

3	Ergebnisse	34
3.1	Statistische Analyse der erhobenen Daten	34
3.1.1	Demografische und klinische Informationen.....	34
3.1.2	Rechter Ventrikel	36
3.1.3	Rechtes Atrium	37
3.1.4	Linker Ventrikel.....	39
3.1.5	Überlebenszeitanalyse	41
3.2	Ergebnisse im Vergleich zur Publikation.....	44
4	Diskussion.....	47
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	47
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	48
4.2.1	Demografie und BMI – Störvariablen.....	48
4.2.2	Klinische Variablen	50
4.2.3	Rechter Ventrikel	51
4.2.4	Rechtes Atrium	55
4.3	Limitation und Ausblick	58
4.4	Schlussfolgerung und klinische Bedeutung	59
5	Literaturverzeichnis	61
6	Eidesstattliche Versicherung.....	78
7	Anteilerklärung an Publikation im Top-Journal	79
8	Lebenslauf.....	80
9	Publikationsliste	83
10	Danksagung	84

Abkürzungsverzeichnis

1D	1-Dimension
2D	2-Dimension
AKM	Äthyltoxischer Kardiomyopathie
ALT	Alanine Aminotransferase
ALZ	Äthyltoxischer Leberzirrhose
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartate Aminotransferase
BInDSG	Berliner Datenschutzgesetz
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area (Körperfläche)
CVK	Campus Virchow-Klinikum
DGVS	Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
FAC	Fractional Area Change
GE	General Electric
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLS	Global Longitudinal Strain
GNV	Grafisch Normalverteilt
HFpEF	Linksherzinsuffizienz mit gegebener Ejektionsfraktion
HFrEF	Linksherzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HPS	Hepatopulmonales Syndrom
HR	Hazard Ratio
HRS	Hepatorenalen-Syndrom
INR	International Normalized Ratio
IVC	Durchmesser der Vena Cava inferior
KCT	Kardiale Computertomographie
KI	Konfidenzintervall
KMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
LA	Linkes Atrium
LKG	Landeskrankenhausgesetz
LMS	Longitudinal multilayer Strain
LTX	Lebertransplantation
LV	Linker Ventrikel
LV EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

M	Mittelwert
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
Mi-Rang	Mittlerer-Rang
n	Anzahl
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
PAH	pulmonaler arterieller Hypertonie
PAPs	Pulmonalarteriendruck während der Systole
POH	Portale Hypertonie
PPHT	Portopulmonale Hypertension
RA	Rechtes Atrium
RA ActEF	Auswurfraction P-Welle bis Systole des rechten Atriums
RA	Rechtes Atrium
RA PassEF	Auswurfraction Diastole bis P-Welle des rechten Atriums
RA SSR	Rechtes Atrium systolic strain rate
RA TotEF	Auswurfraction des rechten Atriums
RAA	Maximale Fläche des Atriums
RA EDSR	Rechtes Atrium early diastolic strain rate
RA LDSR	Rechtes Atrium late diastolic strain rate
Rang-Sum	Rangsumme
RAVI _{max}	Maximales Volumen des Atriums pro Körperfläche
RAVI _{min}	Minimales Volumen des Atriums pro Körperfläche
RAVI _{pre-a}	Atriales Volumen vor Kontraktion pro Körperfläche
RV	Rechter Ventrikel
RV EDA	Rechtsventrikuläre Enddiastolische Fläche
RV ESA	Rechtsventrikuläre Endsystolische Fläche
RV FWLS	RV free wall longitudinal strain
RV GLS	RV global longitudinal strain
RVFW	Freie Wand des rechten Ventrikels
S	Standardabweichung
S _t	Systolische Fluss-Geschwindigkeit der rechten freien Wand des RV
TAPSE	Verschiebung des Trikuspidalklappenannulus während der Systole
TAVI	Kathetergestützem perkutanem Aortenklappenersatz
TIPS	Transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt
TTE	Transthorakale Echokardiographie
ZKM	Zirrhose Kardiomyopathie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Datensatz mit ausgeschlossenen Suchstrings	15
Tabelle 2: Neues Format für Datum	16
Tabelle 3: Attribute PatNr und Diagnose VERKETTET	16
Tabelle 4: Verknüpfung Tabelle mittels SVERWEIS	18
Tabelle 5: EchoPAC Variablen mit Bezeichnung und Beschreibung.....	21
Tabelle 6: Prüfkriterien zwecks Normalverteilung nach Gruppen	31
Tabelle 7: Untersuchung von demografischen und klinischen Variablen	35
Tabelle 8: Untersuchung des rechten Ventrikels – etablierte Variablen und Strain	37
Tabelle 9: Untersuchung des rechten Atriums – etablierte Variablen.....	38
Tabelle 10: Untersuchung des rechten Atriums – Strain und Strain Rate	38
Tabelle 11: Spearman-Korrelationsanalyse – rechtes Herz.....	39
Tabelle 12: Linker Ventrikel – Ejektionsfraktion und Mass Index.....	40
Tabelle 13: Spearman-Korrelationsanalyse – rechtes Herz linker Ventrikel.....	40
Tabelle 14: Vergleich der Ergebnisse zur Publikation	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des Herzens von anterior	7
Abbildung 2: Excel-VBA-Datensuche-Datenextraktion	19
Abbildung 3: 1- und 2-Dimensionale Dehnung	23
Abbildung 4: Exemplarischer Ventrikel mit 3-Achsen für Echokardiographie.....	25
Abbildung 5: Myokardsprenkel mit Positionsverschiebung	26
Abbildung 6: Strain und Strain Rate des rechten Herzens.....	27
Abbildung 7: Ermittlung des Strains des rechten Ventrikels	28
Abbildung 8: Ermittlung der Strain Rates des rechten Atriums	29
Abbildung 9: Altersverteilung nach Gruppe	36
Abbildung 10: Streudiagramm – LV Ejektionsfraktion und RA reservoir strain	41
Abbildung 11: Streudiagramm – LV Ejektionsfraktion und RA conduit strain.....	41
Abbildung 12: Kaplan-Meier – RA conduit strain nach Lebertransplantation	42
Abbildung 13: Verteilung des RA conduit strains	43
Abbildung 14: Kaplan-Meier – MELD-Score nach Lebertransplantation	44

Zusammenfassung

Hintergrund

Im Jahr 2015 sind in Deutschland 15.190 Menschen an einer Leberzirrhose verstorben, davon 7.936 an einer äthyltoxischen Leberzirrhose. Die Mortalität bei Leberzirrhose kann kardialer Ursache sein, da die Leberzirrhose eine zirrhotische Kardiomyopathie (ZKM) verursachen kann. Patienten mit Leberzirrhose im Endstadium und erforderlicher Lebertransplantation (LTX) haben bei Vorliegen einer ZKM ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen. Aufgrund des eindeutigen Zusammenhangs zwischen ZKM und Morbidität sowie Mortalität ist es von bedeutender Wichtigkeit diagnostische Verfahren im klinischen Alltag einzuführen, die eine frühzeitige Erkennung der ZKM ermöglichen.

Die Speckle-Tracking-Analyse des rechten Ventrikels (RV) sowie des rechten Atriums (RA) in der transthorakalen Echokardiographie ist eine neue, schnelle und kostengünstige Methode, um das Remodeling des rechten Herzens zu erfassen. Die neuesten Studien halten fest, dass der RV global longitudinal strain (RV GLS) als objektiver Index zur Bewertung der systolischen RV-Funktion und damit verbundener Prognose verwendet werden kann.

Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es, die Rechtsherz-Funktion bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose im Endstadium mittels Speckle-Tracking-Analyse zu untersuchen.

Methoden

In dieser retrospektiven Querschnittsstudie wurden insgesamt 67 Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose (MELD-Score = $13,5 \pm 8,9$), die für eine LTX vorgesehen waren, mit 36 Kontrollen nach Geschlecht und Alter gematcht und mittels t-Test sowie Mann-Whitney-U-Test ($\alpha = 0,05$) untersucht. Ebenfalls wurden die erhobenen Variablen mittels Spearman-Korrelation analysiert. Bei der Bewertung der Überlebenszeit wurde das Kaplan-Meier-Verfahren sowie die Cox-Analyse angewandt.

Ergebnisse

Es wurde gefunden, dass der RV GLS und RV free wall longitudinal strain bei Patienten mit Leberzirrhose reduziert ist ($p = 0,001$), obwohl etablierte Parameter wie Fractional Area Change des RV oder Ejektionsfraktion des linken Ventrikels normwertig waren. Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass der reservoir strain sowie die strain rates

des RA signifikant unterschiedlich sind ($p < 0,026$). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Transaminasen, die Alkalische Phosphatase und das Bilirubin mit dem Strain signifikant korrelieren. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass der conduit strain des RA für die 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit nach LTX ein sensitiverer Prädiktor (Hazard Ratio = 2,8; 95 %-KI: 1,08 – 7,29; $p = 0,034$) als der MELD-Score ist. Damit zeigt die Speckle-Tracking-Analyse des RV und RA bei Patienten im Endstadium Leberzirrhose kardiale Dysfunktionen an.

Schlussfolgerung

Im Rahmen einer LTX kann die Speckle-Tracking-Analyse zusätzliche Informationen in Hinblick auf Outcome und Therapiemanagement liefern. Die Integration der Speckle-Tracking-Analyse des rechten Herzens ist zumindest bei spezifischen Fragstellungen im klinischen Alltag in Erwägung zu ziehen.

Abstract

Background

In 2015, 15.190 people died of liver cirrhosis in Germany, of which 7.936 died of alcohol-toxic liver cirrhosis. Mortality in liver cirrhosis may be due to a cardiac cause because liver cirrhosis may lead to cirrhotic cardiomyopathy (ZKM). Patients with end-stage cirrhosis and required liver transplantation (LTX) have a higher risk of cardiovascular complications in the presence of ZKM. Due to the clear link between ZKM and morbidity and mortality, it is important to introduce diagnostic procedures in everyday clinical practice that enable early detection of ZKM.

Speckle tracking analysis of the right ventricle (RV) and the right atrium (RA) in transthoracic echocardiography is a new, fast, and cost-effective way to detect remodeling of the right heart. Recent studies indicate that RV global longitudinal strain (RV GLS) can be used as an objective index to evaluate systolic RV function and associated prognosis.

Aim

The aim of this study is to investigate the right heart function in patients with end stage alcohol-toxic cirrhosis using speckle tracking analysis.

Methods

In this retrospective cross-sectional study, a total of 67 patients with alcohol-toxic liver cirrhosis (MELD score = $13,5 \pm 8,9$) who were scheduled for LTX were matched with 36 controls by sex and age and tested by t-test and Mann-Whitney-U-test ($\alpha = 0,05$). Also, the collected variables were analyzed by Spearman correlation. In the evaluation of the survival time the Kaplan-Meier method as well as the Cox analysis was used.

Results

RV GLS and RV free wall longitudinal strain were found to be reduced in patients with cirrhosis ($p = 0,001$), although established parameters such as fractional area change of the RV or ejection fraction of the left ventricle were normal. It could also be shown that the reservoir strain and the RA strain rates are significantly different ($p < 0,026$). It has been shown that transaminases, alkaline phosphatase and bilirubin correlate significantly with the strain. In addition, the conduit strain of RA was found to be a more sensitive predictor for the 12-month survival probability following LTX (hazard ratio = 2,8: 95 % CI: 1,08 – 7,29; $p = 0,034$) than the MELD score is. Thus, the speckle tracking analysis of RV and RA in patients with end-stage liver cirrhosis indicates cardiac dysfunction.

Conclusion

As part of the LTX evaluation, speckle tracking analysis can provide additional information regarding outcome and therapy management. The integration of the right-heart speckle tracking analysis into clinical routine should be considered, at least for specific questions.

1 Einleitung

In diesem Kapitel wird in Abschnitt 1.1 zunächst auf die Problemstellung und Motivation dieser Arbeit eingegangen. In Abschnitt 1.2 werden allgemeine Informationen zur Leberzirrhose und dem kardialen Remodeling vorgestellt. Abschließend wird im letzten Abschnitt die Zielsetzung herausgearbeitet.

1.1 Problemstellung und Motivation

Die Leberzirrhose jeden Alters hat weltweit zu über 1 Million Todesfällen im Jahr 2010 geführt [1-3]. 2015 sind in Deutschland 15.190 Menschen an einer Leberzirrhose verstorben, davon beispielsweise 7.936 an einer äthyltoxischen Leberzirrhose (ALZ) [4], dies sind fast 4-mal so viele Todesfälle wie durch Tod im Verkehr [5]. Aufgrund der Leberzirrhose verschiedener Ätiologie versterben Patienten mit kardialen Ursachen prozentual wie folgt: ALZ zu 20 %, kryptogener Leberzirrhose zu 24 % und bei nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH) zu 37 % [6]. Dies ist ein 1,4- bis 3,3-fach erhöhtes Risiko dieser Ätiologie-Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe [6]. Die Todesfälle bei Leberzirrhose können somit kardialer Ursache sein, da die Leberzirrhose eine zirrhotische Kardiomyopathie (ZKM) zur Folge haben kann, die eine Herzfunktionsstörung hervorruft [7]. Die Herzfunktionsstörungen werden, unabhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose, aufgrund schwerer hämodynamischer Veränderungen verursacht [8]. Dies kann mit portaler Hypertonie (POH) assoziiert sein, welche primär das rechte Herz betrifft [9-11]. Daraufhin entwickeln sich umbauende Mechanismen, die zum Remodeling führen können, um die Homöostase aufrechtzuerhalten [8]. Dadurch erkrankt das Herz zusätzlich an ZKM. Die Erkennung der ZKM ist bedeutend geworden, um die Letalität der Patienten zu reduzieren [12,13].

Bei Patienten mit Leberzirrhose im Endstadium und erforderlicher Lebertransplantation (LTX) oder aufgrund des Einsetzens eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) können Patienten mit ZKM aufgrund des chirurgischen Eingriffs an Herzversagen versterben [8,14]. Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass die ZKM ein Faktor oder ein Auslöser des Hepatorenalen-Syndroms (HRS) sein kann [8]. Weiterhin wird für ein optimales Narkosemanagement eine genaue kardiovaskuläre Beurteilung mit dem Verständnis einer ZKM geraten [14]. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen ZKM und Komplikationen bei invasiven Eingriffen ist es von bedeutender Wichtigkeit diagnostische Verfahren im klinischen Alltag einzuführen, die aufgrund der

Erkennung der ZKM beziehungsweise des kardialen Remodelings eine spezifische Behandlung ermöglichen. Bislang werden keine standardisierten Parameter zur Beurteilung einer ZKM vor chirurgischen Eingriffen oder dem Narkosemanagement erhoben.

Die Belastung des rechten Ventrikels (RV) ist ein Parameter, der für Informationen hinsichtlich der Funktion und Mechanik von kardiovaskulären Erkrankungen mittels kardialer Magnetresonanztomographie (KMR) und kardialer Computertomographie (KCT) herangezogen wird [15]. Allerdings stellen die Verfügbarkeit und die Kosten dieser Technologien eine wesentliche Einschränkung im klinischen Alltag dar [15,16]. Die etablierte transthorakale Echokardiographie (TTE) kann in der Regel nicht die erforderlichen Informationen über das RV-Remodeling liefern [15]. Die neue Technologie Speckle-Tracking, die mit TTE-Aufnahmen verwendet werden kann, ermöglicht das RV-Remodeling schnell und kostengünstig mittels global longitudinal strain (GLS)-Analyse zu erkennen [15,16]. Tadic et al. sowie Pedrinelli et al. haben beispielsweise gezeigt, dass bei Patienten mit unbehandeltem Bluthochdruck ein RV-Remodeling stattfindet und infolgedessen der RV GLS reduziert ist [15,17]. Die neuesten Studien halten fest, dass der RV GLS mittlerweile als objektiver Index zur Bewertung der systolischen RV-Funktion und damit verbundener Prognose verwendet werden kann [18]. Beispielsweise ist der reduzierte GLS des RV ein unabhängiger Prädiktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit mittelschwerer Herzinsuffizienz [13, 33]. Aufgrund der Erkenntnisse dieser Studien wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob mithilfe von Speckle-Tracking ebenfalls ein Rechtsherz-Remodeling bei Patienten mit Leberzirrhose festgestellt werden kann. Das Speckle-Tracking soll es vor dem Hintergrund der Leberzirrhose ermöglichen, die ZKM auf Basis des Rechtsherz-Remodelings zu erkennen. Mit dieser Arbeit soll ein Beitrag zur Diagnostik von ZKM zwecks Reduktion der Letalität gestiftet werden [8].

1.2 Theoretischer Hintergrund

In Abschnitt 1.2.1 wird zunächst auf den Herzaufbau und in Abschnitt 1.2.2 auf das kardiale Remodeling eingegangen. Dadurch werden die Zusammenhänge zwischen dem Herzaufbau und Remodeling zur Einleitung in den theoretischen Hintergrund dieser Arbeit hergestellt. Im Anschluss werden die Leberzirrhose (Abschnitt 1.2.3) mit der ZKM (Abschnitt 1.2.4) in Verbindung gebracht. Abschließend wird in Abschnitt 1.2.5 erläutert, inwiefern die ZKM diagnostiziert wird.

1.2.1 Herzaufbau

Das Herz weist den Aufbau eines muskulären Hohlorgans auf und stellt den „Motor“ des menschlichen Körpers dar [19]. Das Herz wird durch die Herzscheidewand getrennt und lässt sich in das linke sowie rechte Herz unterteilen [19]. Das rechte Herz hat die Aufgabe das Blut über den Herz-Lungen-Kreislauf zu pumpen (kleiner Kreislauf) [19]. Das linke Herz übernimmt dagegen den Körper-Kreislauf (großer Kreislauf) [19]. Im Wesentlichen ist die Funktion des Herzens dadurch gekennzeichnet, dass das RA sauerstoffarmes Blut, beispielsweise über die Vena cava inferior, erhält und es anschließend durch die Triskuspidalklappe in das RV befördert [19,20]. Vom RV wird das sauerstoffarme Blut in die Lunge geleitet und mit Sauerstoff angereichert, wonach wiederum das sauerstoffreiche Blut in den linken Vorhof (LA) gepumpt wird [19,20]. Von dort wird es durch die Bikuspidalklappe in den linken Ventrikel (LV) befördert [19]. Abschließend wird das sauerstoffreiche Blut durch die Aortenklappe in den großen Körperkreislauf gepumpt [19]. Nach Nutzung des sauerstoffreichen Blutes durch den Körper wird das sauerstoffarme Blut über die Venen erneut in das RA geleitet, woraufhin der beschriebene Zyklus von vorn beginnt [19].

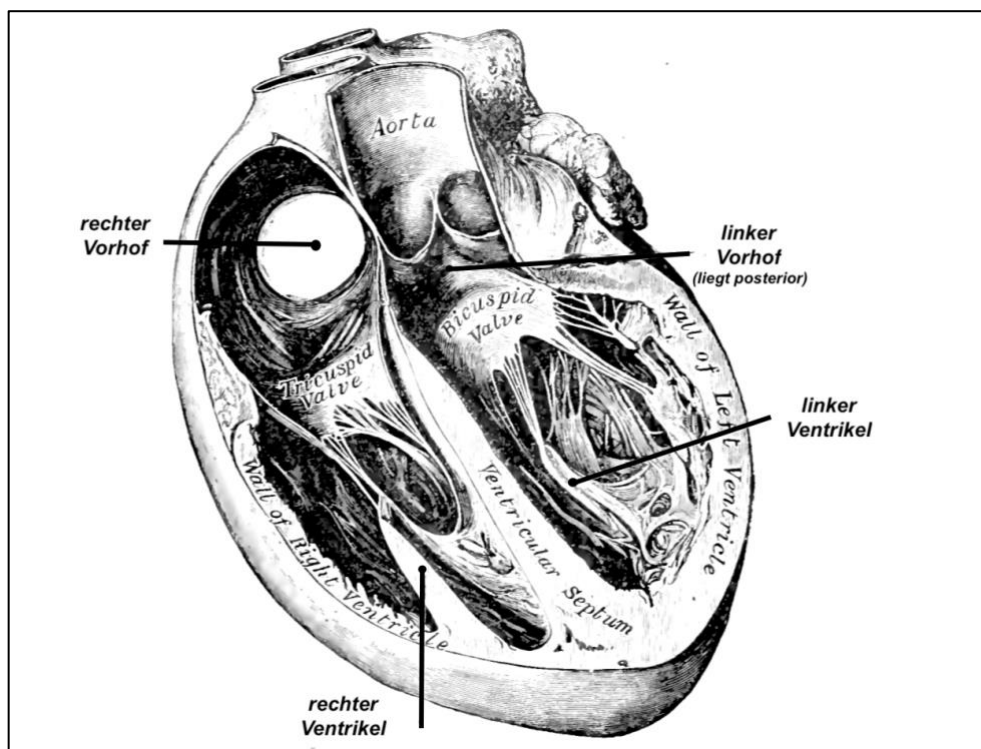


Abbildung 1: Aufbau des Herzens von anterior

Quelle: Abbildung aus Gray übernommen und modifiziert [21].

[Tricuspid Valve – Triskupidalklappe; Bicuspid Valve – Bikuspidalklappe; Ventricular Septum – Herzscheidewand; Wall of Right Ventricle – Wand des rechten Ventrikels; Wall of Left Ventricle – Wand des linken Ventrikels; Aorta – Aorta mit Aortenklappe; rechter Vorhof (RA) mit Zugang der Vena Cava inferior – befindet sich über der Triskupidalklappe; linker Vorhof (LA) – befindet sich über der Bikuspidalklappe und hinter der Aorta; rechter Ventrikel (RV) – befindet sich unter der Trikuspidalklappe; linker Ventrikel (LV) – befindet sich unter der Bikuspidalklappe]

Funktion linker Ventrikel

Der LV ist die muskelstärkste sowie größte Kammer des Herzens [22]. Dieser ist hinsichtlich seiner Morphologie als kegelförmiger Hohlmuskel mit halbkugeliger apikaler Kappe aufzufassen [22]. Durch die Bikuspidalklappe fließt das Blut zunächst in den Einflusstrakt und anschließend in den Apex, wo das Blut durch eine Umlenkung um 180 Grad in Richtung Ausflusstrakt umgelenkt wird [22]. Dieser Vorgang wird in die Funktionen „Pumpen“ (Systole) und „Füllung“ (Diastole) unterschieden. Die Systole wird als Wandverdickung sowie Endokardeinwärtsbewegung aufgefasst [22]. Dabei beträgt das enddiastolische Volumen circa 100 ml, von denen 60 % mit jedem Herzschlag (Systole) ausgeworfen und durch die Diastole wieder aufgefüllt werden [22]. Der Auswurf wird ebenfalls als Ejektionsfraktion (LV EF) bezeichnet [22]. Die Ejektionsfraktion stellt einen wichtigen globalen Funktionsparameter dar [22]. Dieser lässt sich durch die Differenz aus der Diastole (Endvolumen) und Systole (Endvolumen) geteilt durch Diastole (Endvolumen) berechnen [22]. Dieser Funktionsparameter hat sich in der klinischen Praxis durchgesetzt, doch ein direkter Schluss auf die Kontraktilität des Myokards ist nicht möglich, da dieser empfindlich auf Änderungen der Vorlast (Endvolumen Diastole) sowie Nachlast (systemischer Blutdruck) reagiert [22]. Dennoch unterteilt man die Ejektionsfraktion hinsichtlich der Funktion in „normal“ (> 55 %) sowie „leicht“ (45-55 %), „mittelgradig“ (30-45 %) oder „schwer“ (<30 %) geschädigt [22]. Die diastolische Füllungsphase beziehungsweise die Druck-Volumen-Beziehung des LV wird im Rahmen der TTE anhand der LV-Größe, transbiskupidalem und pulmonalvenösen Einstromprofil sowie durch die frühdiastolische Gewebegeschwindigkeit bestimmt [22].

Funktion linkes Atrium

Das LA ist eine dünnförmige und eiförmige Kammer, die am weitesten posterior aller Herzstrukturen liegt [22]. Die 4 Lungenvenen leiten das Blut in das LA [22]. Die Funktionen des LA können in Reservoirfunktion, Conduittfunktion und Contractilefunktion

unterteilt werden [22]. Die Reservoirfunktion stellt das systolische Speichern von Blut für die Füllung des Ventrikels in der Diastole dar [22]. Die Conduitfunktion übernimmt die Aufgabe der Überleitung des Blutes aus den Lungenvenen durch den Vorhof in den LV [22]. Die Contractilefunktion stellt die spätdiastolische Vorhofkontraktion dar [22]. Die Kontraktion sowie Relaxation zwischen LA und LV sind phasenverschoben, damit die Bedingungen für optimale Befüllung und Entleerung gegeben sind [22].

Funktion rechter Ventrikel

Der RV stellt eine dreieckige „Muschel“ dar, die dem LV aufsitzt [22]. Die Muskelmasse und das Hohlvolumen sind kleiner als beim LV, doch das Schlagvolumen ist gleich [22]. Im Vergleich zum LV hat der RV eine bei weitem geometrisch komplexere Gestalt [22]. Dies führt dazu, dass die TTE-Schnittbilder weniger an RV orientiert werden [22]. Beispielsweise existiert keine allgemein anerkannte Berechnung der Ejektionsfraktion oder des Volumens [22]. Die Kontraktilität des RV lässt sich aufgrund der komplexen anatomischen Struktur schwierig beurteilen [23]. Darüber hinaus wird festgehalten, dass Messwerte des LV im Rahmen des TTE generell zuverlässiger sind [22]. Dennoch werden das Septum zwischen LV und RV sowie die freie Wand des RV (Free Wall) zu TTE-Messungen herangezogen [22].

Funktion rechtes Atrium

Die Funktionen des RA können, wie beim LA, in die Reservoirfunktion (Systole), Conduitfunktion (Frühdiaastole) und Contractilefunktion (Spätdiaastole) unterteilt werden [22]. Das venöse Blut strömt während der Diastole und Systole ein – das größte Volumen wird zum Zeitpunkt der Endsystole erreicht [22]. Mit Start der Diastole wird die Trikuspidalklappe geöffnet und das RA entleert sich in zwei Wellen, die als frühe E-Welle und späte A-Welle bezeichnet werden [22].

1.2.2 Kardiales Remodeling

Das kardiale Remodeling ist dadurch definiert, dass molekulare, zelluläre und interstitielle Veränderungen zur Herz-Umformung führen [24]. Dies kann sich beispielsweise durch Entzündungsreaktionen sowie physiologische Veränderungen äußern [25]. Das kardiale Remodeling manifestiert sich durch Veränderung der Größe, Masse, Geometrie und Funktion [24]. Dies kann schließlich zu ventrikulärer Dysfunktion, Arrhythmien und

Herzinsuffizienz führen [24,26]. Vor dem Hintergrund von Patienten mit Leberzirrhose und ZKM liegen hinsichtlich des Remodelings physiologische Veränderungen vor [7,8,12]. Deshalb kann das Remodeling aus pathologischer Perspektive direkt in Verbindung mit der ZKM gebracht werden.

Die RV-Dysfunktion ist bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz mit gegebener Ejektionsfraktion (HFpEF) und insbesondere bei Linksherzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), gemessen mittels TTE, prävalent [27]. Damit kann die RV-Dysfunktion mit der LV-Dysfunktion assoziiert sein, aber nicht zwingend alleinig aufgrund eingeschränkter Ejektionsfraktion des LV oder pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) [27]. Vielmehr können Erkrankungen, wie die Leberzirrhose, das rechte Herz isoliert betreffen und eine Rechtsherzinsuffizienz verursachen [9,10]. Das rechte Herz ist aufgrund der POH vom kardialen Remodeling betroffen [9,11]. Die POH ist dadurch definiert, dass der portale Venendruck aufgrund einer Leberzirrhose im Endstadium erhöht ist [9,10]. Hierbei kommt es zu einem Rückstau von venösem Blut vor der Leber, was wiederum zur Bildung von Kollateralkreisläufen führt [28]. Dadurch gelangen verstärkt toxische Stoffe im Blut, die nicht von der Leber abgebaut werden, über die Vena Cava inferior zum rechten Herzen [28]. Die inflammatorischen Effekte der toxischen Stoffe manifestieren das kardiale Remodeling [9,10,25]. Darüber hinaus führt beispielsweise Stickstoffmonoxid als toxischer Stoff zur pulmonalen Vasodilatation, was das Hepatopulmonale Syndrom (HPS) induziert [29]. Das HPS verursacht eine arterielle Hypoxämie [30]. Demgegenüber kann die POH eine Portopulmonale Hypertension (PPHT) verursachen [31]. Die PPHT ist als PAH zu verstehen, die durch POH bei fortgeschrittener Leberzirrhose entstehen kann [32,33]. Das HPS sowie die PPHT resultieren somit aus einer mangelnden hepatischen Clearance der vasoaktiven Substanzen, die toxisch wirken [31]. Die toxischen Stoffe und/oder der erhöhte Lungendruck bei PPHT verursachen somit primär ein Rechtsherz-Remodeling [31]. Das Remodeling der äußeren freien Wand des rechten Ventrikels (RVFW) ist somit eine Reaktion auf die Drucküberlastung oder inflammatorische Effekte – dabei ist diese Variable unabhängig vom linken Herzen zu betrachten [34]. Wenn das Remodeling des RVFW das RV-Hubvolumen nicht aufrechterhalten kann, kommt es aufgrund weiterer fehlender Kompensationsmechanismen zu einem RV-Ausfall [34]. Die RV-Dysfunktion stellt die Haupttodesursache bei PAH dar [35].

Infolgedessen kann das rechte Herz unabhängig vom linken Herzen vom kardialen Remodeling betroffen sein. Dabei weist die Speckle-Tracking-Analyse unabhängig von

HFpEF und HFrEF auf einen reduzierten Strain hin [36,37]. Damit lässt sich auf eine RV-Betroffenheit schließen, obwohl die TTE-Ejektionsfraktion des LV normwertig ist. Infolgedessen kann mittels Speckle-Tracking-Analyse der RV isoliert analysiert werden, da das rechte Herz vom kardialen Remodeling betroffen sein kann. Darüber hinaus zeigen Ergebnisse, dass der RV-Strain ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben von Patienten mit mittelschwerer Herzinsuffizienz ist [18,38].

1.2.3 Leberzirrhose

Die Leber übernimmt die zentrale Funktion des Stoffwechsels und der Entgiftung im menschlichen Körper [19]. Aufgrund verschiedener Ätiologie, wie dem Alkoholabusus, besteht die Möglichkeit an Leberzirrhose zu erkranken [39]. Eine Leberzirrhose ist dadurch gekennzeichnet, dass es durch einen Parenchyumbau mit fibröser Septenbildung zur Knotenbildung kommt [40,41]. Darüber hinaus ist eine abnormale Zellaktivierung, eine Infiltration von Entzündungszellen und Umformung des Gefäßbettes nachweisbar [40]. Aufgrund zunehmender struktureller Veränderung, die beispielsweise durch Ausschüttung vasokonstriktiver Hormone begleitet wird, entsteht ein portaler Hypertonus durch den Blutrückstau im Pfortaderstromgebiet [40-42]. Dies hat den Funktionsverlust der Leber zur Folge [40,41]. Typische Komplikationen der dekompensierten Leberzirrhose sind Aszites, Leberkarzinom und gastrointestinale Blutungen sowie die hepatische Enzephalopathie [42]. Bevor es zu diesen Komplikationen kommt, kann die Leberzirrhose einfach und kostengünstig mittels Anamnese, Transaminasenbestimmung und mit einer Sonographie festgestellt werden [43]. In Abhängigkeit des Fortschritts der Leberzirrhose und Symptome wird eine Ursachenvermeidung sowie medikamentöse Therapie angestrebt [42]. Neben medikamentöser Therapie muss die LTX in Abhängigkeit des Schweregrads der Leberzirrhose erwogen werden [40]. Allerdings ist diese Möglichkeit aufgrund des Mangels an Spenderorganen begrenzt [42].

1.2.4 Zirrhatische Kardiomyopathie

Unabhängig von der Ätiologie lässt sich die Kardiomyopathie primär in hypertrophe (obstruktive), dilatative, restriktive und arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie unterscheiden [44]. Darüber hinaus in sekundäre Kardiomyopathien,

die die primären Kategorien imitieren [44]. Die Kardiomyopathie führt zum kardialen Remodeling (siehe Abschnitt 1.2.2).

Die Leberzirrhose kann zur ZKM führen [12,45]. Die ZKM ist dadurch gekennzeichnet, dass es zu einer fortschreitenden Verschlechterung der inotropen und chronotropen Herzfunktion mit Herzhypertrophie führt, die sich durch ein vermindertes Herzzeitvolumen äußert [45]. Darüber hinaus stellen andere Befunde der ZKM eine beeinträchtigte kontraktile Reaktion auf Stressstimuli sowie elektrophysiologische Dysfunktionen mit einem verlängerten QT-Intervall dar [45]. Aus pathologischer Perspektive kann festgehalten werden, dass eine Beeinträchtigung des β -Adrenozeptoren-Signals, Ionenkanaldefekte, eine abnormale Lipidzusammensetzung sowie eine Überaktivität von kardiodepressiven Faktoren vorliegen [45]. Weiterhin ist zu beobachten, dass die ZKM mit dem Grad des Leberversagens korreliert [45].

Bei Patienten mit Leberzirrhose und POH treten kardiovaskuläre sowie hämodynamische Veränderungen auf, die vorwiegend das rechte Herz betreffen [9]. Aufgrund der damit einhergehenden pathologischen Veränderungen führt dies zur ZKM, die mit dem kardialen Remodeling auftritt. Infolgedessen kann die ZKM die systolische und diastolische Funktion des Herzens beeinträchtigen [9].

1.2.5 Diagnostik der zirrhotischen Kardiomyopathie

In Artikeln wird nicht auf eine spezifische Therapie des Herzens aufgrund einer ZKM eingegangen [42,43,46,47]. Bei der aktualisierten S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) von 2019 mit dem Titel „Komplikationen der Leberzirrhose“ werden beispielsweise Empfehlungen für chirurgische Eingriffe bei einer verringerten Ejektionsfraktion des Herzens abgegeben, allerdings beschäftigen sich die Autoren nicht mit der spezifischen Erkennung und Behandlung der ZKM [48]. Somit wird festgestellt, dass die ZKM nicht spezifisch behandelt wird und ein spezifischer Diagnostiktest fehlt – allerdings kann eine LTX die Herzfunktion normalisieren [45].

Im Klinikleitfaden für Kardiologie werden die in Abschnitt 1.2.4 genannten Kardiomyopathie-Kategorien erläutert, doch auf die Diagnostik der ZKM wird nicht spezifisch eingegangen [44]. Nach [45] und [24] äußert sich die ZKM vor allem durch die Hypertrophie und Dilatation beziehungsweise durch physiologische Veränderungen, die mit dem Remodeling verbunden sind. Darüber hinaus halten die Autoren fest, dass die Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind. Danach ließe sich vor dem

Hintergrund des klinischen Leitfadens [44] die ZKM den Kategorien fließend zuordnen. Im Vordergrund zur Feststellung einer ZKM stehen beispielsweise eine Insuffizienz, verringerte Ejektionsfraktion des LV, erhöhte Ventrikeldrücke oder die Diskrepanz zwischen normaler Ejektionsfraktion bei diastolischer Funktionsstörung. Bei der Echokardiografischen Analyse von Patienten vor LTX werden vor allem LV EF, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Drücke berücksichtigt [49]. Dabei kann aufgrund der POH primär das rechte Herz betroffen sein, was auf die ZKM hinweist (siehe Abschnitt 1.2.4). Die Speckle-Tracking-Analyse mit Strain sowie Strain Rate finden vor LTX keine Berücksichtigung.

1.3 Zielsetzung

1. Ziel: Das erste Ziel der vorliegenden Arbeit ist es das Remodeling des RV und RA (rechtes Herz) bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose im Endstadium mittels Speckle-Tracking-Analyse (Strain sowie Strain Rate) nachzuweisen.

2. Ziel: Ein weiteres Ziel ist es zu prüfen, ob der Strain sowie Strain Rate des RV und RA sich als Prädiktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit von Lebertransplantierten eignet.

3. Ziel: Ebenfalls sollen etablierte Variablen, wie Volumen, Fläche, Druck oder Maße des RV sowie RA, durch Auswertung von TTE-Bildern erhoben werden. Darüber hinaus sollen bei der Analyse demografische sowie klinische Variablen erfasst werden. Deren Berücksichtigung hat das Ziel die neueren Strain sowie Strain Rate Variablen mit den etablierten Variablen zu vergleichen. Weiterhin soll geprüft werden, ob Störvariablen bestehen.

Um die Zielsetzung zu erreichen, werden eine Zirrhosegruppe sowie Kontrollgruppe zur Speckle-Tracking-Analyse herangezogen. Mit Erfüllung der Zielstellung soll ein Beitrag zur Diagnostik und Prognose von Patienten mit Leberzirrhose und ZKM-Remodeling des RV und/oder RA geleistet werden.

2 Material und Methoden

In diesem Kapitel wird zunächst auf das Studiendesign und die Ethik eingegangen. Danach wird das Vorgehen zur Patientenauswahl beschrieben. Ebenfalls werden die angewandten informationstechnischen sowie statistischen Methoden benannt und erläutert. Darüber hinaus werden die jeweiligen Abläufe zur Sammlung der Primärdaten dargelegt. Abschließend werden die methodischen Unterschiede der vorliegenden Arbeit zur Publikation herausgearbeitet.

2.1 Studiendesign und Ethik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Querschnittsstudie. Die Auswertung erfasst nur Daten, die im Rahmen der klinischen leitliniengerechten Patientenbehandlung dokumentiert wurden. Hinsichtlich des Datenschutzes wurden die Bestimmungen von § 25 Datenschutz bei Forschungsvorhaben – Landeskrankenhausgesetz (LKG) und dem Berliner Datenschutzgesetz (BInDSG) eingehalten. Die Daten wurden zur Forschung anonymisiert. Das Forschungsthema dieser Arbeit mit entsprechendem Vorgehen wurde von der Ethikkommission genehmigt (Antragsnummer: EA4/065/19).

2.2 Patientenauswahl

Zur Durchführung dieser retrospektiven Querschnittstudie werden eine Zirrhosegruppe sowie Kontrollgruppe benötigt. Hierzu wird in diesem Abschnitt beschrieben, wie die Patientenauswahl erfolgte.

2.2.1 Zirrhosegruppe

Zur Ermittlung der Zirrhosegruppe wurde ein Export vom Lebertransplantationszentrum der Charité bereitgestellt. Der Export repräsentiert alle Patienten bei denen eine Lebertransplantation im Zeitraum vom 06.01.2011 bis 08.03.2017 durchgeführt und bei denen eine TTE-Leistung von der Klinik der Medizinischen Fakultät Charité mit Schwerpunkt Kardiologie am CVK erbracht wurde. Dies waren insgesamt 477 Einträge, die strukturiert und mithilfe von Excel maschinenlesbar vorlagen. Die 477 Patienten wurden nach den Kriterien „Leberzirrhose vorhanden“ und „TTE-Bilder in Datenbank vorhanden“ sowie „TTE-Bilder mit GE EchoPAC durchgeführt“ manuell ausgewählt.

Hierzu wurde anhand der Patienten-ID geprüft, ob die Bilder unter den genannten Kriterien verfügbar sind. Schließlich wurden 93 Patienten ausgewählt, die sich zur Analyse mittels EchoPAC eignen und dem Institut vorgestellt. Davon wurden wiederum 67 Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose ausgewählt und nach den Kriterien des Ethikantrags anonymisiert. 26 Patienten sind aufgrund fehlender Daten oder verschiedener Ätiologie ausgeschieden. Die 67 Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose wurden schließlich im Rahmen dieser Arbeit analysiert.

2.2.2 Kontrollgruppe

Es wurde ein SAP-Export von der zentralen Datenverwaltung der Charité zur Verfügung gestellt, aus denen die Kontrollgruppe ausgewählt wurde. Der Export repräsentiert alle Patienten mit dem TTE-Leistungsdatum vom 03.01.2013 bis 30.12.2015 der Klinik der Medizinischen Fakultät Charité mit Schwerpunkt Kardiologie am CVK. Bei Durchführung des Exports wurden bereits Einträge ausgeschlossen, die die Begriffe aus Tabelle 1 enthalten.

Tabelle 1: Datensatz mit ausgeschlossenen Suchstrings

Quelle: Eigene Tabelle

ausgeschlossene Suchstrings		
Hypertr	*stenose*	*hochgradig*
mittelgradig	*dilatat*	*morbus*
vitium	*defekt*	*kardiomyopath*
CM		

Trotz der Ausschließung der oben genannten Begriffe, beinhaltete der SAP-Export 3561 Einträge. Darüber hinaus lagen die Daten unstrukturiert vor, da es mehrere Eintragungen je Patienten-ID gab. Weiterhin war der Text hinsichtlich der Diagnose in die zwei Spalten „Freitext“ und „Titel“ aufgeteilt. Eine weitere Problemstellung war, dass die Daten zu jedem Eintrag aufgrund eines unbekanntes Formates nicht lesbar waren. Damit hat sich das Alter nicht berechnen lassen. Das Datum zur Berechnung des Alters zum Zeitpunkt der TTE-Leistung lag beispielsweise in dem Format „20130103“ vor.

Das Ziel war es, aus dem Export eine gesunde Kontrollgruppe auszuwählen. Hierzu müssen alle Patienten ausgeschlossen werden, bei denen eine Diagnose hinsichtlich des Herz- und Kreislaufsystems vorliegt. Aufgrund der oben genannten Problemstellungen des Datensatzes wurde zur effizienten Auswahl der gesunden Patienten (Kontrollgruppe)

der Datensatz mit Excel aufbereitet. Hierzu wurden zunächst die beiden Spalten „Freitext“ und „Titel“ mit der Excel-Formel „=VERKETTEN(J2;" ";K2)“ zusammengefügt. Das Datum musste zur Berechnung der Daten, wie beispielsweise das Alter, wiederhergestellt werden. Hierzu wurden die Daten mit den folgenden Formeln gekürzt:

=RECHTS(A2;LÄNGE(A2)-6)
 =LINKS(C2;LÄNGE(C2)-2)
 =LINKS(A2;LÄNGE(A2)-4)

Anschließend lag das Datum in separaten Spalten wie folgt vor:

Tabelle 2: Neues Format für Datum

Quelle: Eigene Tabelle

Tag	Monat	Jahr
03	01	2013

Schließlich wurde das Datum mittels der folgenden Formel „=VERKETTEN(I2;".";J2;".";K2)“ wiederhergestellt. Anschließend lag das Datum in einer Spalte „03.01.2013“ vor. Nach diesem Schritt liegt ein aufbereiteter Datensatz vor, der mittels Excel maschinenlesbar ist und Diagnosetexte enthält. Die Diagnosetexte liegen noch verstreut über mehrere Zeilen in Abhängigkeit der Patienten-ID vor. Um einen Probanden nach vorliegender Gesundheit überprüfen zu können, müssen alle Diagnosetexte je einer Patienten-ID zusammengefasst werden. Hierzu wurden die Attribute „PatNr“ und „Diagnose VERKETTET“ in zwei Zeilen zusammengefasst, wie im Folgenden dargestellt:

Tabelle 3: Attribute PatNr und Diagnose VERKETTET

Quelle: Eigene Tabelle

PatNr	Diagnose VERKETTET
x	y

Mit dem in Anlehnung an [50] entwickelten VBA-Code, der im Folgenden dargelegt wird, wurden alle „Diagnose VERKETTET“-Texte je einer Patienten-ID zusammengefasst. Damit lagen noch 1409 Einträge vor.

„Sub Schaltflaeche1_Klicken()

Dim i As Long


```

Dim x As Integer
Dim flag As Boolean
Dim arr As Variant
Dim arrIndex As Integer
With Sheets("EXPORT")
    arr = Application.Transpose(Range(.Cells(1, 1), .Cells(2, 2)))
    x = 2
    For i = 3 To .Cells(Rows.Count, 1).End(xlUp).Row
        flag = False
        For arrIndex = LBound(arr, 2) To UBound(arr, 2)
            If .Cells(i, 1) = arr(1, arrIndex) Then
                If InStr(1, arr(2, arrIndex), .Cells(i, 2)) = 0 Then _
                    arr(2, arrIndex) = arr(2, arrIndex) & ";" & .Cells(i, 2)
                flag = True
            Exit For
        Else
            flag = False
        End If
    Next
    If Not flag Then
        x = x + 1
        ReDim Preserve arr(1 To 2, 1 To x)
        arr(1, x) = .Cells(i, 1)
        arr(2, x) = .Cells(i, 2)
    End If
Next
End With
Sheets.Add
Range(Cells(1, 1), Cells(UBound(arr, 2), 2)) = Application.Transpose(arr)
Columns("A:Z").AutoFit
End Sub

```

Im Anschluss wurde die Tabelle 3, die nach Ausführung des VBA-Codes ausgegeben wurde, mithilfe des Befehls „SVERWEIS“, wie in Tabelle 4 exemplarisch dargestellt, mit den fehlenden Daten verknüpft.

Tabelle 4: Verknüpfung Tabelle mittels SVERWEIS

Quelle: Eigene Tabelle

Pat Nr	Geschl	Gebdat	AufnJahr
x	=SVERWEIS(A2;EXPORT!C:I;2;FALSCH)	=SVERWEIS(A2;EXPORT!C:I;3;FALSCH)	=SVERWEIS(A2;EXPORT!C:I;4;FALSCH)
TTE-Leistungsdatum	DKEY1	DRG_CATEGORY	Diagnose VERKETTET
=SVERWEIS(A2;EXPORT!C:I;5;FALSCH)	=SVERWEIS(A2;EXPORT!C:I;6;FALSCH)	SVERWEIS(A2;EXPORT!C:I;7;FALSCH)	y

Nach diesem Vorgehen lag eine strukturierte und maschinenlesbare Tabelle vor, die für jede Patienten-ID zusammenfassend vorliegt. Hiernach wurden alle Einträge untersucht und die überwiegende Mehrheit konnte als nicht gesund klassifiziert werden. Aufgrund der strukturierten Übersicht ist bei der Untersuchung der Diagnosetexte deutlich geworden, dass unter anderem Einträge mit dem Begriff „Spende“ gesund sein könnten. Entsprechend wurde ein Code, wie im Folgenden dargestellt, in Anlehnung an [50] entwickelt, der alle Einträge aus der Excel Liste mit dem Eintrag „Spende“ extrahiert:

„Sub Export()

Dim Suchen, NeuesWB, sh, i, ErsterTreffer

i = 1

Suchen = InputBox("Nach was suchen?")

If Suchen = "" Then Exit Sub

Set NeuesWB = Workbooks.Add

For Each sh In ThisWorkbook.Sheets

If sh.Visible Then

Set Suche = sh.Range("L:L").Find(Suchen)

If Not Suche Is Nothing Then

ErsterTreffer = Suche.Address

sh.Rows(1).EntireRow.Copy NeuesWB.Sheets(1).Range("A1")

Do

i = i + 1

Suche.EntireRow.Copy NeuesWB.Sheets(1).Range("A" & i)

```

Set Suche = sh.Range("L:L").FindNext(Suche)
Loop While Not Suche Is Nothing _
And Suche.Address <> ErsterTreffer
End If
End If
Next
End Sub"

```

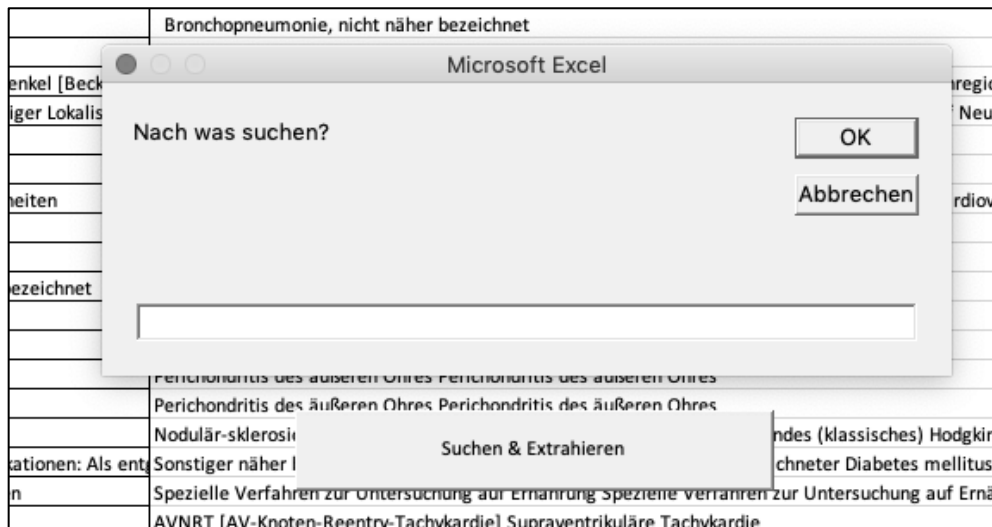


Abbildung 2: Excel-VBA-Datensuche-Datenextraktion

Quelle: Eigene Darstellung

[Mithilfe des VBA-Codes ist das Feld „Suchen & Extrahieren“ im Excel-Sheet hinterlegt. Nach Klick auf das Feld erscheint ein Fenster zwecks Extraktion des Suchbegriffs, welches in die Eingabemaske eingegeben wird]

Die Extraktion ist dadurch gekennzeichnet, dass eine neue Excel-Tabelle ausgegeben wird, die alle Treffer mit dem enthaltenen Suchbegriff strukturiert und aufbereitet aufzeigt. In einem letzten Schritt wurden die verbleibenden 135 Einträge manuell nach den Kriterien „gesund hinsichtlich des Herz- und Kreislaufsystems“ ausgewählt. Weiterhin wurden jene aussortiert, die sich nach Überprüfung der SAP-Patientenakte hinsichtlich des Herz- und Kreislaufsystems als krank herausgestellt haben. Darüber hinaus erfolgte die Auswahl der Patienten in Orientierung an die Demografie (Alter und Geschlecht) der Zirrhosegruppe. Durch das Matching soll die Kontrollgruppe nach dem zur Verfügung stehenden Pool an gesunden Patienten optimiert vergleichbar sein. Schließlich konnten 53 gesunde Patienten gefunden werden, die dem Institut vorgestellt wurden. Es wurden

36 gesunde Patienten ausgewählt und nach den Kriterien des Ethikantrags anonymisiert. 17 Patienten sind aufgrund fehlender Daten ausgeschieden.

2.3 Primärdatengewinnung

In diesem Abschnitt werden zunächst die erhobenen Variablen erläutert, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurden. Diese entstammen entweder aus der SAP-Patientenakte, den Messungen mittels EchoPAC oder eigenständigen Berechnungen.

2.3.1 SAP-Variablen

Zur Vergleichbarkeit der Gruppen wurden demografische Informationen wie Alter und Geschlecht mittels SAP-Patientenakte erhoben. Darüber hinaus wurden klinische Parameter wie BMI, BSA, ALT, AST, AP, GGT, Kreatinin, INR und Bilirubin herangezogen, da diese beispielsweise Informationen über die Leber und den Körper liefern [51-53]. Ebenfalls wurde „Model for End-Stage Liver Disease“ (MELD) herangezogen [54]. Diese Variable gibt mit der Formel „ $MELD = 10 \times (0,957 \times \ln(\text{Kreatinin [mg/dL]}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin [mg/dL]}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643)$ “ den Schweregrad einer Lebererkrankung an [48,55-57]. Die Variablen in der Formel, die < 1 sind, werden 1 gesetzt [58]. Je höher der MELD-Score, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit in den nächsten 3 Monaten ohne LTX zu versterben [57-59].

2.3.2 EchoPAC-Variablen

Die Gruppen wurden hinsichtlich der TTE und dem Speckle-Tracking anhand von etablierten Variablen in Orientierung an verschiedene Journals im 4-Kammer-Blick analysiert [15,20,22,44,60-79]. Hieraus soll der Funktionszustand des RV und RA abgeleitet werden. Darüber hinaus wurden Variablen des LV erhoben, um die Betroffenheit des LV vor dem Hintergrund der TTE zu bestimmen. Im Folgenden werden die zur Studie herangezogenen Variablen in Anlehnung an [15,20,22,44,60-79] vorgestellt:

Tabelle 5: EchoPAC Variablen mit Bezeichnung und Beschreibung

Quelle: Eigene Tabelle

Bezeichnung (Einheit)	Beschreibung mit (Zweck)
Rechter Ventrikel	
RV Durchmesser basal (mm)	Durchmesser unter der Trikuspidalklappe [22,44,62]. (Evaluation einer Dilatation)
RV Dicke (mm)	Dicke des Myokards der äußeren freien Wand [61-63]. (Evaluation einer Hypertrophie)
RV EDA (cm ²)	Fläche der End-Diastole [62]. (Evaluation einer Dilatation)
RV ESA (cm ²)	Fläche der End-Systole [62]. (Evaluation einer Dilatation)
FAC (%)	Die fraktionale Flächenänderung (FAC) wird berechnet mit „FAC = 100 × (RV EDA - RV ESA)/RV EDA“ [20,61]. (Evaluation der systolischen Funktion des RV)
TAPSE (mm)	Verschiebung des Trikuspidalklappenannulus während der Systole [61]. (Evaluation der systolische Funktion des RV)
s _t (cm/s)	Systolische Fluss-Geschwindigkeit der rechten freien Wand des RV [63]. (Evaluation der systolische Funktion des RV)
PAPs (mmHg)	Pulmonalateriendruck während der Systole [65]. (Evaluation von Infarkten und pulmonalem Bluthochdruck)
IVC (mm)	Durchmesser der Vena Cava inferior [64]. (Evaluation von pulmonalem Bluthochdruck)
Strain des rechten Ventrikels	
RV global longitudinal strain (%)	Verformung vom Objekt im Vergleich zu seiner ursprünglichen Form [15,60,62]. (Informationen über die globale systolische Funktion)
RV free wall longitudinal strain (%)	Verformung vom Objekt im Vergleich zu seiner ursprünglichen Form [15,60,62]. (Informationen über die regionale systolische Funktion)
Longitudinal multilayer Strain des gesamten rechten Ventrikels	
Endocardial (%) Midcardial (%) Epicardial (%)	Verformung vom Objekt im Vergleich zu seiner ursprünglichen Form [68,80]. (Informationen über die regionale systolische Funktion)
Rechtes Atrium	
RAA (cm ²)	Maximale Fläche des Atriums [77]. (Informationen, wie über Hypertrophie)
RAV _{lmax} (mL/m ²)	Maximales Volumen des Atriums pro Körperfläche „RAV _{lmax} = RAV _{lmax} /BSA“ [77]. (Informationen, wie über Hypertrophie)
RAV _{lmin} (mL/m ²)	Minimales Volumen des Atriums pro Körperfläche „RAV _{lmin} = RAV _{lmin} /BSA“ [77]. (Informationen, wie über Kontraktilität)

Tabelle 5: Fortsetzung

RAVI _{pre-a} (mL/m ²)	Atriales Volumen vor Kontraktion pro Körperfläche "RAVI _{pre-a} = (RAV _{max} - RAV _{min})/BSA" [77-79]. (Informationen, wie über Kontraktilität)
RA TotEF (%)	Auswurffraktion als „RA TotEF = 100 × (RAV _{max} -RAV _{min})/RAV _{max} “ [77-79]. (Informationen, wie über Kontraktilität)
RA PassEF (%)	Auswurffraktion Diastole bis P-Welle „RA PassEF = 100 × (RAV _{max} - RAV _{P-Welle-EKG})/ RAV _{max} “ [78,79]. (Informationen, wie über Kontraktilität)
RA ActEF (%)	Auswurffraktion P-Welle bis Systole „RA ActEF = 100 × (RAV _{P-Welle-EKG} - RAV _{min})/ RAV _{P-Welle-EKG} „ [78,79]. (Informationen, wie über Kontraktilität)

Strain Analyse – Rechtes Atrium

RA reservoir strain (%) RA conduit strain (%) RA contractile strain (%)	Systolische sowie Diastolische Verformung vom Objekt [66,67,69,70]. (Informationen über die regionale Funktion und RV Dysfunktion)
RA EDSR (1/s) RA LDSR (1/s) RA SSR (1/s)	Systolische sowie Diastolische Verformungsrate vom Objekt im Vergleich zu seiner ursprünglichen Form [62,66,67,71]. (Informationen über die regionale Funktion, wie Kontraktionsfähigkeit und pulmonaler Hypertonie)

Linker Ventrikel

LV EF (%)	Ejektionsfraktion „EF = 100 × ((LV EDV - LV ESV)/LV EDV)“ [22,72,73]. (Information über die Auswurfleistung)
LV Mass Index (g/m ²)	Berechnung der LV-Masse zu BSA mit „LV Mass Index = LV Mass/BSA“ [76]. Berechnung der LV-Masse "LV Mass = 0.8 × (1.04 × (((LVEDD + IVSd + PWd) ³ - LVEDD ³))) + 0.6" [74]. (Information über das Gewicht pro BSA)

2.4 Speckle-Tracking-Echokardiographie mit EchoPAC

In Abschnitt 2.4.1 wird zunächst der Strain sowie die Strain Rate definiert und es wird die allgemeine Technologie Speckle-Tracking eingeordnet sowie die Funktionsweise verdeutlicht. Abschließend wird in Abschnitt 2.4.2 auf die verwendete EchoPAC-Software eingegangen und exemplarisch verdeutlicht, wie der Strain beziehungsweise die Strain Rate abgeleitet wird.

2.4.1 Technologie – Speckle-Tracking und Strain-Analyse

Der Strain ist als prozentuale Änderung der Myokard-Dehnung definiert [23]. Dagegen ist die Strain Rate die Änderung der Myokard-Dehnung in Abhängigkeit von der Zeit [23]. Nachdem im Jahr 2000 nach D'Hooge et al. [81] hinsichtlich der Umsetzbarkeit von Strain und Strain Rate in der Kardiologie diskutiert wurde, wurde bereits 2004 festgehalten, dass das Verfahren ein wesentlicher Bestandteil der echokardiographischen Auswertung von RV-Erkrankungen werden könnte [82]. Spätestens im Jahr 2008 wurde festgehalten, dass der zweidimensionale Strain sowie die Strain Rate neue potenziell nützliche Variablen für die Beurteilung der RV-Funktion in der Klinik darstellen [83]. Die Strain Rate korreliert mit der Kontraktionsfähigkeit des Myokards [23]. Der GLS bezieht sich auf den Durchschnitt der jeweiligen Segmente und wird daher als global betrachtet [84,85].

Der 1-Dimensionelle-Strain (1D) ist aufgrund der Längenveränderung in eine Richtung hinsichtlich der ableitbaren Informationen beschränkt [81] (siehe Abbildung 3 – Nr. 1 links). Dagegen können mittels 2-Dimensionelle-Strain (2D) weitere Informationen aufgrund von 4 Richtungsänderungen (Dehnungsänderung) gewonnen werden [81] (siehe Abbildung 3 – Nr. 2 rechts). Die 2 Dehnungsparameter und 2 Scherdehnungsparameter in Abhängigkeit vom Winkel (siehe Abbildung 3) beschreiben die Verformung eines 2D-Objekts vollständig [81].

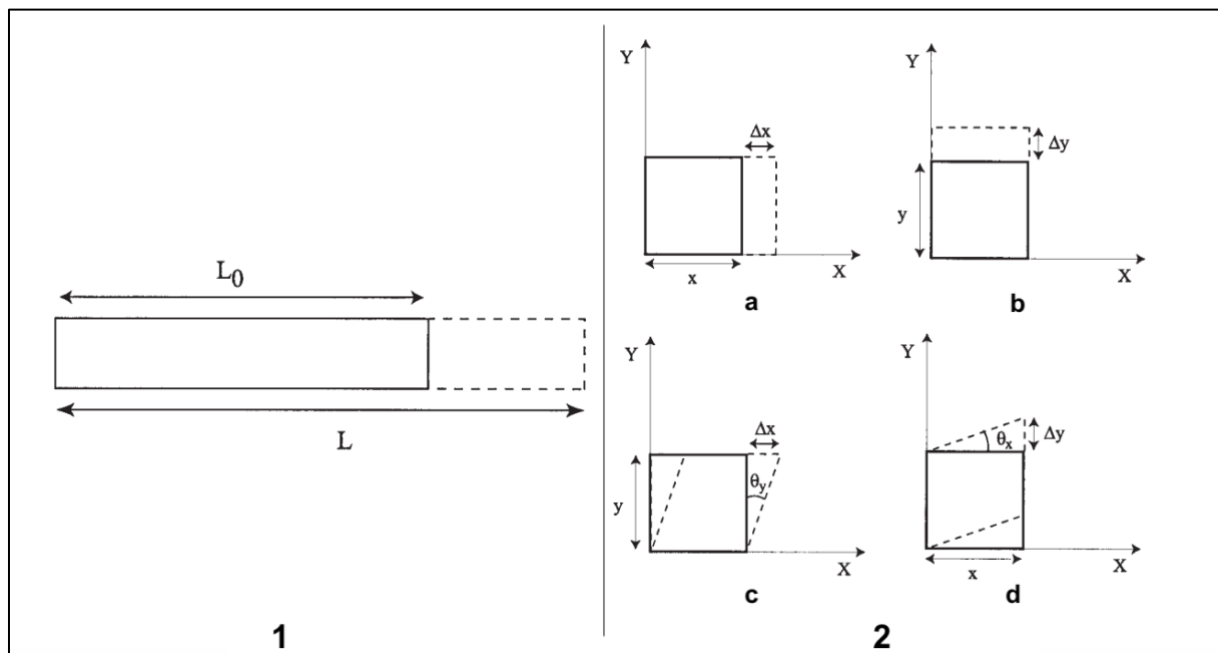


Abbildung 3: 1- und 2-Dimensionale Dehnung

Quelle: Abbildung übernommen und modifiziert aus [81]

[Nr. 1 (links): Bei 1-D ist die Dehnung eines Objekts auf die Verlängerung oder Verkürzung beschränkt. Dabei wird der Strain eines Objekts relativ (L) zu seiner ursprünglichen Form (L₀) berechnet – Nr. 2 (rechts): Bei 2-D können 4 Dehnungskomponenten gemessen werden. 2a und 2b als normale Dehnungen und 2b und 2c als Scherdehnungskomponenten – Δx und Δy bezeichnen die Streckenänderung zur Ursprungsform – x und y bezeichnen die Ursprungsstrecke auf den Achsen X und Y – θ_y oder θ_x beziehen sich auf den geänderten Winkel [81]]

Der allgemeine Strain (ε = %) in 1-D ist durch die Formel 1 definiert [81]:

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0} \quad (\text{Formel 1})$$

L beschreibt die Länge nach Verformung und L₀ beschreibt die Ausgangslänge des Objektes. L–L₀ = Δx oder Δy. L₀ = x oder y. Der Strain, der die vollständige Änderung eines 2D Objekts beschreibt, wird anhand der 4 Dehnungskomponenten in Anlehnung an [81] mathematisch durch Formel 2 wie folgt ausgedrückt:

$$\begin{pmatrix} \varepsilon_x = \frac{\Delta x}{x} & \varepsilon_y = \frac{\Delta y}{y} \\ \varepsilon_{xy} = \frac{\Delta x}{y} & \varepsilon_{yx} = \frac{\Delta y}{x} \end{pmatrix} \quad (\text{Formel 2})$$

Die Variablen ε_x, ε_y, ε_{xy} und ε_{yx} beschreiben die 4 Dehnungskomponenten. Der Algorithmus der Speckle-Tracking-Analyse basiert prinzipiell auf diesem mathematischen Ausdruck. Die 2-D-Objekt-Änderungen werden anhand von Speckles gemessen und berechnet (siehe Abbildung 5). Die Speckles entstehen durch Interferenzen zwischen gestreuten Ultraschallwellen [86]. Die Messung des Strains wird unter Verwendung von Korrelationskriterien und der Summe der absoluten Differenzen ermöglicht, die auf dem Geschwindigkeit-Vektoren-Tracking der TTE-Erfassung basiert [86]. Der große Vorteil dieser Analyse ist, dass die Messung winkelunabhängig erfolgen kann. Eine korrekte Ausrichtung der Bildebenen ist weiterhin erforderlich [86].

Die Strain Rate (s⁻¹) beschreibt die Änderung der Myokard-Dehnung in Abhängigkeit der Zeit [23]. Daraus kann gefolgert werden, wie schnell die Dehnung erfolgt [81]. Beim Lagrangian Strain wird die ursprüngliche Ausgangslänge in Abhängigkeit von der Zeit berechnet [81,82]. Nach Lagrangian bedeutet dies, dass die augenblickliche Verformung relativ zur Anfangslänge ausgedrückt wird [81]. Der Strain und Strain Rate kann in 3 Achsen gemessen werden – und zwar Longitudinal, Radial oder Circumferential [81] (siehe Abbildung 4).

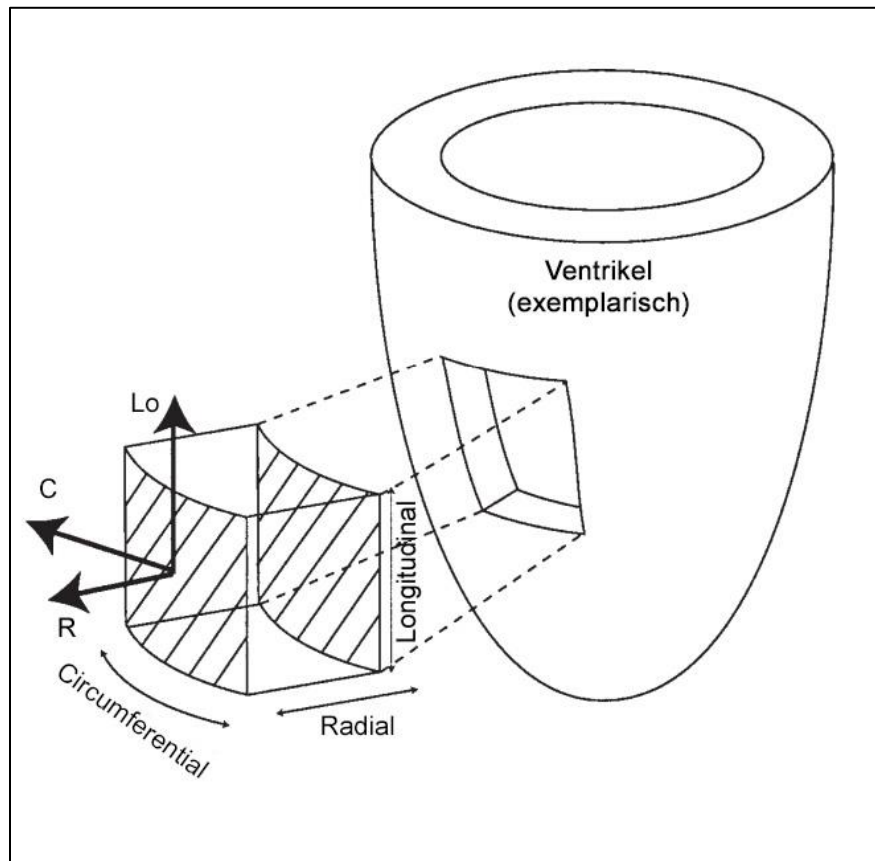


Abbildung 4: Exemplarischer Ventrikel mit 3-Achsen für Echokardiographie

Quelle: Abbildung übernommen und modifiziert aus [81]

[Exemplarischer Ventrikel mit 3-Achsen und Gewebeausschnitt (links) – Longitudinal (Lo): Senkrecht zur Radialachse und tangential zum Epikard sowie zur Basis des Ventrikels zeigend, Radial (R): senkrecht zum Epikard, nach außen zeigend, Circumferential (C): Senkrecht zu Radial - und Longitudinalachse und bei Echokardiographie gegen den Uhrzeigersinn des kurz gerichteten Achsenbildes]

Auf Abbildung 5 wird exemplarisch der Gewebeausschnitt des Ventrikels von Abbildung 4 in der Longitudinalachse aufgegriffen. Im Rahmen des longitudinalen echokardiografischen 4-Kammer-Blickes werden in einem Graustufenbild das Myokard durch Myokard-Speckles dargestellt [87]. Die Bewegung der Speckles, die in der Abbildung 5 symbolisch eingezeichnet sind, wird Bild für Bild nachverfolgt. Aufgrund der Kontraktion des Herzens nehmen die Speckles im Herz-Zyklus laufend neue Positionen ein. Aufgrund der alten und neuen Positionen lässt sich exemplarisch nach Formel 2 die Dehnung beziehungsweise der Strain aufgrund der Verschiebung der Speckles mithilfe der 4 Dehnungskomponenten [81] berechnen. Schließlich kann man mit dem berechneten Strain auf die Strain Rate sowie die Kontraktionsfähigkeit des Myokards schließen [23].

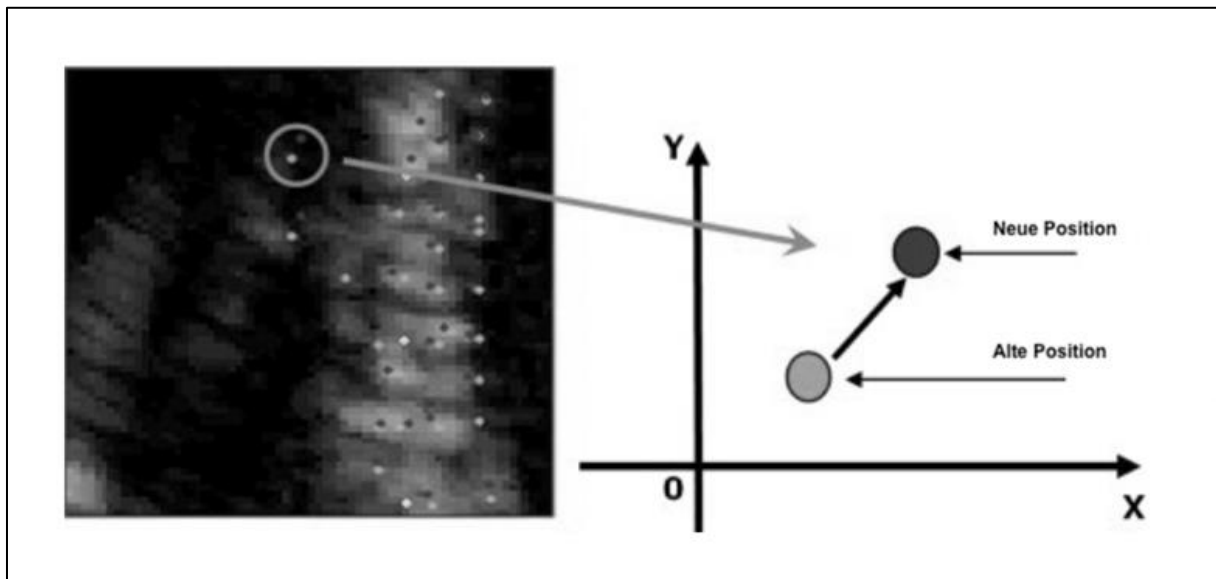


Abbildung 5: Myokardsprenkel mit Positionsverschiebung

Quelle: Abbildung übernommen und modifiziert aus [87,88]

[Links wird das Myokard aus dem 4-Kammer-Blick dargestellt. Das Gewebe wird durch Myokardsprenkel in einem Graustufenbild verdeutlicht. Mittels Speckle-Tracking werden die Speckles Bild für Bild nachverfolgt. Mithilfe des Kreises wird die alte und neue Position eines Speckles verdeutlicht (heller und dunkler Punkt). Der helle Punkt repräsentiert die alte Position und der dunkle Punkt die neue Position, wie auf dem XY-Diagramm (rechts) dargestellt wird. Mithilfe der Positionsveränderung lässt sich auf den Strain beziehungsweise auf die Kontraktionsfähigkeit des Herzens schließen [87]]

Die radiale und circumferentiale Strain Messung werden in der Literatur häufig nicht bewertet, da diese Variablen eine größere Variabilität aufweisen als GLS [89]. Auch im Jahr 2019 wird festgehalten, dass der radiale und circumferentiale Strain einen zu geringen Einfluss auf die RV-Funktion hat [90]. Weiterhin ist festzustellen, dass die Einschränkungen auf die Technologie zurückzuführen sind, da die dünnen Wände des RV ein Tracking erschweren [90]. Deshalb wird der radiale und circumferentiale Strain bei der Untersuchung des RV in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

2.4.2 EchoPAC Software Only

Die Speckle-Tracking-Analyse wurde mittels EchoPAC Software Only als 2D-Strain durchgeführt [91]. Es existieren verschiedene Softwareanbieter, die Speckle-Tracking mit individuellen Algorithmen anbieten [92]. Dadurch kann der Strain oder die Strain Rate je nach Anbieter abweichen [93]. Die Autoren stellen fest, dass je nach Anbieter beispielsweise der Lagrangian und/oder natural Strain unterschiedlich genutzt wird [93].

Deshalb werden bei der vorliegenden Arbeit Studien herangezogen, die mit der Software dieser Arbeit vergleichbar sind. Falls sich beispielsweise der GLS von -18 auf -22 verändert, bedeutet dies unabhängig vom Vorzeichen Folgendes: Je größer der Strain ($-22 > -18$), desto größer die Pumpleistung des Herzens. Denn es wird festgehalten, dass die Lagrange-Dehnungsmessung eine Verformung relativ zur Anfangslänge ausdrückt. Die systolische Verkürzung in Längsrichtung wird als negativer Wert ausgedrückt, deshalb drückt ein niedrigerer GLS eine bessere Funktion aus [94].

Auf der Abbildung 6 werden typische Verläufe für den Strain sowie die Strain Rate des RV zum Ein- (A) und Ausstromfluss (B) mittels einer Speckle-Tracking-Analyse dargestellt – dieses Prinzip lässt sich auf das RA übertragen [23].

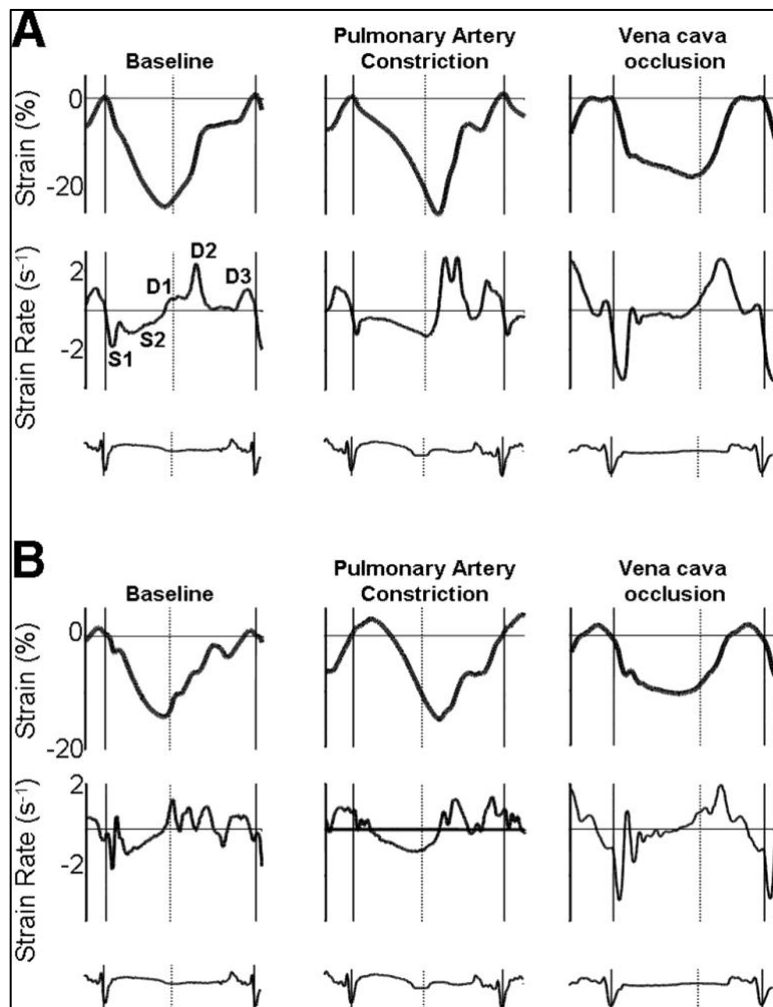


Abbildung 6: Strain und Strain Rate des rechten Herzens

Quelle: Abbildung übernommen aus [23]

[Strain und Strain Rate jeweils zum Ein- (A) und Ausstromfluss (B) zu Beginn und während der Verengung der Lungenarterie und des Verschlusses der Vena cava inferior – Baseline = Basislinie – Pulmonary Artery Constriction = Konstriktion der Lungenarterie – Vena Cava occlusion = Vena Cava Verschluss – Vertikale

durchgezogene und gestrichelte Linien sind Enddiastole beziehungsweise Endsystole – Das Profil besteht aus fünf aufeinanderfolgenden Wellen: zwei negativen Höhepunkten während der Systole und drei positiven Höhepunkten während der Diastole – Beim Strain stehen S1 und S2 für die negativen systolischen Biegungen in Reihenfolge für die isovolumische Kontraktion beziehungsweise die Ejektionsperiode – D1, D2 und D3 repräsentieren in Reihenfolge die diastolischen Höhepunkte für die segmentale Relaxation, die frühe RV-Füllung und die Kontraktion des Atriums [23]

Auf Abbildung 7 wird exemplarisch dargestellt, wie mittels EchoPAC Software Only der GLS des RV gemessen wurde. Darüber hinaus wird auf Abbildung 8 exemplarisch dargestellt, wie die Strain Rates beim RA für die Systole und Diastole abgeleitet wurden.

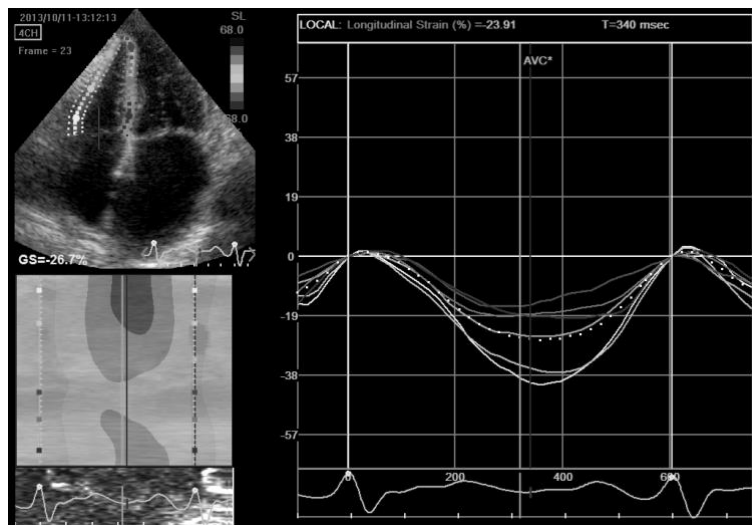


Abbildung 7: Ermittlung des Strains des rechten Ventrikels

Quelle: Eigene Darstellung mit EchoPAC

[Bestimmung des GLS (%) des RV: $GS = -26,7\%$ als GLS zwischen R-R Welle im Rahmen des Sinusrhythmus des Herzens zur Basislinie]

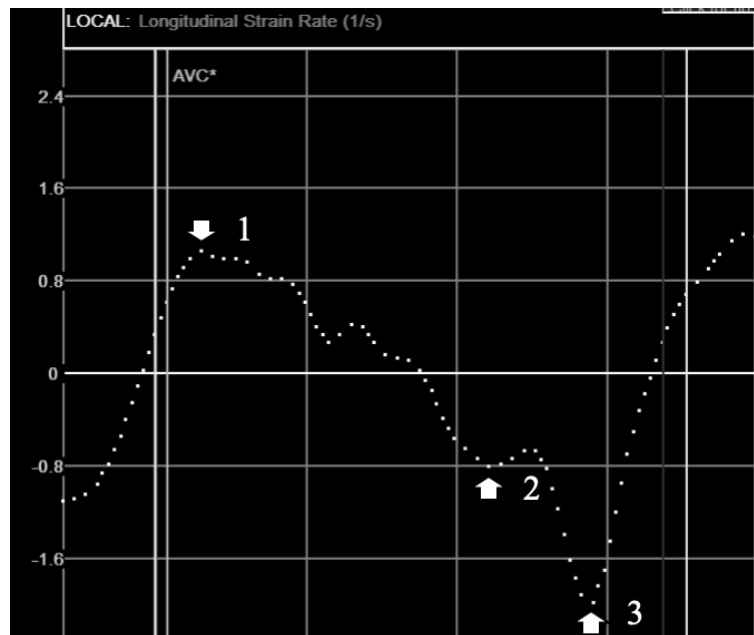


Abbildung 8: Ermittlung der Strain Rates des rechten Atriums

Quelle: Eigene Darstellung mit EchoPAC

[Bestimmung der Strain Rates des RA: systolischer Strain Rate (1/s) mit Nummer 1 – früher diastolischer Strain Rate mit Nummer 2 – späte diastolische Strain Rate (1/s) mit Nummer 3 – Messung zwischen R-R Welle im Rahmen des Sinusrhythmus des Herzens zur Basislinie]

Mithilfe der Technologie Speckle-Tracking konnten in der Literatur beispielsweise folgende Forschungsergebnisse erzielt werden: Es hat die Fähigkeit symptomatische Athleten mit strukturellen Veränderungen des Atriums zu diagnostizieren [70]. Es ist eine reproduzierbare Methode zur Bewertung des perioperativen Verlaufs der RV-Funktion bei Kindern mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen [95]. Es stellt eine zuverlässigere Methode zur Diagnose der systolischen RV-Dysfunktion im Vergleich zu früheren echokardiographischen RV-Parametern dar [96]. Die systolische Funktion des rechten Herzens ist bei Anzeichen einer frühzeitigen Beeinträchtigung der linksventrikulären Diastole signifikant verändert [97]. Obwohl der PAPs nicht mit dem Strain von Speckle-Tracking korreliert, konnte gezeigt werden, dass der Strain eine höhere Sensitivität für die Identifizierung von RV-Dysfunktionen hat [98]. Damit lässt sich festhalten, dass die Speckle-Tracking-Analyse die Herangehensweise der RV-Bewertung erheblich verändert hat [16]. Das kardiale Remodeling mithilfe des Speckle-Trackings kann besser erfasst und bewertet werden. Deshalb wird die Analyse auf der Basis von 2D TTE Bildern durchgeführt [86]. Dabei wird die regionale und globale Dehnung und Kontraktilität durch einen Algorithmus von GE EchoPAC Only berechnet, der die bildweise Verfolgung von eindeutigen Speckles im Myocard des RV nutzt [86].

2.5 Statistische Methoden

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software IBM SPSS – Version 25. Hierzu wurden 2 unabhängige Gruppen (Kontrollgruppe und Zirrhosegruppe) herangezogen, die auf Unterschiede und Korrelationen statistisch geprüft wurden. Im Vorfeld wurde kalkuliert, wie viele Patienten für die jeweiligen Gruppen benötigt werden. Nach A priori Analyse konnte mittels G*Power 3.1 ermittelt werden, dass für eine Effektstärke von $d = 0,5$ (mittlerer Effekt) bei einem zweiseitigen KI-95 % mit einer Power von 0,8 in der Zirrhose- und Kontrollgruppe jeweils 64 Patienten benötigt werden. Dies bedeutet, dass insgesamt ein Stichprobenumfang von 128 Patienten für beide Gruppen berücksichtigt werden muss. Für die Zirrhosegruppe konnte aufgrund der im Vorfeld erfolgten Planung $n = 67$ erreicht werden. Damit ist die Bedingung $n > 64$ erfüllt. Allerdings existierte ein begrenzter Pool an gesunden Patienten für die Kontrollgruppe (siehe Abschnitt 2.2.2). Deshalb konnten 36 Patienten für die Kontrollgruppe ermittelt werden. Nach Post hoc Analyse mittels G*Power 3.1 kann für die Zirrhosegruppe $n = 67$ und die Kontrollgruppe $n = 36$ eine Effektstärke von $d = 0,59$ bei einem zweiseitigen KI-95 % mit einer Power von 0,8 errechnet werden. Aufgrund von $d = 0,59$ muss weiterhin ein mittlerer Effekt gemessen werden, um eine Signifikanz nachzuweisen.

Die Daten zu den jeweilig erhobenen Variablen sind normalverteilt oder nicht normalverteilt. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgt in Tabelle 6, um festzustellen, ob der t-Test oder Mann-Whitney-U-Test angewendet wird. Hierzu werden beide Gruppen separat statistisch mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test, Shapiro-Wilk-Test sowie grafisch mithilfe von Diagrammen analysiert. Diese drei Methoden stellen die Prüfkriterien zur Feststellung des Vorliegens der Normalverteilung einer Variable dar. Nach diesem Schema liegt eine Normalverteilung vor, wenn bei beiden Gruppen gleichzeitig entweder der Kolmogorov-Smirnov-Test $p > 0,05$ oder der Shapiro-Wilk-Test $p > 0,05$ ist. Darüber hinaus liegt immer eine Normalverteilung vor, wenn die Verteilung der Daten für beide Gruppen gleichzeitig grafisch anhand von Diagrammen als normalverteilt klassifiziert sind (GNV). In der nachstehenden Tabelle 6 werden die Variablen, die keine Normalverteilung aufweisen, in der Spalte „Test-Wahl“ mit U-Test (Mann-Whitney-U-Test) markiert. Variablen, die eine Normalverteilung aufweisen, sind mit t-Test markiert.

Tabelle 6: Prüfkriterien zwecks Normalverteilung nach Gruppen

Quelle: Eigene Tabelle

	Kontrollgruppe			Zirrhosegruppe			Test-Wahl
	Kolmogorov-Smirnov	Shapiro-Wilk	grafisch normalverteilt	Kolmogorov-Smirnov	Shapiro-Wilk	GNV	
Alter (Jahre)	,200*	0,578	ja	<0,001	<0,001	nein	U-Test
Anzahl Männlich (%)	,200*	0,168	ja	<0,001	<0,001	nein	U-Test
BMI (kg/m ²)	,200*	0,588	ja	0,025	<0,001	nein	U-Test
ALT (U/L)	0,131	0,005	nein	<0,001	<0,001	nein	U-Test
AST (U/L)	<0,001	<0,001	nein	<0,001	<0,001	nein	U-Test
AP (U/L)	,200*	0,776	ja	<0,001	<0,001	nein	U-Test
GGT (U/L)	0,004	<0,001	nein	<0,001	<0,001	nein	U-Test
Kreatinin (mg/dL)	0,066	0,022	nein	<0,001	<0,001	nein	U-Test
Bilirubin (mg/dL)	0,059	0,001	nein	<0,001	<0,001	nein	U-Test
MELD	<0,001	<0,001	nein	,200*	0,006	ja	U-Test
RV Durchm. basal (mm)	.	0,424	ja	0,19	0,213	ja	t-Test
RV Dicke (mm)	.	<0,001	ja	0,048	0,012	ja	t-Test
RV EDA (cm ²)	.	0,551	ja	,200*	0,162	ja	t-Test
RV ESA (cm ²)	.	0,567	ja	,200*	0,205	ja	t-Test
FAC (%)	.	0,127	ja	0,159	0,372	ja	t-Test
TAPSE (mm)	.	0,537	ja	0,027	0,133	ja	t-Test
s _t (cm/s)	.	0,463	ja	,200*	0,612	ja	t-Test
PAPs (mmHg)	.	0,975	ja	0,148	0,335	ja	t-Test
IVC (mm)	.	0,537	ja	0,148	0,154	ja	t-Test
RV GLS (%)	.	0,702	ja	0,091	0,252	ja	t-Test
RV FWLS (%)	.	0,759	ja	,200*	0,625	ja	t-Test
RV LMS Endocardial (%)	.	0,23	ja	,200*	0,583	ja	t-Test
RV LMS Midcardial (%)	.	0,702	ja	0,091	0,252	ja	t-Test
RV LMS Epicardial (%)	.	<0,001	ja	,200*	0,221	ja	t-Test
RAA (cm ²)	,200*	0,582	ja	,200*	0,37	ja	t-Test
RAV _I max (mL/m ²)	,200*	0,459	ja	0,034	0,055	ja	t-Test
RAV _I min (mL/m ²)	,200*	0,712	ja	,200*	0,008	ja	t-Test
RAV _I pre-a (mL/m ²)	,200*	0,83	ja	,200*	0,014	ja	t-Test
RA TotEF (%)	,200*	0,843	ja	,200*	0,827	ja	t-Test
RA PasseEF (%)	,200*	0,493	ja	,200*	0,395	ja	t-Test
RA ActEF (%)	,200*	0,12	ja	,200*	0,434	ja	t-Test
RA reservoir strain (%)	0,017	0,009	nein	0,073	0,002	ja	U-Test
RA conduit strain (%)	0,018	0,002	nein	,200*	<0,001	ja	U-Test
RA contractile strain (%)	,200*	0,108	nein	0,011	<0,001	ja	U-Test
RA EDSR (1/s)	0,055	<0,001	ja	0,071	0,003	nein	U-Test
RA LDSR(1/s)	0,038	0,003	ja	0,013	0,003	nein	U-Test
RA SSR (1/s)	,200*	0,036	nein	0,003	<0,001	nein	U-Test

Variablen, die keine Normalverteilung aufweisen, werden mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Dagegen werden Variablen, die eine Normalverteilung aufweisen, mit dem t-Test ausgewertet. Die bivariate Korrelationsanalyse, die aus normalverteilten und nicht normalverteilten Variablen besteht, wird mit der nicht parametrischen Spearman-Korrelation durchgeführt. Ansonsten gilt die Korrelation nach Pearson, wenn beide Variablen normalverteilt sind.

2.6 Methodische Unterschiede zur Publikation

Wie in der Anteilserklärung an der Publikation (siehe Kapitel 7) erklärt, entstammen alle Daten zu den jeweiligen Variablen der Publikation [99] aus den Primärdaten der vorliegenden Arbeit. Darüber hinaus entstammen die Tabellen aus den statistischen Analysen dieser Arbeit. Die Tabellen unterliegen im Vergleich zur Publikation wenigen Änderungen, da die Methodik angepasst ist, wie im Nachfolgenden aufgeführt wird.

1. In der Publikation wurden Werte, die negativ gemessen wurden, als positiv angegeben und bewertet. Dies wurde in der Publikation zwecks Übersichtlichkeit und vereinfachter Diskussion durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit werden die Variablen entsprechend den tatsächlichen Messwerten (mit negativem Vorzeichen) zwecks besserer Vergleichbarkeit mittels EchoPAC behandelt. Dies entspricht dem Vorgehen anderer Publikationen [3,60] und stellt die standardisierten Werte laut dem EchoPAC Handbuch dar [91]. Darüber hinaus wurden bei der statistischen Analyse alle Messungen ohne Bildung des Medians durchgeführt. Aufgrund weniger Ausreißer wurden alle Messungen der Primärdaten berücksichtigt [100].

2. Der t-Test wird um den Mann-Whitney-U-Test ergänzt, wenn, wie in Tabelle 6 dargestellt, nach Beachtung der Prüfkriterien für die jeweiligen Variablen keine Normalverteilung vorliegt.

3. Die Berechnung des MELD-Scores ist an einen neueren MELD-Score-Standard angepasst worden. Hierzu wurden negative Werte und Werte < 1 zwecks Berechnung und Vergleichbarkeit auf 1 gesetzt [54-57]. Der MELD-Score ist im Gegensatz zu [101] in der vorliegenden Arbeit mindestens 6 bis maximal 40 [59,102].

4. Bei der Spearman-Korrelationsanalyse (siehe Tabelle 11) wurde ein zweiseitiger Signifikanztest durchgeführt, da die Richtung des Zusammenhangs für die jeweiligen Variablen nicht eindeutig erwartet wurde.

Damit lässt sich zusammenfassend festhalten, dass Punkt 1 die Vorzeichen von RV GLS, RV FWLS sowie dem Longitudinal multilayer Strain (Endocardial, Midcardial und Epicardial) betreffen – hier ändert sich das Vorzeichen (siehe Abschnitt 2.4.2). In der vorliegenden Arbeit wird kein Median von Mittelwerten oder Standardabweichungen gebildet. Beim dritten Punkt werden nicht normalverteilte Variablen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests statistisch ausgewertet. Punkt 3 betrifft Abweichungen hinsichtlich des MELD-Scores. Punkt 4 erhöht die Sensitivität der Spearman-Korrelationsanalyse.

Darüber hinaus werden bei der vorliegenden Arbeit einige Limitationen der Publikation beseitigt und weitere Daten ergänzt. Zum einen wird das linke Herz hinsichtlich der Variablen LV EF und LV Mass Index berücksichtigt, um die Betroffenheit des linken Herzens nach etablierten Methoden ein- oder auszuschließen. Zum anderen wurde mittels Kaplan-Meier-Verfahren und Cox-Analyse untersucht, ob Zusammenhänge anhand von Überlebenszeitdaten von Patienten nach LTX hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Strains gefunden werden.

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel wird in Abschnitt 3.1 die statistische Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse werden dargestellt und in Abschnitt 3.2 werden die Ergebnisse der Publikation vergleichend zugeordnet und weitere Erkenntnisse zusammengefasst.

3.1 Statistische Analyse der erhobenen Daten

In diesem Abschnitt werden zunächst Informationen über Demografie sowie klinische Variablen beider Gruppen ausgewertet und erläutert. Im Anschluss wird die statistische Auswertung des rechten Herzens hinsichtlich der erhobenen Primärdaten tabellarisch sowie grafisch dargestellt. Der linke Ventrikel findet anhand etablierter Variablen Berücksichtigung. Abschließend wird eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt.

3.1.1 Demografische und klinische Informationen

Die Ergebnisse dieses Kapitels werden bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ interpretiert. Wie die Tabelle 7 zeigt, liegt zwischen den beiden zu untersuchenden Gruppen ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,030$ hinsichtlich des Alters vor. Die Zirrhosegruppe ist im Durchschnitt älter als die Kontrollgruppe. Die Effektstärke liegt bei $r = 0,21$. Das Alter ist signifikant, hat aber einen schwachen Effekt. Das Geschlecht und der BMI weisen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf. Somit sind beide Gruppen hinsichtlich dieser Variablen ähnlich verteilt. Die Leberwerte (ALT, AST, AP und GGT) sowie Bilirubin und MELD sind jeweils mit einem $p = <0,001$ stark signifikant und im Mittel bei der Zirrhosegruppe höher. ALT hat mit einem $r = 0,39$ einen mittleren Effekt. AST, AP und GGT haben mit einem $r > 0,5$ einen starken Effekt. Das Kreatinin weist mit einem $p = 0,257$ keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf.

Tabelle 7: Untersuchung von demografischen und klinischen Variablen

Quelle: Eigene Tabelle in Anlehnung an [99]

	Kontrollgruppe				Zirrhosegruppe				Mann-Whitney-U-Test	
	n	M ± S	Mi-Rang	Rang-Sum	n	M ± S	Mi-Rang	Rang-Sum	z	p
Alter (Jahre)	36	47,33 ± 13,36	43,29	1559	67	52,66 ± 11,71	56,68	3797,5	-2,17	0,030
Anzahl (%) Männlich	36	16 (44)	53,61	1930	67	33 (49)	51,13	3426	-0,464	0,643
BMI (kg/m ²)	32	24,94 ± 3,75	45,8	1466	67	26,36 ± 6,97	52,01	3484,5	-1,006	0,314
ALT (U/L)	35	24,69 ± 9,70	35,5	1243	67	57,99 ± 60,42	59,86	4010,5	-3,948	<0,001
AST (U/L)	34	28,62 ± 20,61	27,79	945	67	80,30 ± 92,21	62,78	4206	-5,673	<0,001
AP (U/L)	33	66,24 ± 17,65	25,11	828,5	67	219,18 ± 381,34	63,01	4221,5	-6,144	<0,001
GGT (U/L)	35	22,23 ± 12,02	21,87	765,5	67	127,72 ± 205,36	66,98	4487,5	-7,311	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	36	0,80 ± 0,16	47,44	1708	67	0,98 ± 0,55	54,45	3648	-1,135	0,257
Bilirubin (mg/dL)	35	0,47 ± 0,28	23,31	816	67	6,06 ± 8,42	66,22	4437	-6,954	<0,001
MELD	35	6,00 ± 0,00	26,00	910	67	14,21 ± 7,89	66,82	4343	-6,671	<0,001

Das Alter ist signifikant, hat aber einen schwachen Effekt. In der Abbildung 9 wird die Altersverteilung nochmals dargestellt. Daraus lässt sich ableiten, dass beide Gruppen eine unterschiedliche Altersstruktur aufweisen. Die Zirrhosegruppe weist eine höhere Anzahl an Patienten in den Altersklassen 45-65 auf. Durch die Repräsentation der meisten Altersklassen in beiden Gruppen, aber Überrepräsentation der Altersklassen 45-65 in der Zirrhosegruppe, lässt sich der signifikante Unterschied mit dem schwachen Effekt erklären.

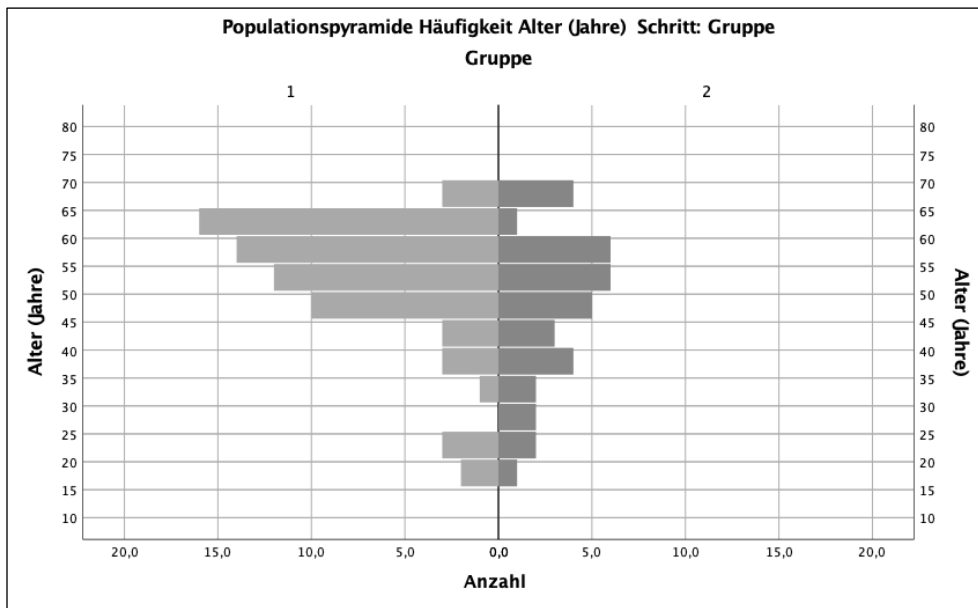


Abbildung 9: Altersverteilung nach Gruppe

Quelle: Eigene Darstellung

[Gruppe 1 = Zirrhosegruppe und Gruppe 2 = Kontrollgruppe – In der Abbildung wird die Altersverteilung je Gruppe nach Anzahl und Alter dargestellt]

3.1.2 Rechter Ventrikel

Hinsichtlich des RV kann festgestellt werden, dass „RV Durchmesser basal (mm)“ mit $p = 0,029$ und $r = 0,22$, „RV Dicke (mm)“ mit $p = 0,023$ und $r = 0,29$ sowie „PAPs (mmHg)“ mit $p = 0,025$ und $r = 0,30$ statistisch signifikant sind. Die Werte für die Variablen sind bei der Zirrhosegruppe durchschnittlich höher. Die Effektstärke entspricht bei RV Durchmesser und RV Dicke einem schwachen Effekt. PAPs weist dagegen einen mittleren Effekt auf. RV GLS mit $p = 0,001$ und RV FWLS mit $p = 0,001$ sowie die Strain multilayer (Endocardial mit $p = 0,005$, Midcardial mit $p = 0,001$ und Epicardial mit $p = 0,002$) sind statistisch signifikant. Diese sind bei der Zirrhosegruppe im Durchschnitt verringert.

Mit Ausnahme des multilayers Endocardial ($r = 0,28$, ein schwacher Effekt) entsprechen die Variablen mit $0,50 > r > 0,30$ einem mittleren Effekt. Die verbleibenden Variablen RV EDA, RV ESA, FAC, s_t und IVC weisen keine signifikanten Unterschiede auf, wie der nachstehenden Tabelle entnommen werden kann.

Tabelle 8: Untersuchung des rechten Ventrikels – etablierte Variablen und Strain

Quelle: Eigene Tabelle in Anlehnung an [99]

	Kontrollgruppe		Zirrhosegruppe		t-Test
	n	M ± S	n	M ± S	p
Rechter Ventrikel					
RV Durchmesser basal (mm)	36	35,75 ± 6,78	67	39,03 ± 7,33	0,029
RV Dicke (mm)	24	4,41 ± 0,83	36	5 ± 1,01	0,023
RV EDA (cm ²)	36	17,62 ± 4,35	67	19,01 ± 5,16	0,171
RV ESA (cm ²)	36	9,4 ± 2,68	67	9,69 ± 2,5	0,596
FAC (%)	36	46,63 ± 8,18	67	47,98 ± 9,84	0,483
TAPSE (mm)	29	24,62 ± 4,29	46	24,95 ± 5,23	0,773
s _t (cm/s)	15	13,4 ± 2,59	39	13,85 ± 2,82	0,597
PAPs (mmHg)	18	22,02 ± 4,74	39	26,50 ± 7,56	0,025
IVC (mm)	23	15,17 ± 3,30	30	16,66 ± 4,11	0,160
Strain des rechten Ventrikels %					
RV GLS	36	-21,83 ± 1,69	67	-19,77 ± 4,16	0,001
RV FWLS	36	-26,49 ± 3,07	67	-23,37 ± 5,87	0,001
Longitudinal multilayer Strain des gesamten rechten Ventrikels (%)					
Endocardial	36	-24,98 ± 2,12	67	-23,02 ± 4,75	0,005
Midcardial	36	-21,81 ± 1,81	67	-19,73 ± 4,42	0,001
Epicardial	36	-19,33 ± 1,99	67	-17,35 ± 4,31	0,002

3.1.3 Rechtes Atrium

Bezüglich des RA wird festgestellt, dass RAA mit $p < 0,001$ und $r = 0,35$, RAVI_{max} mit $p = 0,001$ und $r = 0,33$ sowie RA ActEF mit $p = 0,022$ und $r = 0,24$ signifikant sind. Im Mittel liegen die Messwerte für diese Variablen bei der Zirrhosegruppe jeweils höher. RAA und RAVI_{max} haben mit $0,50 > r > 0,30$ einen mittleren Effekt. RA ActEF hat mit $r < 0,3$ einen schwachen Effekt. Für die verbleibenden Variablen (RAVI_{min}, RAVI_{pre-a}, RA TotEF und RA PassEF) lassen sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede erkennen.

Tabelle 9: Untersuchung des rechten Atriums – etablierte Variablen

Quelle: Eigene Tabelle in Anlehnung an [99]

	Kontrollgruppe		Zirrhosegruppe		t-Test
	n	M ± S	n	M ± S	p
Analyse – Rechtes Atrium					
RAA (cm ²)	36	13,01 ± 3,31	67	15,98 ± 4,84	<0,001
RAVl _{max} (mL/m ²)	32	17,2 ± 6,66	67	23 ± 10,46	0,001
RAVl _{min} (mL/m ²)	32	8,29 ± 3,88	67	10 ± 6,07	0,148
RAVl _{pre-a} (mL/m ²)	29	11,21 ± 5,2	58	13,92 ± 7,24	0,076
RA TotEF (%)	36	52,15 ± 12,39	67	57,37 ± 13,97	0,063
RA PasseEF (%)	32	34,9 ± 18,37	58	35,49 ± 18,06	0,882
RA ActEF (%)	32	25,74 ± 12,88	58	33,48 ± 16,14	0,022

Die statistische Auswertung der Strain Analyse des RA lässt folgende Schlüsse zu: RA reservoir strain mit $p = 0,002$ und $r = 0,30$, RA conduit strain mit $p < 0,001$ und $r = 0,39$ sind signifikant unterschiedlich. Bei der Zirrhosegruppe sind die Werte mit einer mittleren Effektstärke im Mittel niedriger. RA EDSR mit $p = < 0,001$ und $r = 0,40$ (mittlere Effektstärke), RA LDSR mit $p = 0,026$ und $r = 0,22$ (schwache Effektstärke) sowie RA SSR mit $p = 0,003$ und $r = 0,29$ (schwache Effektstärke) weisen signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Die Messwerte sind bei der Zirrhosegruppe im Durchschnitt verringert. Für RA contractile strain konnte mit $p = 0,522$ kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Tabelle 10: Untersuchung des rechten Atriums – Strain und Strain Rate

Quelle: Eigene Tabelle in Anlehnung an [99]

	Kontrollgruppe				Zirrhosegruppe				Mann-Whitney-U-Test	
	n	M ± S	Mi-Rang	Rang-sum	n	M ± S	Mi-Rang	Rang-sum	z	p
Strain Analyse – Rechtes Atrium										
RA reservoir strain (%)	36	46,5 ± 10,13	64,42	2319	67	38,96 ± 17,54	45,33	3037	-3,092	0,002
RA conduit strain %	36	27,32 ± 8,36	67,83	2442	67	19,88 ± 10,56	43,49	2914	-3,943	<0,001
RA contractile strain (%)	36	19,18 ± 7,19	54,57	1965	67	19,08 ± 11,6	50,62	3392	-0,64	0,522
RA EDSR (1/s)	36	-1,52 ± 0,72	35,83	1290	67	-1,09 ± 0,67	60,69	4066	-4,026	<0,001
RA LDSR (1/s)	36	-2,41 ± 1,08	43,08	1551	67	-2,08 ± 1,11	56,79	3805	-2,22	0,026
RA SSR (1/s)	36	2,06 ± 0,54	64	2304	67	1,76 ± 0,79	45,55	3052	-2,988	0,003

Anhand der Korrelationstabelle nach Spearman (siehe Tabelle 11) werden folgende Erkenntnisse gewonnen: RV GLS korreliert negativ auf einem Signifikanzniveau von 0,05 mit AST und ALT. Darüber hinaus korreliert GLS negativ auf einem Signifikanzniveau von 0,01 mit AP und Bilirubin. PAPs und GGT weisen eine negative Korrelation auf (Signifikanzniveau von 0,05). Weiterhin besteht eine negative Korrelation zwischen RV FWLS und AST, ALT, AP sowie Bilirubin (Signifikanzniveau von 0,01). Die Variablen TAPSE, s_t und PAPs korrelieren positiv mit MELD und die Variable RA ActEF korreliert negativ mit MELD (jeweils Signifikanzniveau von 0,01). Ebenfalls kann festgestellt werden, dass RA reservoir strain positiv beziehungsweise negativ mit ALT und GGT auf einem Signifikanzniveau von 0,05 korrelieren. RA contractile strain weist eine negative Korrelation mit GGT auf (Signifikanzniveau von 0,01).

Tabelle 11: Spearman-Korrelationsanalyse – rechtes Herz

Quelle: Eigene Tabelle in Anlehnung an [99]

	AST (U/L)	ALT (U/L)	AP (U/L)	GGT (U/L)	Bilirubin (mg/dL)	MELD
	r	r	r	r	r	r
RV Durchmesser basal (mm)	0,101	-0,008	-0,014	0,1	0,143	0,205
RV Dicke (mm)	0,007	0,186	-0,037	-0,142	0,077	0,079
TAPSE (mm)	0,232	0,118	-0,138	-0,209	0,255	,363*
s_t (cm/s)	0,089	0,048	-0,068	-0,234	0,106	,375*
FAC (%)	0,106	0,087	0,162	-0,075	0,214	0,182
PAPs (mmHg)	0,016	0,077	-0,032	-,325*	0,237	,345*
RV GLS (%)	-,310*	-,303*	-,374**	0,016	-,371**	-0,228
RV FWLS (%)	-,333**	-,325**	-,353**	0,041	-,360**	-0,202
RA TotEF (%)	0,026	0,083	0,044	-0,065	-0,039	-0,078
RA PasseEF (%)	0,06	-0,049	0,077	0,084	0,032	0,091
RA ActEF (%)	-0,026	0,122	0,028	-0,135	-0,088	-,262*
RA reservoir strain (%)	0,114	,243*	-0,055	-,273*	0,179	0,046
RA conduit strain (%)	0,076	0,196	-0,043	-0,178	0,098	0,036
RA contractile strain (%)	0,089	0,188	-0,011	-,285*	0,174	0,017

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

3.1.4 Linker Ventrikel

Die Analyse des linken Herzens der Zirrhosegruppe zeigt, dass der etablierte Parameter LV EF im Mittel $60,77 \pm 5,71$ % beträgt (siehe Tabelle 12). Damit ist die Ejektionsfraktion als normal zu bewerten (normal = EF > 55 %) [22]. Lediglich bei zwei Patienten zeigt sich

eine leicht reduzierte LV EF mit jeweils 50 % (leicht = EF = 45-55 %) [22] – siehe Abbildung 10. Der LV Mass Index beträgt bei der Zirrhosegruppe im Durchschnitt $97,55 \pm 27,26 \text{ g/m}^2$. Mit dem Ergebnis liegt die Gruppe im Referenzbereich für Männer (Männer $49-115 \text{ g/m}^2$, Frauen $43-95 \text{ g/m}^2$). Gemessen am Referenzbereich für Frauen würde eine milde Erhöhung des LV Mass Indexes (g/m^2) festgestellt werden [74]. Daher kann aufgrund einer ähnlichen Geschlechterverteilung der Zirrhosegruppe und der Standardabweichung von $27,26 \text{ g/m}^2$ geschlussfolgert werden, dass bei der Zirrhosegruppe ein normaler bis leicht erhöhter LV Mass Index vorliegt.

Tabelle 12: Linker Ventrikel – Ejektionsfraktion und Mass Index

Quelle: Eigene Tabelle

	Zirrhosegruppe	
	n	M ± S
LV EF (%)	66	60,77 ± 5,71
LV Mass Index (g/m^2)	64	97,55 ± 27,26

Die Korrelationstabelle nach Spearman (siehe Tabelle 11) zeigt auf, dass LV EF mit RA reservoir strain positiv korreliert (Signifikanzniveau von 0,01). Darüber hinaus weist LV EF mit RA conduit strain eine positive Korrelation auf (Signifikanzniveau von 0,05).

Tabelle 13: Spearman-Korrelationsanalyse – rechtes Herz linker Ventrikel

Quelle: Eigene Tabelle

	LV EF (%)	LV Mass Index (g/m^2)
	r	r
RV GLS (%)	-0,165	-0,136
RV FWLS (%)	-0,107	-0,141
RA TotEF (%)	0,002	0,013
RA PassEF (%)	-0,174	0,026
RA ActEF (%)	-0,041	0,05
RA reservoir strain (%)	,369**	0,06
RA conduit strain (%)	,264*	-0,024
RA contractile strain (%)	0,232	0,059

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Die folgenden Abbildungen 10 und 11 zeigen den Zusammenhang zwischen LV EF mit RA resevoir strain (Systole) sowie conduit strain (Frühdiastole) jeweils im Rahmen von Streudiagrammen. Damit kann ein schwacher Zusammenhang zwischen Systole und früher Diastole des rechten Herzens und der EF des linken Herzens hergestellt werden.

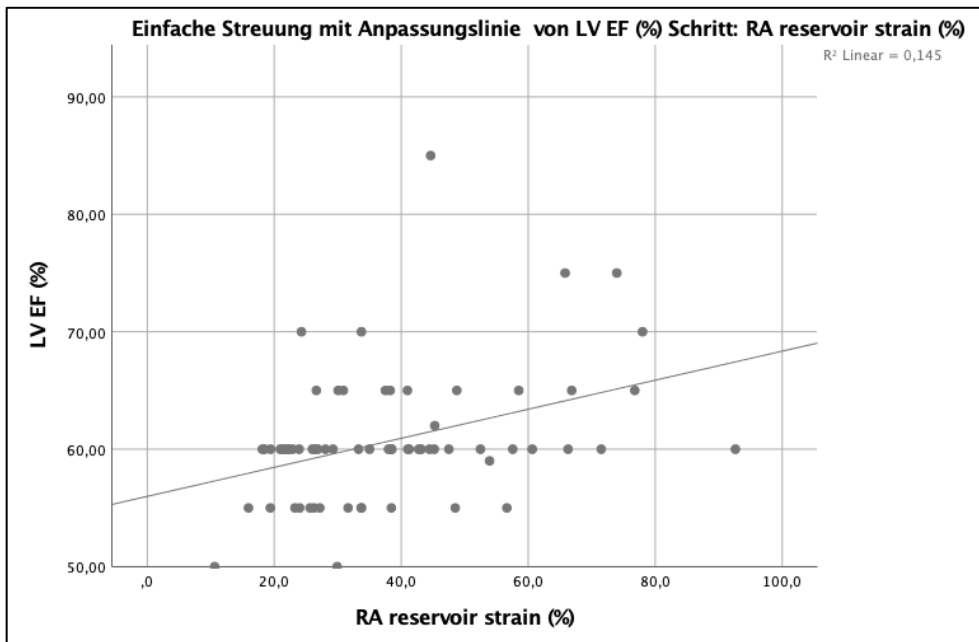


Abbildung 10: Streudiagramm – LV Ejektionsfraktion und RA reservoir strain

Quelle: Eigene Darstellung

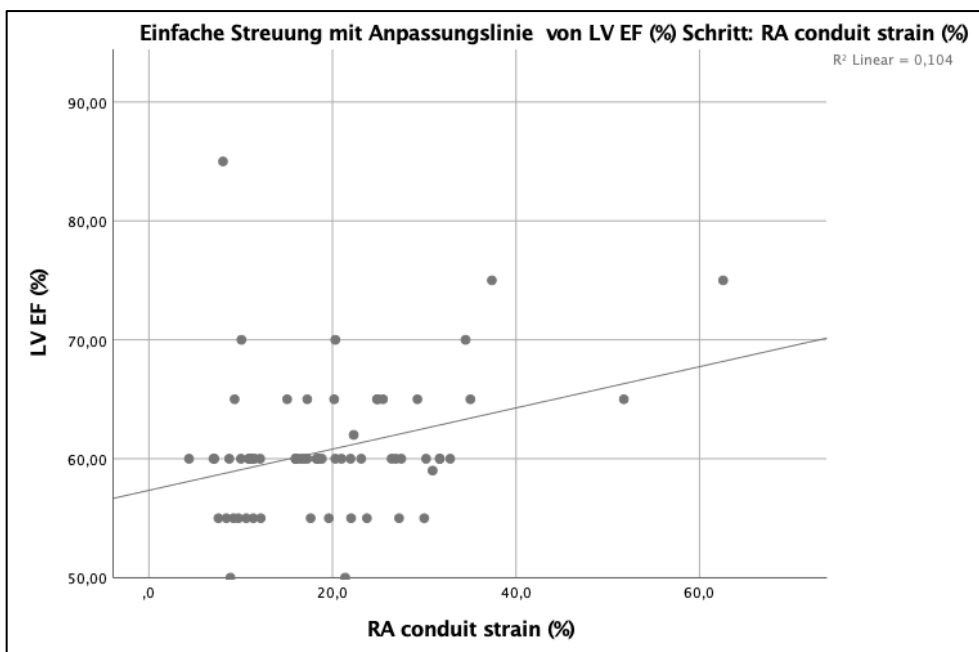


Abbildung 11: Streudiagramm – LV Ejektionsfraktion und RA conduit strain

Quelle: Eigene Darstellung

3.1.5 Überlebenszeitanalyse

Mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens wurden die Strains und Strain Rates des rechten Herzens untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass der RA conduit strain als einzige signifikante Variable einen Prädiktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit darstellt. Das Kaplan-Meier-Diagramm zeigt hinsichtlich des kumulierten Überlebens bezogen auf die

Zeit von 72 Monaten auf, dass Patienten mit Leberzirrhose und mit einem RA conduit strain >15 % eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Patienten mit < 15 % (siehe Abbildung 12). Das Modell ist nach Log Rank (Mantel-Cox) mit $p = 0,026$ signifikant (95 % KI). Es wurden 67 Patienten mit Leberzirrhose berücksichtigt. Davon hatten 45 einen RA conduit strain >15 % (8 Tote) und 22 von < 15 % (9 Tote).

Nach Zeitabschnitten lässt sich festhalten, dass 4 Monate nach LTX 88,9 % (S 4,7 %) der Gruppe (>15 %), dagegen 81,8 % (S 8,2 %) der Gruppe (<15 %) leben. 12 Monate nach LTX leben 89 % (S 5,6 %) der Gruppe (>15 %), bei der Gruppe (<15 %) dagegen 63,6 % (S 10,3 %). Damit kann ein Unterschied nach 12 Monaten nach LTX von 25,7 % zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Nach 52 Monaten leben 80,4 % (S 6,4 %) der Gruppe (>15 %) wohingegen 59,1 % (S 10,5 %) der Gruppe (<15 %) leben. Über die Zeit passen sich beide Gruppen hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit an, doch nach 52 Monaten bleibt ein signifikanter Unterschied von 21,3 % bestehen.

Darüber hinaus konnte mittels Cox-Analyse gefunden werden, dass die Hazard Ratio 2,8 (95 %-KI: 1,08 - 7,29; $p = 0,034$) beträgt. Hinsichtlich des RA conduit strains hat die Gruppe <15 % damit ein 2,8-fach höheres Risiko zu versterben, als die Gruppe >15 % ($p = 0,034$).

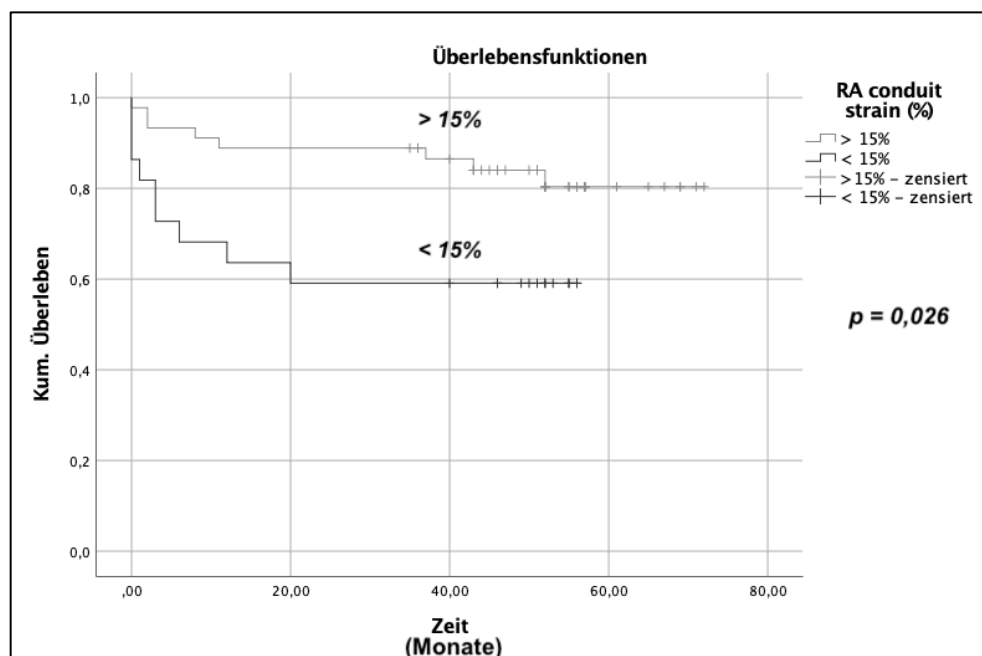


Abbildung 12: Kaplan-Meier – RA conduit strain nach Lebertransplantation

Quelle: Eigene Darstellung

Die Abbildung 13 veranschaulicht die Verteilung des RA conduit strains der 67 LTX-Patienten. Die Risikogruppe ist durch einen gestrichelten Rahmen verdeutlicht. Mithilfe

der Darstellung der Verteilung und der Kenntnis der HR wird erkannt, dass der reduzierte RA conduit strain (15 %) eine kleinere Gruppe betrifft, die ein 2,8-fach erhöhtes Risiko haben zu versterben.

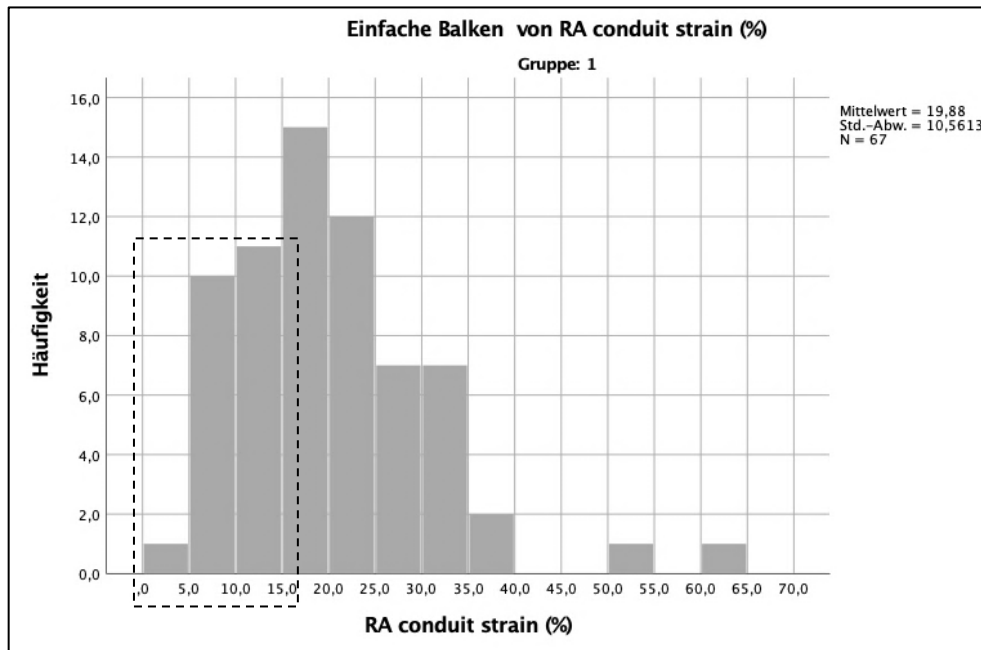


Abbildung 13: Verteilung des RA conduit strains

Quelle: Eigene Darstellung

Zur Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer LTX wird der MELD-Score herangezogen [103]. Vergleichsweise soll der MELD-Score im Folgenden ebenfalls im Rahmen des Kaplan-Meier-Verfahrens sowie nach Cox analysiert werden. Die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit wird in Abbildung 14 dargestellt.

Das Modell ist nach Log Rank (Mantel-Cox) mit $p = 0,336$ nicht signifikant (95 % KI). Es wurden 67 Patienten mit Leberzirrhose berücksichtigt. Davon hatten 46 einen MELD-Score <17 (7 Tote) und 21 von >17 (7 Tote). Hinsichtlich der 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit lässt sich festhalten, dass 12 Monate nach LTX 78,1 % (S 6,1 %) der Gruppe (<17), dagegen 71,4 % (S 9,9 %) der Gruppe (>17) leben.

Es konnte mittels Cox-Analyse ermittelt werden, dass die Hazard Ratio 1,66 (95 %-KI: 0,62 - 4,27; $p = 0,327$) beträgt. Hinsichtlich des MELD-Scores hat die Gruppe >17 damit ein 1,66-fach höheres Risiko zu versterben, als die Gruppe <17 ($p = 0,327$).

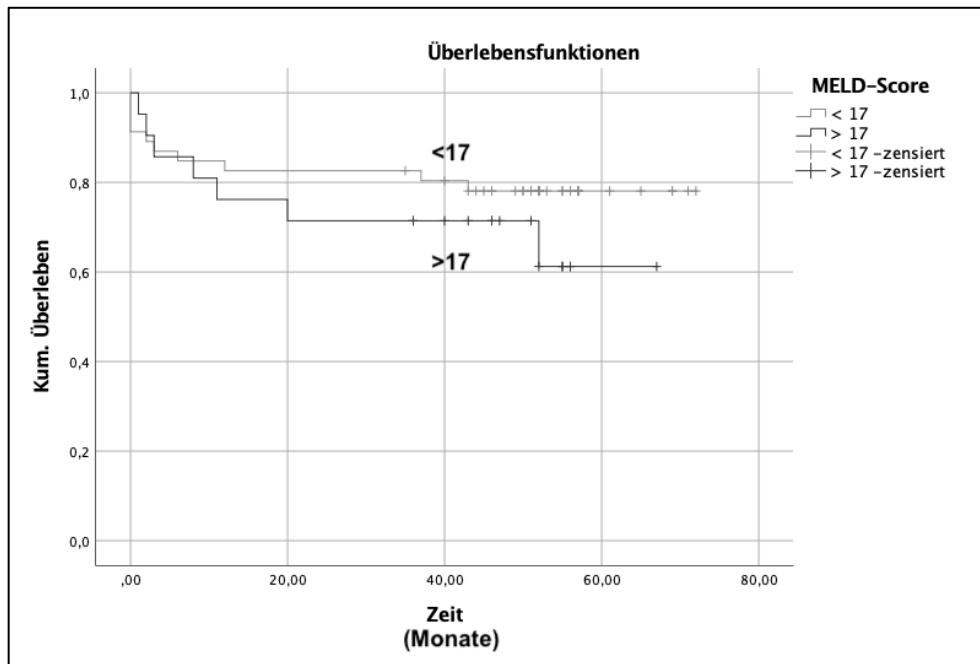


Abbildung 14: Kaplan-Meier – MELD-Score nach Lebertransplantation

Quelle: Eigene Darstellung

3.2 Ergebnisse im Vergleich zur Publikation

Aufgrund der in Abschnitt 2.4 aufgeführten methodischen Unterschiede liegen wenige Abweichungen zwischen Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und der Publikation [99] vor, wie in Tabelle 14 zusammenfassend aufgeführt wird.

Hinsichtlich der 121 statistischen Untersuchungen (Tabellen 7-13) lässt sich bezüglich der Abweichungen zur Publikation festhalten, dass aufgrund der Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests die Variable „RA LDSR (1/s)“ bei einem α von 0,05 statistisch signifikant ist. Darüber hinaus ist die Variable „Longitudinal multilayer Strain Midcardial“ statistisch signifikant. In der Publikation fehlt die Variable, da diese gleichgesetzt wurde. Aufgrund der Literatur [104] wird dieser Wert ebenfalls aufgegriffen und berücksichtigt. Die Korrelationen „Bilirubin – RA contractile strain (%)“ und „MELD – RV Durchmesser basal (mm)“ sind im Gegensatz zur Publikation nicht signifikant. Dies hängt, wie in Abschnitt 2.6 aufgeführt, mit der neuen Berechnung des MELD-Scores und der Bildung der Mittelwerte sowie der Standardabweichungen ohne Median zusammen. Die restlichen Abweichungen betreffen die Wahl der Vorzeichen – diese betreffen jedoch nicht die Signifikanzen.

Damit lässt sich abschließend schlussfolgern, dass von 121 statistischen Untersuchungen (Mann-Whitney-U-Test, t-Test und Spearman-Korrelationstabelle) in

der vorliegenden Arbeit eine weitere Variable „RA LDSR (1/s)“ signifikant ist. Darüber hinaus ist die signifikante Variable „Longitudinal multilayer Strain Midcardial (%)“ berücksichtigt. Demgegenüber weisen die Variablen „Bilirubin – RA contractile strain (%)“ sowie „MELD – RV Durchmesser basal (mm)“ keine Korrelation auf. Bei 5 Variablen beziehungsweise Untersuchungen hat sich das Vorzeichen verändert. In der nachfolgenden Tabelle werden die Unterschiede zusammengefasst:

Tabelle 14: Vergleich der Ergebnisse zur Publikation

Quelle: Eigene Tabelle

	Publikation [99]	Vorliegende Arbeit
Vergleich Arbeiten nach Gruppenunterschiede (t-Test)		
RV GLS (%)	positiver Wert (signifikant)	negativer Wert (signifikant)
RV FWLS (%)	positiver Wert (signifikant)	negativer Wert (signifikant)
RV LMS Endocardial (%)	positiver Wert (signifikant)	negativer Wert (signifikant)
RV LMS Midcardial (%)	-	negativer-Wert (signifikant)
RV LMS Epicardial (%)	positiver Wert (signifikant)	negativer Wert (signifikant)
Vergleich Arbeiten nach Korrelationstabelle (Spearman)		
Bilirubin – RA contractile strain (%)	korreliert positiv (signifikant)	korreliert positiv (nicht signifikant)
ALT – RA reservoir strain (%)	korreliert negativ (signifikant)	korreliert positiv (signifikant)
MELD – RV Durchmesser basal (mm)	korreliert Positiv (signifikant)	korreliert positiv (nicht signifikant)
Vergleich Arbeiten nach Gruppenunterschiede (Mann-Whitney-U-Test)		
RA LDSR (1/s)	positiver Wert (nicht signifikant)	positiver Wert (signifikant)

Darüber hinaus konnten einige Limitationen der Publikation beseitigt werden. In der Publikation findet das linke Herz keine Betrachtung. In dieser Arbeit wird der LV, der bei der TTE-Bewertung des Herzens eine besondere Rolle einnimmt, anhand von 2 etablierten Variablen berücksichtigt. Es konnte gezeigt werden, dass die LV EF bei der Zirrhosegruppe im Mittel nicht betroffen ist. Darüber hinaus wurde aufgezeigt, dass RA reservoir strain und RA conduit strain mit LV EF signifikant mit einem schwachen Effekt korrelieren. Ebenfalls wurde festgestellt, dass der LV Mass Index je nach Geschlecht und Referenzbereich nicht betroffen oder nur mild betroffen ist. Damit liefert der LV nach den beiden etablierten Methoden keine eindeutigen Hinweise hinsichtlich eines LV-Remodelings. Somit sind die festgestellten Veränderungen des rechten Herzens nicht

rein als sekundäre Folge einer Linksherzinsuffizienz zu verstehen. Außerdem finden in der Publikation [99] Überlebenszeitdaten keine Berücksichtigung. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob der Strain beziehungsweise Strain Rate mit der Überlebenswahrscheinlichkeit nach LTX einen Zusammenhang aufweist. Es wurde gefunden, dass ein reduzierter RA conduit strain (<15 %) mit einer 2,8-fach höheren Sterblichkeit assoziiert ist. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass der RA conduit strain sich als sensitiverer Prädiktor zur 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit eignet als der MELD-Score (>17).

4 Diskussion

In diesem Kapitel werden in Abschnitt 4.1 zunächst die Hauptergebnisse zusammengefasst. Anschließend werden diese in Abschnitt 4.2 diskutiert. In Abschnitt 4.3 wird auf die Limitation und den Ausblick eingegangen. Im letzten Abschnitt erfolgt die Schlussfolgerung mit Einordnung der klinischen Bedeutung der Erkenntnisse.

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Bei dieser retrospektiven Querschnittsstudie wurden 67 Patienten mit fortgeschrittener äthyltoxischer Leberzirrhose (Zirrhosegruppe) und 36 gesunde Patienten (Kontrollgruppe) mittels Speckle-Tracking-Echokardiographie hinsichtlich des ZKM-Remodeling vom RV und RA untersucht. Die Hauptergebnisse sind bei einem $\alpha = 0,05$ wie folgt zusammenzufassen:

Demografie und klinische Variablen: Die Zirrhose- und Kontrollgruppe weisen eine ähnliche Geschlechterverteilung und BMI-Verteilung sowie eine unterschiedliche Altersstruktur auf. Hinsichtlich der klinischen Variablen konnte mittels Mann-Whitney-U-Test gefunden werden, dass die Zirrhosegruppe signifikant erhöhte ALT-, AST-, AP-, GGT- und Bilirubin-Werte hat. Der MELD-Score ist ebenfalls signifikant erhöht.

Rechter Ventrikel: Die Untersuchung des RV mittels t-Test hat ergeben, dass 6 von 9 etablierten Variablen aus der Klinik, wie RV EDA, RV ESA, FAC, TAPSE, s_t und IVC nicht signifikant von der Kontrollgruppe zu unterscheiden sind. Die verbleibenden 3 Variablen RV Durchmesser, RV Dicke und PAPs waren dagegen bei der Zirrhosegruppe signifikant erhöht. Die neueren Strain-Variablen, die mittels Speckle-Tracking erhoben wurden, sind bei der Zirrhosegruppe alle (5 von 5) signifikant reduziert – und zwar RV GLS, RV FWLS sowie die 3 LMS (Endocardial, Midcardial und Epicardial).

Linker Ventrikel: Der LV der Zirrhosegruppe zeigt eine normale EF auf. Der LV Mass Index ist je nach Geschlecht und Referenzbereich normal konstituiert oder mild erhöht.

Rechtes Atrium: Die Untersuchung mithilfe des t-Tests des RA hat gezeigt, dass 4 von 7 gängigen klinischen Variablen, wie $RAVI_{min}$, $RAVI_{pre-a}$, RA TotEF und RA PasseEF nicht signifikant von der Kontrollgruppe zu unterscheiden sind. Dagegen unterscheiden sich die verbleibenden 3 Variablen RAA, $RAVI_{max}$ und RA ActEF aufgrund größerer Messwerte signifikant von der Kontrollgruppe. Der Mann-Whitney-U-Test hat hinsichtlich des Strains und Strain Rates des RA dargelegt, dass 5 von 6 Variablen bei der Zirrhosegruppe

signifikant reduziert sind – und zwar RA Reservoir Strain, RA conduit Strain, RA EDSR, RA LDSR und RA SSR. Die verbleibende Variable RA contractile strain zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf.

Korrelationsanalyse: Mithilfe der Spearman-Korrelationsanalyse konnte im Wesentlichen gezeigt werden, dass RV GLS sowie RV FWLS mit AST, ALT, AP und Bilirubin signifikant korrelieren. Darüber hinaus korreliert beispielsweise RA reservoir strain mit ALT und GGT signifikant. Etablierte Parameter, wie RV Durchmesser, RV Dicke und FAC, zeigen keine signifikanten Korrelationen auf. Allerdings konnte eine Korrelation zwischen TAPSE, S_t und PAPs mit MELD gefunden werden. Darüber hinaus hat die Spearman-Korrelationsanalyse gezeigt, dass LV EF mit RA reservoir strain und RA conduit strain signifikant korrelieren. Alle gefundenen Korrelationen zeigen aufgrund des r^2 maximal einen schwachen Effekt auf.

Überlebenszeitanalyse: Anhand des Kaplan-Meier-Verfahrens konnte bei gegebener Signifikanz festgestellt werden, dass bei einem RA conduit strain <15 % im Vergleich zu >15 % die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten um 25,7 % reduziert ist. Der Cox-Analyse zufolge haben Patienten mit einem RA conduit strain von <15 % eine 2,8-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit zu versterben. Weitere Strain-Variablen haben keine prädiktiven Hinweise liefern können.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

In Abschnitt 4.2.1 werden zunächst die Demografie und der BMI als Störvariablen untersucht. Die klinischen Variablen werden in Abschnitt 4.2.2 berücksichtigt. Abschließend wird in den folgenden Abschnitten der RV (Abschnitt 4.2.3) sowie das RA (Abschnitt 4.2.4) vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Arbeit und den Ergebnissen anderer Studien diskutiert.

4.2.1 Demografie und BMI – Störvariablen

Damit eine ähnliche demografische Struktur zwischen beiden Gruppen gegeben ist, wurde vor Beginn der Analyse die Kontrollgruppe methodisch durch Matching in Orientierung an die Zirrhosegruppe ausgewählt. Dabei wurden das Geschlecht und das Alter, soweit die zur Verfügung stehenden gesunden Patienten es ermöglicht haben, berücksichtigt. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde nachgewiesen, dass die Geschlechterverteilung der beiden Gruppen ähnlich ist ($p = 0,643$). Dagegen ist die

Altersstruktur mit einem schwachen Effekt signifikant unterschiedlich ($p = 0,03$; $r = 0,21$). Die grafische Darstellung (siehe Abbildung 9) der Altersstruktur verdeutlicht dies. Dennoch sind die meisten Altersklassen in beiden Gruppen vertreten. Allerdings sind die Altersklassen 45-65 in der Zirrhosegruppe häufiger vertreten, was zur Mittelwertverschiebung zwischen beiden Gruppen führt. Der durchschnittliche Altersunterschied zwischen beiden Gruppen beträgt 5,33 Jahre. Dies erklärt den signifikanten Unterschied, mit einem schwachen Effekt, zwischen beiden Gruppen. Aufgrund des methodischen Vorgehens wurden die meisten Altersklassen zwischen beiden Gruppen berücksichtigt, allerdings konnte aufgrund der beschränkten Anzahl an gesunden Patienten eine Überrepräsentation der Altersklassen 45-65 in der Kontrollgruppe, wie in der Zirrhosegruppe, nicht erreicht werden.

Eine umfangreiche Studie hat die Altersverteilung von Patienten mit Leberzirrhose untersucht [105]. Das Ergebnis der Studie zeigt, dass das Durchschnittsalter von Patienten mit Leberzirrhose $51,5 \pm 10,7$ Jahre beträgt [105]. Dies deckt sich mit der Zirrhosegruppe dieser Arbeit $52,66 \pm 11,71$ Jahre. Verschiedene Studien [106-109] untersuchten das Herz ebenfalls mittels Speckle-Tracking mit ebenfalls unterschiedlicher Altersstruktur zwischen zwei Gruppen. Unabhängig von der Altersstruktur anderer Studien, gibt der mittlere Altersunterschied von 5,33 Jahren bei ähnlicher Geschlechterverteilung bei der vorliegenden Altersstruktur keine Hinweise auf eine unterschiedliche Herzfunktion, Morphologie und Strain (RV GLS: $p = 0,459$, FAC: $p = 0,196$, RV EDV: $p = 0,386$ und TAPSE: $p = 0,264$) anhand des 4-Kammer-Blicks [110]. Diese Studie [110] hat damit gezeigt, dass die Gruppen trotz des Altersunterschieds der Patienten in dieser Arbeit hinsichtlich der Herzfunktion vergleichbar sind. Deshalb kann vor dem Hintergrund von Störvariablen das Alter und das Geschlecht bezüglich der untersuchten Variablen ausgeschlossen werden. Eine grafische Analyse der Primärdaten hat ebenfalls keine Hinweise auf Störvariablen aufgrund des Geschlechts oder Alters zwischen beiden Gruppen geben können. Damit kann zusammenfassend festgehalten werden, dass beide Gruppen, die zur Analyse der erhobenen Variablen herangezogen wurden, trotz Altersunterschied als vergleichbar bezeichnet werden können.

Der BMI beträgt $24,94 \pm 3,75$ kg/m² (Kontrollgruppe) beziehungsweise $26,36 \pm 6,97$ kg/m² (Zirrhosegruppe). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist im Mittel $1,42$ kg/m². Ein erhöhter BMI belastet das Herz- und Kreislaufsystem [111]. Damit könnte der Unterschied als Störvariable bei der Untersuchung des rechten Herzens fungiert haben. Beispielsweise stellt ein erhöhter BMI ($\geq 27,5$ kg/m²) ein erhöhtes Risiko für

Herzinsuffizienz bei gegebener Ejektionsfraktion dar [112]. Andere Studien haben gefunden, dass im späteren Erwachsenenalter ein leicht erhöhter BMI (bis circa 28 kg/m²) vor kardiovaskulärer Sterblichkeit schützt [113]. Allerdings wurde dies widerlegt, nachdem der maximale BMI vor dem Hintergrund eines längeren Zeitraums in Betracht gezogen wurde [114]. Es wird festgestellt, dass die Betrachtung des maximalen BMI über einen längeren Zeitraum hinweg das tatsächliche Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen angibt [111,113,114]. Der BMI dient weiterhin als Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, allerdings sollte der BMI der vergangenen Jahrzehnte berücksichtigt werden, um eine zuverlässigere Risikoeinschätzung durchzuführen [111]. Vor dem Hintergrund des Alters der Zirrhosegruppe kann anhand des BMI festgestellt werden, dass das atherosklerotische sowie kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko geringer ist, als bei der Kontrollgruppe (Studie mit n = 6437) [111]. Allerdings ist das Risiko für Herzinsuffizienz leicht erhöht [111]. Dagegen erkennt die Studie [112] das Risiko für Herzinsuffizienz erst bei einem BMI $\geq 27,5$ kg/m². Abschließend bleibt anhand der Studien festzustellen, dass der BMI über Jahrzehnte hinweg herangezogen werden müsste, um diesen als Störvariable hinsichtlich atherosklerotischer sowie kardiovaskulärer Erkrankungen zu identifizieren. Hinsichtlich der Herzinsuffizienz bleibt in dieser Arbeit festzustellen, dass kein Risiko oder nur ein sehr geringes Risiko aufgrund des BMIs dieser Arbeit besteht. Aufgrund der unterschiedlichen Standardabweichungen des BMIs (3,75 und 6,97 kg/m²) und der Altersstruktur zwischen beiden Gruppen ist ein zuverlässiger Vergleich nicht möglich. Der BMI stellt für jedes Alter ein anderes Risiko dar. Weiterhin war es aufgrund fehlender Datengrundlage nicht möglich den BMI über Jahrzehnte zu erheben. Deshalb kann der BMI als Störvariable nicht vollständig ausgeschlossen werden. Allerdings hat eine multiple Regressionsanalyse keine Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen den Variablen in Abhängigkeit des BMIs in beiden Gruppen dieser Arbeit geben können.

4.2.2 Klinische Variablen

Die Variablen ALT, AST, AP, GGT, Kreatinin, Bilirubin und MELD sind bei der Kontrollgruppe im Referenzbereich [115,116]. Damit ist die Kontrollgruppe hinsichtlich der Leber als gesund zu bewerten. Dagegen sind bei der Zirrhosegruppe, abgesehen von Kreatinin, alle Variablen signifikant unterschiedlich erhöht ($p < 0,001$). Die durchschnittlichen Werte von ALT, AST, AP, GGT sowie Bilirubin decken sich mit den Ergebnissen einer Studie [117]. Die De Ritis Ratio (AST/ALT) liegt nach der Studie [117]

für die äthyltoxische Leberzirrhose bei $2,54 \pm 0,77$. Nach denselben Autoren liegt die De Ritis Ratio bei nicht äthyltoxische Leberzirrhose < 1 . Andere Arbeiten zeigen beispielsweise auf, dass eine äthyltoxische Leberzirrhose bei einer Ratio ≥ 2 in 90 % der Fälle erkannt werden kann [118]. In der vorliegenden Arbeit konnte eine De Ritis Ratio von $1,48 \pm 0,57$ ermittelt werden. Dies deckt sich mit der Studie, die für äthyltoxische Lebererkrankungen eine Ratio von 1,45 gefunden hat [119].

Die Zirrhosegruppe ist aufgrund des Kreatinins von $0,98 \pm 0,55$ mg/dL, welches im Referenzbereich liegt, hinsichtlich der Niere als durchschnittlich gesund zu werten [116]. Deshalb wird vermutet, dass die ALZ der jeweiligen Patienten vor allem mit der Leber und dem Herz assoziiert sind.

Der ermittelte MELD-Score beträgt bei der Zirrhosegruppe $14,21 \pm 7,89$. Somit wird bei diesem Score im Durchschnitt eine LTX durchgeführt. Es wurde in einer Studie gezeigt, dass ein MELD-Score unter 17 eine 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 94,3 % und Patienten mit einem MELD von ≥ 17 eine 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 75,4 % haben [103]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde gefunden, dass bei einem MELD-Score ≥ 17 die Überlebenswahrscheinlichkeit mit 78,1 %, – also um 2,7 % – besser ist als in der Studie. Den Ergebnissen von [103] kann aufgrund der kleinen Abweichung gefolgt werden.

Interessanterweise wurde in dieser Arbeit gefunden, dass die Herzfunktion (Conduit-Strain %) einen sensitiveren Prädiktor für die 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit nach LTX darstellt als der MELD-Score. So konnte gezeigt werden, dass die Hazard Ratio von Conduit Strain (<15 %) 2,8 beträgt (95 %-KI: 1,08 - 7,29; $p = 0,034$). Beim MELD-Score dagegen – ohne Signifikanz – eine Hazard Ratio von 1,66 (95 %-KI: 0,62 - 4,27; $p = 0,327$). Dies ist die erste Arbeit, in der gefunden wurde, dass der Conduit Strain eine bessere Prognose der 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit darstellt als der MELD-Score. Damit kann festgehalten werden, dass der Conduit Strain hinsichtlich LTX bei der Vor- und Nachsorge womöglich besser berücksichtigt werden muss.

4.2.3 Rechter Ventrikel

Bei einer ZKM wurden funktionelle und strukturelle Veränderungen des Herzens kaum im rechten Herzen beobachtet [120]. Bei der Studie [120] wurde der Strain, der mittels Speckle-Tracking erhoben werden könnte, nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Arbeit hat die Untersuchung des RV hinsichtlich etablierter Variablen Folgendes ergeben: Die Variablen RV Durchmesser (abnormal >42 mm), RV Dicke (abnormal >5 mm) und

PAPs (abnormal >35 mmHg) der Zirrhosegruppe sind im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich, aber befinden sich im Referenzbereich [86] (siehe Tabelle 8). Kein signifikanter Unterschied konnte hinsichtlich RV EDA (normal $18,5 \pm 5$ cm²), EV ESA (normal 8 ± 4 cm²), FAC (normal $42,6 \pm 8,7$ %), TAPSE (normal $26,0 \pm 3,8$ mm), s_t (abnormal < 12 cm/s) sowie IVC (abnormal > 21 mm) zwischen beiden Gruppen gefunden werden [62,86,110]. Diese Variablen entsprechen ebenfalls dem Referenzbereich [62,86,110] (siehe Tabelle 8). In einer anderen Studie wies die Zirrhosegruppe ebenfalls vergrößerte RV EDA und RV ESA als die Kontrollgruppe auf [121]. In [121] konnte für FAC und TAPSE ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Zirrhosegruppe gefunden werden. Eine andere Studie hat ähnliche Ergebnisse gefunden [121]. Infolgedessen kann bei der Zirrhosegruppe anhand dieser Variablen und dem Referenzbereich kein eindeutiger Hinweis auf eine ZKM gefunden werden. Vielmehr konnte mithilfe von FAC und TAPSE und s_t nach Leitlinien eine erhaltene systolische Funktion in beiden Gruppen gefunden werden [122,123].

Die Untersuchung von RV-Strain-Variablen hat Folgendes ergeben: Die Berücksichtigung des GLS des rechten Ventrikels kann Informationen hinsichtlich Dysfunktionen und der Prognose liefern [18,83,124]. Eine Studie fand anhand der Analyse im 4-Kammer-Blick im Mittel einen GLS von $-25,4 \pm 5,0$ % (männlich und weiblich, $n = 128$) [110]. Hinsichtlich der Altersgruppe der 50-59 Jährigen (männlich und weiblich, $n = 144$) konnte ein GLS von $-25,6 \pm 4,7$ % gemessen werden ($n = 144$) [110]. Die Kontrollgruppe liegt mit $-21,83 \pm 1,69$ % im Referenzbereich für GLS. Dagegen konnte nachgewiesen werden, dass der GLS der Zirrhosegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt ist und nach beiden Referenzbereichen mit $-19,77 \pm 4,16$ % außerhalb der Standardabweichung liegt. Der RV GLS eignet sich für die Beurteilung der systolischen RV-Funktion [83]. Da der RV GLS reduziert ist, kann eine RV-Dysfunktion festgestellt werden. Studien, die den Strain in Zusammenhang mit RV und RA untersucht haben, sind kaum zu finden. Bei den Studien, die gefunden wurden, wurde gezeigt, dass Patienten mit Leberzirrhose eine RV-Dysfunktion haben [125]. Dem kann mit den Erkenntnissen dieser Arbeit gefolgt werden. Darüber hinaus kann der Studie [96] gefolgt werden, die gefunden hat, dass der GLS ein besserer Indikator für die Diagnose der RV-Dysfunktion ist als die etablierte RV-Variablen, wie beispielsweise RV ESA und RV EDA [96]. Bei einer weiteren Studie wurde nachgewiesen, dass der GLS bei der Beurteilung des Schweregrads der RV-Funktionsstörung bei Patienten

Leberzirrhose überlegen ist [125]. Dieses Ergebnis stützt ebenfalls die Findungen dieser Arbeit.

Der GLS des rechten Herzens zeigt eine schwache Korrelation mit morphologischen Parametern des rechten Herzens auf [98]. In der vorliegenden Arbeit befinden sich diese Variablen aufgrund der schwachen Korrelation mit dem GLS im Referenzbereich. Die Erhöhung von PAPs gibt keinen Hinweis auf eine Erkrankung des rechten Herzens, da dieser sich im Mittel im Referenzbereich befindet, wie gezeigt wurde. Eine weitere Studie zeigt ebenfalls, dass der GLS keine signifikante Korrelation mit PAPs hat [98]. Deshalb kann der GLS als besserer Indikator für die RV-Dysfunktionen dienlich sein als PAPs oder morphologische/etablierte Variablen. Damit wird der Studie [98] gefolgt.

Der RV FWLS beträgt bei Gesunden -24 ± 5 % (männlich und weiblich, $n = 77$) [60]. In der vorliegenden Arbeit wurde bei der Kontrollgruppe ein RV FWLS von $-26,49 \pm 3,07$ % gefunden. Die Zirrhosegruppe hat ein RV FWLS von $-23,37 \pm 5,87$ % und ist damit im Vergleich zur Kontrollgruppe dieser Arbeit signifikant unterschiedlich erniedrigt ($p < 0,001$). Zwar konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, doch befinden sich die Messwerte im großen Umfang innerhalb der Standardabweichung der Kontrollgruppe und Referenz von [60]. Darüber hinaus ist nach den Leitlinien von 2015 eine Dysfunktion bei einem RV FWLS $< -20,00$ % festzustellen [84]. Bei 16 von 67 Patienten der Zirrhosegruppe konnte ein RV FWLS $< -20,00$ % gefunden werden – dies sind 23,9 % der Patienten. Bei der Kontrollgruppe war keine RV FWLS Messung $< -20,00$ %. RV FWLS repräsentiert die freie äußere Wand des RV – das Septum wird bei der Messung nicht berücksichtigt. Das bedeutet, dass der GLS global RV FWLS sowie das Septum berücksichtigt. Allerdings kann das Septum aufgrund des LV ebenfalls beeinträchtigt sein. Infolgedessen wird geschlussfolgert, dass der RV FWLS unabhängig vom LV auf ein RV-Remodeling hinweist – allerdings ist aufgrund des breiten Referenzrahmens [60,84] die Sensitivität im Vergleich zum GLS eingeschränkt. Im Vergleich zu den etablierten Variablen zeigte RV FWLS in einer Studie [98] eine höhere Empfindlichkeit, um eine RV-Dysfunktion zu identifizieren. Dem Ergebnis kann, wie aufgezeigt wurde, gefolgt werden. Die Heranziehung des GLS zeigt auf, dass alle Patienten bei denen RV FWLS nach Leitlinien von 2015 [84] vermindert ist (bei 23,9 %), ebenfalls anhand des GLS identifiziert werden können. Insgesamt bleibt festzustellen, dass bei 23,9 % der Zirrhosegruppe die rechte freie Wand nach den Leitlinien betroffen ist, allerdings ebenfalls mit GLS vollumfänglich identifiziert werden können. Darüber hinaus ist in dieser Arbeit hinsichtlich des RV-Remodelings der RV FWLS als weniger sensitiv im Vergleich

zum GLS zu erkennen. Alternativ kann erwartet werden, dass die rechte Wand bei Patienten mit Leberzirrhose regional weniger betroffen ist als der RV global beziehungsweise GLS. Inwiefern die Betroffenheit des Septums durch das LV ausgeprägt ist, kann nicht ermittelt werden. Grundsätzlich ist zu erwarten, dass das Septum sich isoliert vom LV-Remodeling verändert. Um eine abschließende Aussage treffen zu können, werden weitere Studien benötigt.

Die Variable LMS (Multilayer: Endocardial, Midcardial und Epicardial) deutet auf den Fortschritt der Erkrankung hin, da sich das Myocard-Remodeling von innen (Endocardial) über die mittlere Schicht (Midcardial) nach außen (Epicardial) vollzieht [68,126]. Dies wurde beim LV vor dem Hintergrund von Ischämie nachgewiesen [68,126]. Es existieren nicht viele Untersuchungen des RV LMS. Bei einer Studie konnte gefunden werden, dass Diabetes Mellitus Typ 2 und Bluthochdruck ebenfalls ein RV-Remodeling in allen drei Layern verursacht [80]. Es konnte bei Patienten mit Leberzirrhose ebenfalls ein signifikant erniedrigter Strain in allen drei Layern gefunden werden. Daraus lässt sich schließen, dass das RV-Remodeling der Zirrhosegruppe das gesamte Myocard betrifft.

Die Untersuchung des RV kann dazu nützlich sein, eine frühzeitige Einschätzung über die Beeinträchtigung der linksventrikulären diastolischen Funktion zu geben [97]. Die Ergebnisse dieser Arbeit haben ergeben, dass mit den etablierten Variablen, wie LV EF und LV Mass Index, keine eindeutigen Informationen hinsichtlich einer Dysfunktion des LV geliefert werden können. Die LV EF ist normal und der LV Mass Index ist mild betroffen. Neuere Studien verwenden ebenfalls den etablierten Parameter LV EF zur Evaluation der LV-Herzfunktion, beispielsweise bei der Untersuchung von Anämie und kathetergestütztem perkutanem Aortenklappenersatz (TAVI) [127]. Allerdings zeigen Studien, die mit Speckle-Tracking durchgeführt wurden, dass der Strain sensitiver als der etablierte LV EF ist, um die LV-Funktion nach TAVI zu bewerten [128]. Hinsichtlich des LV halten ebenfalls weitere Autoren fest, dass Strain ein besserer Indikator ist als LV EF [36,37]. Aufgrund [97] und [128] sowie der Erkenntnisse dieser Arbeit, wird vermutet, dass der LV aufgrund des reduzierten RV-Strains der Zirrhosegruppe ebenfalls beeinträchtigt sein könnte. Um die Vermutungen abschließend zu klären, müsste eine Strain-Analyse des LV erfolgen. Eine Folgestudie der Klinik betreibt bereits Forschungen, um zu klären, ob eine Beeinträchtigung der linksventrikulären diastolischen Funktion zu finden ist.

Abschließend bleibt festzustellen, dass die Studie von 2007 [120], die funktionelle und strukturelle Veränderungen im RV auf der Basis der etablierten Variablen kaum findet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die RV-Betroffenheit bei gegebener LV EF mittels Strain nachgewiesen werden konnte. Es konnten funktionelle Dysfunktionen des RV bei gegebener systolischer Funktion gefunden werden. Dieses Remodeling wird durch RV FWLS, das unabhängig vom LV ist, verdeutlicht. Hinsichtlich etablierter RV-Variablen behält die Studie [120] recht. Denn in dieser Arbeit konnten mit etablierten Variablen keine RV-Veränderungen – außerhalb des Referenzrahmens – der Zirrhosegruppe gefunden werden.

4.2.4 Rechtes Atrium

Die Untersuchung des RA hat hinsichtlich etablierter Variablen Folgendes ergeben: Die Variablen RAA (abnormal $>18 \text{ cm}^2$) [86], RAVI_{max} (normal $23 \pm 7 \text{ mL/m}^2$) und RA ActEF (normal $35 \pm 11 \%$) der Zirrhosegruppe sind im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich erhöht und befinden sich im Mittel in den Referenzbereichen [129]. Zwischen beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich RAVI_{min} (normal $10 \pm 4 \text{ mL/m}^2$), $\text{RAVI}_{\text{pre-a}}$ (normal $15 \pm 5 \text{ mL/m}^2$), RA TotEF (normal $58 \pm 9 \%$), RA PassEF (normal $34 \pm 12 \%$) gefunden werden [129]. Diese Variablen entsprechen ebenfalls im Mittel dem Referenzbereich [129].

Beispielsweise fallen beim RAA 21 von 67 Patienten (31,34 %) der Zirrhosegruppe aus dem Referenzbereich – bei der Kontrollgruppe sind es 2 von 37 Patienten (5,41 %). Mit dieser etablierten Methode können 31,34 % der Patienten der Zirrhosegruppe mit abnormaler RA-Morphologie identifiziert werden. Eine Studiengruppe hat ebenfalls gefunden, dass RA bei Leberzirrhose signifikant erhöht ist [130]. RAVI_{max} und RA ActEF haben eine höhere Standardabweichung, doch der Mittelwert liegt näher an dem Mittelwert des Referenzrahmens als bei der Kontrollgruppe. Daher lässt sich anhand der etablierten Variablen RAVI_{max} und RA ActEF trotz statistischem Unterschied auf keine Dysfunktion des RA schließen. Bei beiden Variablen ist die Sensitivität geringer als anhand der Bewertung der Dysfunktion durch RAA. Über die Spezifität kann keine Aussage gemacht werden, weil nicht bekannt ist, wer eine ZKM hat. RAVI_{min} , $\text{RAVI}_{\text{pre-a}}$, RA TotEF und RA PassEF, die sich nicht signifikant unterscheiden und im Mittel im Referenzbereich liegen, deuten statistisch ebenfalls auf keine Dysfunktion hin [131,132]. Darüber hinaus hat die Spearman-Korrelationsanalyse gezeigt, dass RA TotEF und RA Pass EF keine signifikante Korrelation mit AST, ALT, AP, GGT, Bilirubin und MELD aufweisen. RA ActEF, das einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gezeigt hat, korreliert signifikant negativ mit MELD. Allerdings wurde gezeigt, dass ActEF

sich im Mittel im Referenzbereich befindet. Infolgedessen kann bei der Zirrhosegruppe anhand der etablierten Variablen und Berücksichtigung des Referenzbereichs kein eindeutiger Hinweis auf eine Dysfunktion beziehungsweise ZKM gefunden werden. Die Variablen, die aus dem Referenzbereich fallen, haben keine größere Sensitivität als 31,34 %, insofern alle Patienten der Zirrhosegruppe eine ZKM haben.

Die Strain- und Strain Rate-Untersuchung des RA hat Folgendes ergeben: Außer RA contractile strain sind alle Strain Variablen und Strain Rates signifikant unterschiedlich erniedrigt. Die Spearman-Korrelationsanalyse hat ergeben, dass die Strains im Gegensatz zu den etablierten Variablen, eine signifikante Korrelation mit ALT und GGT gezeigt haben. In einer Studie haben die Autoren festgehalten, dass die Strain Rates volumenunabhängige Messungen sind, die weitere Informationen über die Pathophysiologie und Hämodynamik geben [133]. Das RA moduliert die reservoir und conduit Funktion dynamisch [129]. Die Ratio zwischen reservoir und conduit Funktion steht in Zusammenhang mit dem RV-Druck und RA-Druck zum Zeitpunkt von RAV_{max} , wobei erhöhte RV-Drücke die conduit Funktion begünstigen [129]. Die Ratio steht jedoch in umgekehrter Beziehung zum Herzzeitvolumen was zu einer Zunahme des reservoirs führt, was wiederum das Herzzeitvolumen erhöht [129]. Pathologische Zustände können entsprechend durch phasische Funktionen des RA, die mittels Strain und Strain Rate gemessen werden, ausgedrückt werden [129]. Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse existieren nur wenige Studien, die das RA mittels Speckle-Tracking-Analyse untersucht haben. Beim Speckle-Tracking soll das RA die „vernachlässigte Herzkammer“ sein [134]. In der Publikation von Rai et al. [134] werden einige Anwendungsmöglichkeiten hinsichtlich Diagnostik von Erkrankungen dargestellt, allerdings bleibt die Leberzirrhose vernachlässigt. Dies hat ebenfalls eine Literaturrecherche ergeben. Deshalb kann ein Vergleich mit wenigen Studien erfolgen. Beispielsweise wurde bei Patienten mit PAH gefunden, dass ein reduzierter RA-Strain ein Hinweis auf abnormale Hämodynamik ist [135]. Demzufolge könnte aufgrund der signifikant unterschiedlichen Strain sowie Strain Rates die Hämodynamik aufgrund der Leberzirrhose beeinträchtigt sein. Dies verdeutlicht ebenfalls der statistisch signifikant erhöhte PAPs – allerdings befindet sich dieser noch im Referenzrahmen. Dies deutet darauf hin, dass die Strains und Strain Rates sensiblere Indikatoren für ein Remodeling des Herzens sein können. In einer anderen Studie [136] wurde das RA bei Mukoviszidose untersucht, doch es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Strain und Strain Rate des RA gefunden werden, obwohl der PAPs höher lag als bei der Zirrhosegruppe dieser Arbeit [136].

Dieses Ergebnis würde gegen isoliert druckbedingtes Remodeling und für inflammatorisches Remodeling des RA sprechen [25]. Die phasischen Funktionen sind aufgrund der erniedrigten Strain Rates verändert, was nach [129] eine veränderte Ratio zwischen reservoir und conduit bedeutet, was wiederum zu einer Veränderung des Herzzeitvolumens führen sollte. Der RA reservoir- und conduit Strain wurde mit der LV EF mithilfe von Streudiagrammen in Verbindung gebracht. Die jeweils schwache Korrelation verdeutlicht die zusammenhängende Hämodynamik zwischen RA und LV bei normaler LV EF. Darüber hinaus kann der RA-Strain als Prädiktor des Behandlungserfolgs von Hypertonie dienen [135,137]. Hierzu hat das Kaplan-Meier-Verfahren sowie die Cox-Analyse ergeben, dass das Überleben mit einer Hazard Ratio von 2,8 (95 %-Ki: 1,08 – 7,29; $p = 0,034$) nach LTX mithilfe des RA conduit Strains ($< 15\%$) vorausgesagt werden kann. Davon waren 22 von 67 Patienten betroffen, die mittels einer Speckle-Tracking Untersuchung und Diagnose eine spezifische Behandlung erhalten können. Der RA conduit Strains ($< 15\%$) ist in der vorliegenden Arbeit ein sensitiverer Prädiktor als der etablierte MELD-Score, der ebenfalls neben 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit verwendet wird (HR 1,66; 95 %-Ki: 0,62 – 4,27; $p = 0,327$). Solches Ergebnis konnte vor dem Hintergrund der Leberzirrhose in der Literatur nicht ermittelt werden. Andere Autoren haben gefunden, dass der conduit Strain sich als Prädiktor bei PAH eignet [69,135]. Deshalb wird vermutet, dass die mittels Speckle-Tracking nachgewiesene veränderte Hämodynamik bei Leberzirrhose, wie sie bei PAH in ähnlicher Weise stattfindet, obwohl der PAPs zur Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich ist, sich jedoch im Referenzbereich befindet. Gegen das isoliert druckbedingte RA-Remodeling spricht die Tatsache, dass Strain und Strain Rate bei Mukoviszidose Patienten (Überlebende, $n = 64$) mit eingeschränkter Lungenfunktion und noch höherem PAPs (31 ± 12 mmHg) normwertig sind [136]. Demgegenüber kann aufgeführt werden, dass die Mukoviszidose-Gruppe (Überlebende) wesentlich jünger ist (34 ± 11 Jahre), als die Zirrhosegruppe dieser Arbeit ($52,66 \pm 11,71$ Jahre) [136]. Womöglich hat das Alter beziehungsweise die Dauer der „Exposition“ der Erkrankung einen Einfluss auf den Fortschritt des kardialen Remodelings. Eine weitere Mukoviszidose-Gruppe (Nicht-Überlebende, $n = 18$) mit PAPs von 35 ± 10 mmHG liegt bereits außerhalb der Norm [136]. Die Strains und Strain Rates zeigen weiterhin keine signifikante Veränderung, jedoch sind RA LDSR und RA SSR leicht erhöht. Bei den Ergebnissen dieser Arbeit sind die Strain Rates demgegenüber reduziert. Die Richtung der Verschiebung der Strain Rates könnte Hinweise auf die Art

des Remodelings geben. Jedoch fehlen Studien, um Vergleiche ziehen zu können. Die layer-spezifischen Strains wurden in keinem Ventrikel erhoben [136]. Deshalb kann keine Einschätzung über die Betroffenheit des Myocards hinsichtlich des Strains gemacht werden. Der in den drei Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedliche RA GLS spricht jedoch gegen eine Betroffenheit des RA. Die inflammatorischen Effekte könnten beim ZKM-Remodeling hinsichtlich Art und Umfang eine besondere Stellung einnehmen, wie der Strain und die Strain Rates zeigen. Um die Erkenntnisse hinsichtlich des RA zu festigen, werden weitere Studien benötigt.

4.3 Limitation und Ausblick

Die vorliegende Arbeit hat Limitationen. Bei der Studienart handelt sich um eine retrospektive Studie. Es wurden TTE-Bilder analysiert, die im klinischen Alltag aufgenommen wurden. Die Aufnahmen waren nicht optimiert, da das rechte Herz bei der TTE-Bewertung eine untergeordnete Rolle einnimmt. Darüber hinaus werden gesunde Patienten selten echokardiografisch untersucht. Infolgedessen war die Stichprobengröße für beide Gruppen aufgrund der Bildqualität beziehungsweise fehlender Aufnahmen oder der Erkrankungen der Patienten beschränkt. Für die Zirrhosegruppe $n = 67$ und die Kontrollgruppe $n = 36$ lag eine Effektstärke von $d = 0,59$ bei einem zweiseitigen KI-95 % mit einer Power von 0,8 vor. Aufgrund von $d = 0,59$ musste ein mittlerer Effekt gemessen werden, um eine Signifikanz nachzuweisen. Aufgrund des Signifikanzniveaus $\alpha = 0,05$, beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit 5 % die Nullhypothesen der statistischen Tests zu verwerfen, obwohl sie richtig sind (Typ-I Fehler). Die Typ-II Fehler repräsentieren die Wahrscheinlichkeit eine falsche Nullhypothese zu verwerfen, obwohl diese richtig ist. Aufgrund der Vielzahl der durchgeführten statistischen Tests können die Typ-I und Typ-II Fehler entsprechend der aufgeführten Wahrscheinlichkeiten aufgetreten sein. Demgegenüber kann aufgeführt werden, dass die ganzheitliche Betrachtung der Signifikanzen hinsichtlich etablierter Variablen und der neueren Strain sowie Strain Rate Variablen in Summe eindeutige Unterschiede aufzeigen.

Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass das kardiale Remodeling aufgrund des Alkohol-Abusus stattgefunden hat. Die LV EF und der LV Mass Index wurde als etablierte Variable zur Evaluation des linken Herzens berücksichtigt, allerdings ist nicht bekannt, inwiefern der Strain sowie die Strain Rates des linken Herzens betroffen sind. Darüber hinaus konnte der unterschiedliche BMI der beiden Gruppen, trotz nicht

messbaren statistischen Unterschieds, in der Diskussion als Störvariable nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Hinsichtlich des Ausblicks lässt sich festhalten, dass weitere Untersuchungen mit Patienten nach LTX zeigen werden, inwiefern sich die Herzfunktion verbessert hat. Damit kann der Zusammenhang zwischen Grad der Leberzirrhose und vermindertem Strain belegt werden. Vor dem Hintergrund verschiedener Grunderkrankungen, die das Herz betreffen, werden weitere Speckle-Tracking-Analysen benötigt, um die ZKM hinsichtlich der Hämodynamik und Inflammation besser einzuordnen. Die Speckle-Tracking-Analyse von verschiedenen Leberzirrhose-Ätiologien mit großen Fallzahlen könnte dabei helfen Rückschlüsse hinsichtlich der Remodeling-Mechanismen zu ziehen. Der conduit Strain, in dieser Arbeit als sensitiverer Prädiktor als der MELD-Score, bedarf weiterer Untersuchungen, um diesen für den klinischen Einsatz zu bestätigen.

Im Jahr 2015 sind in Deutschland 15.190 Menschen an einer Leberzirrhose verstorben, davon 7.936 an einer äthyltoxischen Leberzirrhose, wie in der Einleitung erläutert. Wie in dieser Arbeit gefunden, kann die Speckle-Tracking-Analyse zu einer frühzeitigen Erkennung der ZKM führen und damit die darauffolgende Therapie beeinflussen und potenziell die Morbidität sowie Mortalität reduzieren.

4.4 Schlussfolgerung und klinische Bedeutung

Das 1. Ziel der vorliegenden Arbeit war es das Remodeling des RV und RA bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose im Endstadium mittels Speckle-Tracking-Analyse zu untersuchen. Die Analyse hat ergeben, dass alle Strains des RV (5 von 5) sowie die Strains (2 von 3) und Strain Rates (3 von 3) des RA signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe sind. Eine Ausnahme stellt der RA contractile Strain dar (kein signifikanter Unterschied). Mit dem Ergebnis konnte ein Rechtsherz-Remodeling nachgewiesen werden.

Darüber hinaus bestand das 2. Ziel darin zu prüfen, ob die Strains sowie Strain Rates des RV und RA sich als Prädiktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit von Lebertransplantierten eignet. Die Untersuchung hat ergeben, dass sich der conduit Strain (<15 %) in dieser Arbeit als sensitiverer Prädiktor zur 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit als der MELD-Score herausgestellt hat.

Als 3. Ziel sollten etablierte echokardiographische Variablen, wie beispielsweise Volumen, Fläche, Druck oder Maße des RV sowie RA, durch Auswertung von TTE-Bildern sowie demografische und klinische Variablen zwecks Vergleichbarkeit und Abschätzung der klinischen Relevanz berücksichtigt werden. Aufgrund der Berücksichtigung dieser Variablen konnte beim 1. Ziel gezeigt werden, dass die Strains sowie Strain Rates reduziert sind, obwohl nach etablierten Variablen die systolische Funktion des RV gegeben ist. Damit sind die neueren Variablen Strain und Strain Rate sensitivere Indikatoren als die etablierten Variablen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die LV EF nicht beeinträchtigt ist.

Im Rahmen einer LTX kann die Speckle-Tracking-Analyse zusätzliche Informationen hinsichtlich Diagnostik und Prognose in Hinblick auf das Outcome und Therapiemanagement geben. Die Berücksichtigung der Speckle-Tracking-Analyse des RV und RA ist zumindest bei spezifischen Fragestellungen in den klinischen Alltag zu integrieren.

5 Literaturverzeichnis

1. Mokdad, A.A.; Lopez, A.D.; Shahrzad, S.; Lozano, R.; Mokdad, A.H.; Stanaway, J.; Murray, C.J.; Naghavi, M. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.* 2014;12:145. 25242656.
2. Monivas Palomero, V.; Durante-Lopez, A.; Sanabria, M.T.; Cubero, J.S.; Gonzalez-Mirelis, J.; Lopez-Ibor, J.V.; Navarro Rico, S.M.; Krsnik, I.; Dominguez, F.; Mingo, A.M.; Hernandez-Perez, F.J.; Caverio, G.; Santos, S.M. Role of Right Ventricular Strain Measured by Two-Dimensional Echocardiography in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(7):845-53 e1. 31078369.
3. Shukla, M.; Park, J.H.; Thomas, J.D.; Delgado, V.; Bax, J.J.; Kane, G.C.; Howlett, J.G.; White, J.A.; Fine, N.M. Prognostic Value of Right Ventricular Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography in Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2018;34(8):1069-78. 30056845.
4. Statistisches Bundesamt (Destatis). Todesursachen in Deutschland. 2017. p. 51.
5. Lukaschek, K.; Erazo, N.; Baumert, J.; Ladwig, K.H. Suicide mortality in comparison to traffic accidents and homicides as causes of unnatural death. An analysis of 14,441 cases in Germany in the year 2010. *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9(3):924-31. 22690173.
6. Heuer, A.J. Kardiale Veränderungen bei Personen mit Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie: Eine Autopsiestudie [Dissertation]. Hamburg: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; 2014. 25-45.
7. Harayama, Y.; Morii, K.; Kuribayashi, M.; Takechi, R.; Yonehara, S.; Matsumoto, K.; Masuda, T.; Yamamoto, T.; Nakamura, S.; Okushin, H. [Cirrhotic cardiomyopathy-associated acute cardiac failure in a patient with decompensated alcoholic cirrhosis with massive hepatic hydrothorax]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2019;116(7):607-16. 31292323.

8. Dourakis, S.P.; Geladari, E.; Geladari, C.; Vallianou, N. Cirrhotic cardiomyopathy: The interplay between liver and cardiac muscle. How does the cardiovascular system react when the liver is diseased? *Curr Cardiol Rev.* 2019. 31072296.
9. Moller, S.; Henriksen, J.H. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(4):526-38. 16489664.
10. Lebrec, D.; Nouel, O.; Corbic, M.; Benhamou, J.P. Propranolol--a medical treatment for portal hypertension? *Lancet.* 1980;2(8187):180-2. 6105342.
11. Sauerbruch, T.; Schierwagen, R.; Trebicka, J. Managing portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *F1000Res.* 2018;7. 29780579.
12. Carvalho, M.V.H.; Kroll, P.C.; Kroll, R.T.M.; Carvalho, V.N. Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(2):e7809. 30785477.
13. Ratib, S.; Fleming, K.M.; Crooks, C.J.; Walker, A.J.; West, J. Causes of death in people with liver cirrhosis in England compared with the general population: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(8):1149-58. 26169512.
14. Kwon, H.M.; Hwang, G.S. Cardiovascular dysfunction and liver transplantation. *Korean J Anesthesiol.* 2018;71(2):85-91. 29619780.
15. Tadic, M.; Cuspidi, C.; Bombelli, M.; Grassi, G. Right heart remodeling induced by arterial hypertension: Could strain assessment be helpful? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(2):400-7. 29370476.
16. Tadic, M. Multimodality Evaluation of the Right Ventricle: An Updated Review. *Clin Cardiol.* 2015;38(12):770-6. 26289321.
17. Pedrinelli, R.; Canale, M.L.; Giannini, C.; Talini, E.; Dell'Omo, G.; Di Bello, V. Abnormal right ventricular mechanics in early systemic hypertension: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(9):738-42. 20472915.

18. Lee, J.H.; Park, J.H. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging*. 2018;26(3):111-24. 30310878.
19. Moll, K.J.; Moll, M. *Anatomie*: Elsevier; 2006. 784 p.
20. Haddad, F.; Hunt, S.A.; Rosenthal, D.N.; Murphy, D.J. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436-48. 18347220.
21. Gray, H.; Lewis, W.H. *Anatomy of the Human Body*. 20 ed. Philadelphia and New York: Lea & Febiger; 1918. 1396 p.
22. Flachskampf, F.A. *Kursbuch Echokardiografie*. 4 ed. Stuttgart New York: Thieme; 2009. 241 p.
23. Jamal, F.; Bergerot, C.; Argaud, L.; Loufouat, J.; Ovize, M. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(6):H2842-7. 12893635.
24. Riaz, S.; Zeidan, A.; Mraiche, F. Myocardial proteases and cardiac remodeling. *J Cell Physiol*. 2017;232(12):3244-50. 28255990.
25. Rutschow, S.; Li, J.; Schultheiss, H.P.; Pauschinger, M. Myocardial proteases and matrix remodeling in inflammatory heart disease. *Cardiovasc Res*. 2006;69(3):646-56. 16417902.
26. Ho, J.K.; Yoshida, E. The extrahepatic consequences of cirrhosis. *MedGenMed*. 2006;8(1):59. 16915189.
27. Bosch, L.; Lam, C.S.P.; Gong, L.; Chan, S.P.; Sim, D.; Yeo, D.; Jaufeerally, F.; Leong, K.T.G.; Ong, H.Y.; Ng, T.P.; Richards, A.M.; Arslan, F.; Ling, L.H. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1664-71. 28597497.
28. Iwakiri, Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2014;18(2):281-91. 24679494.

29. Rolla, G.; Brussino, L.; Colagrande, P.; Dutto, L.; Polizzi, S.; Scappaticci, E.; Bergerone, S.; Morello, M.; Marzano, A.; Martinasso, G.; Salizzoni, M.; Bucca, C. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology*. 1997;26(4):842-7. 9328302.
30. Aboussouan, L.S.; Stoller, J.K. The hepatopulmonary syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(6):1033-48. 11139353.
31. Aldenkortt, F.; Aldenkortt, M.; Caviezel, L.; Waeber, J.L.; Weber, A.; Schiffer, E. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8072-81. 25009379.
32. Mandell, M.S.; Groves, B.M. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med*. 1996;17(1):17-33. 8665788.
33. Budhiraja, R.; Hassoun, P.M. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest*. 2003;123(2):562-76. 12576381.
34. Avazmohammadi, R.; Mendiola, E.; Li, D.; Vanderslice, P.; Dixon, R.; Sacks, M. Interactions between structural remodeling and volumetric growth in right ventricle in response to pulmonary arterial hypertension. *J Biomech Eng*. 2019. 31260516.
35. Simon, M.A.; Pinsky, M.R. Right ventricular dysfunction and failure in chronic pressure overload. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:568095. 21559218.
36. Park, J.J.; Park, J.B.; Park, J.H.; Cho, G.Y. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(18):1947-57. 29724346.
37. Ashish, K.; Faisaluddin, M.; Bandyopadhyay, D.; Hajra, A.; Herzog, E. Prognostic value of global longitudinal strain in heart failure subjects: A recent prototype. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:48-9. 30581982.
38. de Groote, P.; Millaire, A.; Foucher-Hossein, C.; Nugue, O.; Marchandise, X.; Ducloux, G.; Lablanche, J. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):948-54.

39. Askgaard, G.; Gronbaek, M.; Kjaer, M.S.; Tjonneland, A.; Tolstrup, J.S. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *J Hepatol.* 2015;62(5):1061-7. 25634330.
40. Sauerbruch, T.; Appenrodt, B.; Schmitz, V.; Spengler, U. The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(8):126-32, I. 23505400.
41. Schuppan, D.; Afdhal, N.H. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838-51. 18328931.
42. Lutz, P.; Spengler, U. Leberzirrhose — Update der Therapie. *CME.* 2015;12(6):49-57.
43. Wigand, J.; Berg, T. Ätiologie, Diagnose und Prävention einer Leberzirrhose. *Deutsches Ärzteblatt Studierende.* 2013;3:28.
44. Ulrich, S.; Franz, H. *Klinikleitfaden Kardiologie.* 5 ed. München: URBAN & FISCHER; 2014. 739 p.
45. Ruiz-del-Arbol, L.; Serradilla, R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11502-21. 26556983.
46. Fukui, H.; Saito, H.; Ueno, Y.; Uto, H.; Obara, K.; Sakaida, I.; Shibuya, A.; Seike, M.; Nagoshi, S.; Segawa, M.; Tsubouchi, H.; Moriwaki, H.; Kato, A.; Hashimoto, E.; Michitaka, K.; Murawaki, T.; Sugano, K.; Watanabe, M.; Shimosegawa, T. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51(7):629-50. 27246107.
47. Pinter, M.; Trauner, M.; Peck-Radosavljevic, M.; Sieghart, W. Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open.* 2016;1(2):e000042. 27843598.
48. Gerbes, A.L.; Labenz, J.; Appenrodt, B.; Dollinger, M.; Gundling, F.; Gulberg, V.; Holstege, A.; Lynen-Jansen, P.; Steib, C.J.; Trebicka, J.; Wiest, R.; Zipprich, A.; Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und, V.; Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e, V.; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e, V.; Deutsche Gesellschaft

- fur Pathologie e, V.B.d.P.e.V.; Deutsche Rontgengesellschaft e, V.; Deutsche Gesellschaft fur Interventionelle Radiologie und minimal-invasive, T.; Deutsche Gesellschaft fur, N.; Deutsche Gesellschaft fur Ultraschall in der, M.; Deutsche Gesellschaft fur Neurologie e, V.; Deutsche Gesellschaft fur Ernahrungsmedizin e, V.; Lebertransplantierte Deutschland e, V.; Collaborators. [Updated S2k-Guideline "Complications of liver cirrhosis". German Society of Gastroenterology (DGVS)]. *Z Gastroenterol.* 2019;57(5):611-80. 31060080.
49. Liu, H.; Jayakumar, S.; Traboulsi, M.; Lee, S.S. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2017;23(6):826-35. 28407402.
 50. Jelen, B.; Syrstad, T. Microsoft Excel 2019 VBA und Makros. 1 ed: dpunkt.verlag GmbH; 2019. 656 p.
 51. Hoshyar, R.; Sebzari, A.; Balforouh, M.; Valavi, M.; Hosseini, M. The impact of *Crocus sativus stigma* against methotrexate-induced liver toxicity in rats. *J Complement Integr Med.* 2019. 31675349.
 52. Salama Draz, R.; Serry, Z.M.H.; Rahmy, A.F.; Saber El Bardesi, M.; Taha, M.M. Electroacupuncture Versus Aerobic Interval Training on Liver Functions in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver. *J Altern Complement Med.* 2019. 31657614.
 53. Gan, T.; Cheng, N.; Ding, J.; Cheng, Z.; Zhang, D.; Li, H.; Li, J.; Li, N.; Yang, A.; Ren, X.; Shi, D.; Pu, H.; Shen, X.; Ren, X.; Hu, X.; Zheng, T.; Bai, Y. Effects of hepatitis B virus infection, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and gamma-glutamyl transferase on prediabetes and diabetes mellitus: A cohort study. *Ann Hepatol.* 2019. 31587984.
 54. Boone, M.D.; Celi, L.A.; Ho, B.G.; Pencina, M.; Curry, M.P.; Lior, Y.; Talmor, D.; Novack, V. Model for End-Stage Liver Disease score predicts mortality in critically ill cirrhotic patients. *J Crit Care.* 2014;29(5):881 e7-13. 24974049.
 55. Gao, F.; Cai, M.X.; Lin, M.T.; Zhang, L.Z.; Ruan, Q.Z.; Gao, F. Model for end-stage liver disease and pneumonia: An improved scoring model for critically ill cirrhotic patients with pneumonia. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(6):532-40. 31144659.

56. Subramanian, K.K.K.; Tandon, M.; Pandey, C.K.; Jain, P. Patients with Cirrhosis of Liver Operated for Non-transplant Surgery: A Retrospective Analysis. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(1):9-14. 30944813.
57. Kamath, P.S.; Wiesner, R.H.; Malinchoc, M.; Kremers, W.; Therneau, T.M.; Kosberg, C.L.; D'Amico, G.; Dickson, E.R.; Kim, W.R. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70. 11172350.
58. Wolfram, W. *Praxis der Intensivmedizin*. 2 ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. 936 p.
59. Panchal, H.J.; Durinka, J.B.; Patterson, J.; Karipineni, F.; Ashburn, S.; Siskind, E.; Ortiz, J. Survival outcomes in liver transplant recipients with Model for End-stage Liver Disease scores of 40 or higher: a decade-long experience. *HPB (Oxford)*. 2015;17(12):1074-84. 26373873.
60. Saraiva, R.M.; Scolin, E.M.B.; Pacheco, N.P.; Bouret, M.E.; Mediano, M.F.F.; Holanda, M.T.; Costa, A.R.D. 3-Dimensional Echocardiography and 2-D Strain Analysis of Left Ventricular, Left Atrial and Right Ventricular Function in Healthy Brazilian Volunteers. *Arq Bras Cardiol*. 2019. 31482946.
61. Dutta, T.; Aronow, W.S. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: Clinical implications. *Clin Cardiol*. 2017;40(8):542-8. 28295398.
62. Jurcut, R.; Giusca, S.; La Gerche, A.; Vasile, S.; Ginhina, C.; Voigt, J.U. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(2):81-96. 20124362.
63. Kossaify, A. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle, from the Conventional Approach to Speckle Tracking and Three-Dimensional Imaging, and Insights into the "Right Way" to Explore the Forgotten Chamber. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015;9:65-75. 26244034.
64. Pellicori, P.; Carubelli, V.; Zhang, J.; Castiello, T.; Sherwi, N.; Clark, A.L.; Cleland, J.G. IVC diameter in patients with chronic heart failure: relationships and prognostic significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):16-28. 23328557.

65. Pignone, A.; Mori, F.; Pieri, F.; Oddo, A.; Galeota, G.; Fiori, G.; Del Rosso, A.; Perfetto, F.; Becucci, A.; Livi, R.; Tempestini, A.; Benvenuti, C.; Gramigna, L.; Fedi, R.; Generini, S.; Minelli, M.; Cinelli, M.; Guiducci, S.; Arcangeli, C.; Conforti, M.L.; Bernardo, P.; Cerinic, M.M. Exercise Doppler echocardiography identifies preclinic asymptomatic pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:291-304. 17893993.
66. Hajizeinali, A.; Iri, M.; Hosseinsabet, A. Assessment of the Right and Left Atrial Functions at Midterm After Surgical and Device Atrial Septal Defect Closure: A 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiographic Study. *J Ultrasound Med.* 2019;38(8):1979-93. 30570151.
67. Tadic, M.; Cuspidi, C.; Pencic, B.; Ivanovic, B.; Scepanovic, R.; Marjanovic, T.; Jozika, L.; Celic, V. Circadian blood pressure pattern and right ventricular and right atrial mechanics: A two- and three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(1):45-53. 24016835.
68. Yilmaztepe, M.A.; Ucar, F.M. Layer-specific strain analysis in patients with suspected stable angina pectoris and apparently normal left ventricular wall motion. *Cardiovasc Ultrasound.* 2018;16(1):25. 30257673.
69. Jone, P.N.; Schafer, M.; Li, L.; Craft, M.; Ivy, D.D.; Kutty, S. Right Atrial Deformation in Predicting Outcomes in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(12). 29233835.
70. Sareban, M.; Winkert, K.; Sperlich, B.; Berger, M.M.; Niebauer, J.; Steinacker, J.M.; Treff, G. Speckle tracking-derived bi-atrial strain before and after eleven weeks of training in elite rowers. *Sci Rep.* 2018;8(1):14300. 30250058.
71. Ozkan, H.; Binici, S.; Tenekecioglu, E.; Ari, H.; Bozat, T. Atrial Strain and Strain Rate: A Novel Method for the Evaluation of Atrial Stunning. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(4):305-13. 27627221.
72. Lomsky, M.; Johansson, L.; Gjerdtsson, P.; Bjork, J.; Edenbrandt, L. Normal limits for left ventricular ejection fraction and volumes determined by gated single photon emission computed tomography--a comparison between two quantification methods. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008;28(3):169-73. 18312447.

73. Driessen, M.M.; Kort, E.; Cramer, M.J.; Doevendans, P.A.; Angevaere, M.J.; Leiner, T.; Meijboom, F.J.; Chamuleau, S.A.; Sieswerda, G.T. Assessment of LV ejection fraction using real-time 3D echocardiography in daily practice: direct comparison of the volumetric and speckle tracking methodologies to CMR. *Neth Heart J*. 2014;22(9):383-90. 25143268.
74. Lang, R.M.; Bierig, M.; Devereux, R.B.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Pellikka, P.A.; Picard, M.H.; Roman, M.J.; Seward, J.; Shanewise, J.S.; Solomon, S.D.; Spencer, K.T.; Sutton, M.S.; Stewart, W.J.; Chamber Quantification Writing, G.; American Society of Echocardiography's, G.; Standards, C.; European Association of, E. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63. 16376782.
75. Almahmoud, M.F.; Gonzalez, H.M.; Swett, K.; Tarraf, W.; Schneiderman, N.; Kansal, M.M.; Lamar, M.; Talavera, G.A.; Rodriguez, C.J. Association of Cardiac Structure and Function With Neurocognition in Hispanics/Latinos: The Echocardiographic Study of Latinos. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2018;2(2):165-75. 30225446.
76. Biton, Y.; Goldenberg, I.; Kutyifa, V.; Baman, J.R.; Solomon, S.; Moss, A.J.; Szepietowska, B.; McNitt, S.; Polonsky, B.; Zareba, W.; Barsheshet, A. Relative Wall Thickness and the Risk for Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(3):303-12. 26796396.
77. Li, W.; Wan, K.; Han, Y.; Liu, H.; Cheng, W.; Sun, J.; Luo, Y.; Yang, D.; Chung, Y.C.; Chen, Y. Reference value of left and right atrial size and phasic function by SSFP CMR at 3.0 T in healthy Chinese adults. *Sci Rep*. 2017;7(1):3196. 28600567.
78. Dogan, U.; Dogan, E.A.; Tekinalp, M.; Tokgoz, O.S.; Aribas, A.; Akilli, H.; Ozdemir, K.; Gok, H.; Yuruten, B. P-wave dispersion for predicting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Int J Med Sci*. 2012;9(1):108-14. 22211098.

79. Tsao, H.M.; Hu, W.C.; Tsai, P.H.; Lee, C.L.; Wang, H.H.; Chang, S.L.; Chao, T.F.; Chen, S.A. Functional Remodeling of Both Atria is Associated with Occurrence of Stroke in Patients with Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *Acta Cardiologica Sinica*. 2017;33(1):50-7.
80. Tadic, M.; Cuspidi, C.; Vukomanovic, V.; Ilic, S.; Celic, V.; Obert, P.; Kocijancic, V. The influence of type 2 diabetes and arterial hypertension on right ventricular layer-specific mechanics. *Acta Diabetol*. 2016;53(5):791-7. 27311687.
81. D'Hooge, J.; Heimdal, A.; Jamal, F.; Kukulski, T.; Bijnens, B.; Rademakers, F.; Hatle, L.; Suetens, P.; Sutherland, G.R. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(3):154-70. 11916589.
82. Voigt, J.U.; Flachskampf, F.A. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol*. 2004;93(4):249-58. 15085369.
83. Chow, P.C.; Liang, X.C.; Cheung, E.W.; Lam, W.W.; Cheung, Y.F. New two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for assessment of systemic right ventricular function. *Heart*. 2008;94(7):855-9. 18230639.
84. Lang, R.M.; Badano, L.P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Goldstein, S.A.; Kuznetsova, T.; Lancellotti, P.; Muraru, D.; Picard, M.H.; Rietzschel, E.R.; Rudski, L.; Spencer, K.T.; 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14. 25559473.
85. Smiseth, O.A.; Torp, H.; Opdahl, A.; Haugaa, K.H.; Urheim, S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016;37(15):1196-207. 26508168.
86. Rudski, L.G.; Lai, W.W.; Afilalo, J.; Hua, L.; Handschumacher, M.D.; Chandrasekaran, K.; Solomon, S.D.; Louie, E.K.; Schiller, N.B. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713; quiz 86-8. 20620859.
87. Bansal, M.; Kasliwal, R.R. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J.* 2013;65(1):117-23. 23438628.
 88. Blessberger, H.; Binder, T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart.* 2010;96(9):716-22. 20424157.
 89. Koopman, L.P.; Slorach, C.; Manlhiot, C.; McCrindle, B.W.; Jaeggi, E.T.; Mertens, L.; Friedberg, M.K. Assessment of myocardial deformation in children using Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) data and vendor independent speckle tracking software. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(1):37-44. 21095099.
 90. Johnson, C.; Kuyt, K.; Oxborough, D.; Stout, M. Practical tips and tricks in measuring strain, strain rate and twist for the left and right ventricles. *Echo Res Pract.* 2019;6(3):R87-R98. 31289687.
 91. General Electric Co, editor. Technische Publikationen – EchoPAC Software Only Version 201. Rev. 03 ed. Horten, Norwegen: GE Vingmed Ultrasound AS; 2015.
 92. Anwar, S.; Negishi, K.; Borowszki, A.; Gladding, P.; Popovic, Z.B.; Erenberg, F.; Thomas, J.D. Comparison of two-dimensional strain analysis using vendor-independent and vendor-specific software in adult and pediatric patients. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2017;6:2048004017712862. 28660071.
 93. Nagata, Y.; Takeuchi, M.; Mizukoshi, K.; Wu, V.C.; Lin, F.C.; Negishi, K.; Nakatani, S.; Otsuji, Y. Intervendor variability of two-dimensional strain using vendor-specific and vendor-independent software. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(6):630-41. 25747915.
 94. Park, J.H.; Lee, J.H.; Lee, S.Y.; Choi, J.O.; Shin, M.S.; Kim, M.J.; Jung, H.O.; Park, J.R.; Sohn, I.S.; Kim, H.; Park, S.M.; Yoo, N.J.; Choi, J.H.; Kim, H.K.; Cho, G.Y.; Lee, M.R.; Park, J.S.; Shim, C.Y.; Kim, D.H.; Shin, D.H.; Shin, G.J.; Shin, S.H.; Kim, K.H.; Kim, W.S.; Park, S.W. Normal 2-Dimensional Strain Values of the

- Left Ventricle: A Substudy of the Normal Echocardiographic Measurements in Korean Population Study. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016;24(4):285-93. 28090256.
95. Karsenty, C.; Hadeed, K.; Dulac, Y.; Semet, F.; Alacoque, X.; Breinig, S.; Leobon, B.; Acar, P.; Hascoet, S. Two-dimensional right ventricular strain by speckle tracking for assessment of longitudinal right ventricular function after paediatric congenital heart disease surgery. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(3):157-66. 28034627.
 96. Mouton, S.; Ridon, H.; Fertin, M.; Pentiah, A.D.; Goemine, C.; Petyt, G.; Lamblin, N.; Coisne, A.; Foucher-Hossein, C.; Montaigne, D.; de Groote, P. 2D-speckle tracking right ventricular strain to assess right ventricular systolic function in systolic heart failure. Analysis of the right ventricular free and posterolateral walls. *Int J Cardiol*. 2017;245:190-5. 28768580.
 97. Brand, A.; Bathe, M.; Oertelt-Prigione, S.; Seeland, U.; Rucke, M.; Regitz-Zagrosek, V.; Stangl, K.; Knebel, F.; Stangl, V.; Dreger, H. Right heart function in impaired left ventricular diastolic function: 2D speckle tracking echocardiography-based and Doppler tissue imaging-based analysis of right atrial and ventricular function. *Echocardiography*. 2018;35(1):47-55. 29106754.
 98. Li, A.L.; Zhai, Z.G.; Zhai, Y.N.; Xie, W.M.; Wan, J.; Tao, X.C. The value of speckle-tracking echocardiography in identifying right heart dysfunction in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(12):1895-904. 30062538.
 99. Zhang, K.; Braun, A.; von Koeckritz, F.; Schmuck, R.B.; Teegen, E.M.; Cuspidi, C.; Heinzl, F.; Pieske, B.; Tadic, M. Right Heart Remodeling in Patients with End-Stage Alcoholic Liver Cirrhosis: Speckle Tracking Point of View. *J Clin Med*. 2019;8(9):1285. 31443575.
 100. Lange, S.; Bender, R. [Median or mean?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1:e1-2. 17530583.
 101. Dunn, W.; Jamil, L.H.; Brown, L.S.; Wiesner, R.H.; Kim, W.R.; Menon, K.V.; Malinchoc, M.; Kamath, P.S.; Shah, V. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005;41(2):353-8. 15660383.

102. Wang, V.S.; Saab, S. Liver transplantation in the era of model for end-stage liver disease. *Liver Int.* 2004;24(1):1-8. 15101994.
103. Khandoga, A.; Iskandarov, E.; Angele, M.; Gerbes, A.; Frey, L.; Agayev, B.; Jauch, K.W.; Werner, J.; Guba, M. Model for end-stage liver disease score in the first 3 weeks after liver transplantation as a predictor for long-term outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(2):153-8. 26545081.
104. Liu, H.; Yang, D.; Wan, K.; Luo, Y.; Sun, J.Y.; Zhang, T.J.; Li, W.H.; Greiser, A.; Jolly, M.P.; Zhang, Q.; Chen, Y.C. Distribution pattern of left-ventricular myocardial strain analyzed by a cine MRI based deformation registration algorithm in healthy Chinese volunteers. *Sci Rep.* 2017;7:45314. 28349989.
105. Sajja, K.C.; Mohan, D.P.; Rockey, D.C. Age and ethnicity in cirrhosis. *J Investig Med.* 2014;62(7):920-6. 25203153.
106. Baroncini, L.A.V.; Borges, L.J.L.; Camarozano, A.C.; Carmo, D.C.; Darwich, R.Z.; Fortunato Junior, J.A. Echocardiographic Correlation between Right Ventricular Function and Left Atrial Volume. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(3):249-57. 30916187.
107. Tadic, M.; Cuspidi, C.; Vukomanovic, V.; Ilic, S.; Obert, P.; Kocijancic, V.; Celic, V. Layer-specific deformation of the left ventricle in uncomplicated patients with type 2 diabetes and arterial hypertension. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111(1):17-24. 28927959.
108. Tseng, A.S.; Gorski, U.S.; Barros-Gomes, S.; Miller, F.A.; Pellikka, P.A.; Clavell, A.L.; Villarraga, H.R. Use of speckle-tracking echocardiography-derived strain and systolic strain rate measurements to predict rejection in transplant hearts with preserved ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):241. 30579333.
109. Jahn, L.; Kramann, R.; Marx, N.; Floege, J.; Becker, M.; Schlieper, G. Speckle Tracking Echocardiography and All-Cause and Cardiovascular Mortality Risk in Chronic Kidney Disease Patients. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(4):690-703. 31416075.
110. McGhie, J.S.; Menting, M.E.; Vletter, W.B.; Frowijn, R.; Roos-Hesselink, J.W.; van der Zwaan, H.B.; Soliman, O.I.I.; Geleijnse, M.L.; van den Bosch, A.E. Quantitative

- assessment of the entire right ventricle from one acoustic window: an attractive approach. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(7):754-62. 27502293.
111. Flotsos, M.; Zhao, D.; Rao, V.N.; Ndumele, C.E.; Guallar, E.; Burke, G.L.; Vaidya, D.; Delaney, J.C.A.; Michos, E.D. Body Mass Index From Early-, Mid-, and Older-Adulthood and Risk of Heart Failure and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: MESA. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(22):e009599. 30571492.
112. Campbell, D.J.; Gong, F.F.; Jelinek, M.V.; Castro, J.M.; Collier, J.M.; McGrady, M.; Boffa, U.; Shiel, L.; Liew, D.; Stewart, S.; Owen, A.J.; Krum, H.; Reid, C.M.; Prior, D.L. Threshold body mass index and sex-specific waist circumference for increased risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(15):1594-602. 31104485.
113. Charakida, M.; Khan, T.; Johnson, W.; Finer, N.; Woodside, J.; Whincup, P.H.; Sattar, N.; Kuh, D.; Hardy, R.; Deanfield, J. Lifelong patterns of BMI and cardiovascular phenotype in individuals aged 60-64 years in the 1946 British birth cohort study: an epidemiological study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):648-54. 24856161.
114. Yu, E.; Ley, S.H.; Manson, J.E.; Willett, W.; Satija, A.; Hu, F.B.; Stokes, A. Weight History and All-Cause and Cause-Specific Mortality in Three Prospective Cohort Studies. *Ann Intern Med*. 2017;166(9):613-20. 28384755.
115. Prati, D.; Taioli, E.; Zanella, A.; Della Torre, E.; Butelli, S.; Del Vecchio, E.; Vianello, L.; Zanuso, F.; Mozzi, F.; Milani, S.; Conte, D.; Colombo, M.; Sirchia, G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137(1):1-10. 12093239.
116. Thomas, L. Labor und Diagnose – Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8 ed. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2012. 89 p.
117. Torkadi, P.P.; Apte, I.C.; Bhute, A.K. Biochemical Evaluation of Patients of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Liver Disease. *Indian J Clin Biochem*. 2014;29(1):79-83. 24478554.

118. Nyblom, H.; Berggren, U.; Balldin, J.; Olsson, R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol.* 2004;39(4):336-9. 15208167.
119. Sayal, S.K.; Gupta, C.M.; Das, A.L.; Chattwal, P.K. A comparative study of liver function tests in patients of chronic liver disorders with and without cutaneous manifestations. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* 1997;63:15-9.
120. Baik, S.K.; Fouad, T.R.; Lee, S.S. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:15. 17389039.
121. Chen, Y.; Chan, A.C.; Chan, S.C.; Chok, S.H.; Sharr, W.; Fung, J.; Liu, J.H.; Zhen, Z.; Sin, W.C.; Lo, C.M.; Tse, H.F.; Yiu, K.H. A detailed evaluation of cardiac function in cirrhotic patients and its alteration with or without liver transplantation. *J Cardiol.* 2016;67(2):140-6. 26304615.
122. Barthelemy, R.; Roy, X.; Javanainen, T.; Mebazaa, A.; Chousterman, B.G. Comparison of echocardiographic indices of right ventricular systolic function and ejection fraction obtained with continuous thermodilution in critically ill patients. *Crit Care.* 2019;23(1):312. 31519203.
123. Haddad, F.; Couture, P.; Tousignant, C.; Denault, A.Y. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: I. Anatomy, physiology, and assessment. *Anesth Analg.* 2009;108(2):407-21. 19151264.
124. Liu, Y.; Wang, D.; Du, Q.; Che, G.; Tian, J.; Su, Y. Evaluation of Right Ventricular Systolic Function in Patients With Chronic Pulmonary Heart Disease by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2016;35(11):2333-42. 27629759.
125. Eman, R.Z.; Nessren, M.B.E.D. Relation of right ventricular dysfunction to the severity of hepatic cirrhosis by different echo modalities using speckle-tracking echocardiography. *Al-Azhar Assiut Med J.* 2017;15(1):7-14.

126. Sakurai, D.; Asanuma, T.; Masuda, K.; Hioki, A.; Nakatani, S. Myocardial layer-specific analysis of ischemic memory using speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(4):739-48. 24532055.
127. Gutwein, A. Einfluss der Anämie auf die klinischen Ergebnisse nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose [Dissertation]. Hamburg: Universität Hamburg; 2018. 68-9.
128. Shiino, K.; Yamada, A.; Scalia, G.M.; Putrino, A.; Chamberlain, R.; Poon, K.; Walters, D.L.; Chan, J. Early Changes of Myocardial Function After Transcatheter Aortic Valve Implantation Using Multilayer Strain Speckle Tracking Echocardiography. *Am J Cardiol*. 2019;123(6):956-60. 30594290.
129. Peluso, D.; Badano, L.P.; Muraru, D.; Dal Bianco, L.; Cucchini, U.; Kocabay, G.; Kovacs, A.; Casablanca, S.; Iliceto, S. Right atrial size and function assessed with three-dimensional and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(11):1106-14. 23423966.
130. Pozzi, M.; Carugo, S.; Boari, G.; Pecci, V.; de Ceglia, S.; Maggiolini, S.; Bolla, G.B.; Roffi, L.; Failla, M.; Grassi, G.; Giannattasio, C.; Mancina, G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 1997;26(5):1131-7. 9362352.
131. Sallach, J.A.; Tang, W.H.; Borowski, A.G.; Tong, W.; Porter, T.; Martin, M.G.; Jasper, S.E.; Shrestha, K.; Troughton, R.W.; Klein, A.L. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):527-34. 19442936.
132. Darahim, K. Usefulness of right atrial volume index in predicting outcome in chronic systolic heart failure. *J Saudi Heart Assoc*. 2014;26(2):73-9. 24719536.
133. Unlu, S. P1294 Evaluation of right atrium mechanics and relation with loading conditions by speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(suppl_2):ii277-ii80. 28415129.

134. Rai, A.B.; Lima, E.; Munir, F.; Faisal Khan, A.; Waqas, A.; Bughio, S.; ul Haq, E.; Attique, H.B.; Rahman, Z.U. Speckle Tracking Echocardiography of the Right Atrium: The Neglected Chamber. *Clin Cardiol.* 2015;38(11):692-7. 26418622.
135. Bhave, N.M.; Visovatti, S.H.; Kulick, B.; Koliass, T.J.; McLaughlin, V.V. Right atrial strain is predictive of clinical outcomes and invasive hemodynamic data in group 1 pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(6):847-55. 28168563.
136. Dordevic, A.; Genger, M.; Schwarz, C.; Cuspidi, C.; Tahirovic, E.; Pieske, B.; Dungen, H.D.; Tadic, M. Batrial Remodeling in Patients with Cystic Fibrosis
Running Title: Atrial Function in Cystic Fibrosis. *J Clin Med.* 2019;8(8). 31370249.
137. Fukuda, Y.; Tanaka, H.; Ryo-Koriyama, K.; Motoji, Y.; Sano, H.; Shimoura, H.; Ooka, J.; Toki, H.; Sawa, T.; Mochizuki, Y.; Matsumoto, K.; Emoto, N.; Hirata, K. Comprehensive Functional Assessment of Right-Sided Heart Using Speckle Tracking Strain for Patients with Pulmonary Hypertension. *Echocardiography.* 2016;33(7):1001-8. 26920332.

6 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Alexander Braun versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse des rechten Herzens bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose vor Lebertransplantation mittels Speckle-Tracking-Echokardiographie – Right heart analysis in patients with advanced liver cirrhosis prior to liver transplantation using speckle tracking echocardiography“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen 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. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

7 Anteilserklärung an Publikation im Top-Journal

Alexander Braun hatte an der folgenden Publikation folgenden Beitrag geleistet:

Publikation

Zhang, K.; **Braun, A.**; von Koeckritz, F.; Schmuck, R.B.; Teegen, E.M.; Cuspidi, C.; Heinzl, F.; Pieske, B.; Tadic, M. Right Heart Remodeling in Patients with End-Stage Alcoholic Liver Cirrhosis: Speckle Tracking Point of View. J Clin Med. 2019;8(9):1285-31443575.

Beitrag im Einzelnen

1. Erstellung eines VBA-Tools zur Extraktion und Verknüpfung von Daten aus SAP-Datenbank für Grundgesamtheit von gesunden Patienten.
2. Auswahl der lebertransplantierten Patienten und Auswahl der gesunden Patienten.
3. Selektion von EKG-Bildern, die sich für die Bilderverarbeitung eignen.
4. Analyse aller EKG-Bilder mittels EchoPAC und Überführung der gesammelten Daten in eine Excel-Liste – somit Erfassung der Primärdaten.
5. Das Lesen und Analysieren der Patientenakten sowie OP-Berichte zwecks Gewinnung von Daten zur Krankheitsgeschichte und zu Blutwerten.
6. Berechnung aller Variablen, wie beispielsweise RAVI, BSA und MELD-Score.
7. Aufbereitung der Excel-Liste zwecks Überführung in SPSS und Durchführung der statistischen Analyse.
8. Alle Daten zu den jeweiligen Variablen der Publikation entstammen aus der angefertigten Excel-Liste (Primärdaten) von Alexander Braun.
9. Alle Tabellen der Publikation sind in Anlehnung an die statistische Analyse sowie den Tabellen von Alexander Braun erstellt worden.
10. Alexander Braun hat den Zusammenhang zwischen Leberzirrhose im Endstadium und Remodeling des rechten Herzens mittels Speckle-Tracking-Analyse gefunden.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

8 Lebenslauf

[Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version der vorliegenden Arbeit nicht veröffentlicht.]

9 Publikationsliste

Braun, A.; von Köckritz, F.; Tadic, M.; Dobrindt, E.-M.; Schmuck, R.; Eurich, D.; Heinzl, F. R.; Pieske, B.; Zhang K. P1801 - Analyse des rechten Herzens bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose vor Lebertransplantation mittels Speckle-Tracking-Echokardiographie. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung (2020). 86. Jahrestagung und Herztage 2020 der DGK Vom 14.- 17. Oktober 2020 in Berlin. Clin Res Cardiol. 2020;109(1): 1. 1861-0692.

Zhang, K.; **Braun, A.**; von Koeckritz, F.; Schmuck, R.B.; Teegen, E.M.; Cuspidi, C.; Heinzl, F.; Pieske, B.; Tadic, M. Right Heart Remodeling in Patients with End-Stage Alcoholic Liver Cirrhosis: Speckle Tracking Point of View. J Clin Med. 2019;8(9):1285. 31443575.

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Kun Zhang für die Überlassung des Forschungsthemas dieser Arbeit, der Zurverfügungstellung der Ressourcen und die ausgezeichnete Betreuung. Ebenso danke ich besonders Frau PD Dr. sc. med. Marijana Tadic, PhD für den wissenschaftlichen Austausch. Dem Team der Klinik danke ich für den Zugang zur EchoPAC-Arbeitsstation – an jedem Wochentag und zu jeder Uhrzeit.

Mit dieser Arbeit danke ich meinem Arzt Dr. med. Mohamad Al-Azem[†] für die Inspiration an der Medizin und Kardiologie.

Mein herzlicher Dank gilt meinen Eltern, Galina und Dr. med. vet. Johannes Braun, die mich auf meinem Lebensweg stets in vollstem Umfang unterstützt haben. Darüber hinaus bedanke ich mich herzlich bei meinem Bruder Marcel Braun, meiner Patentante Katharina Hartmann sowie meiner gesamten Familie für die immerwährende Verbundenheit.