

Aus dem
CharitéCentrum 11 für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Medizinische Klinik für Kardiologie
Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Burkert Pieske

Habilitationsschrift

Neue Erkenntnisse zur Diagnostik der Herzinsuffizienz: Speckle-Tracking-Echokardiographie und Regulation natriuretischer Peptide

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Kun Zhang

Eingereicht: April 2022

Dekan: Prof. Dr. Axel Radlach Pries

1. Gutachterin: Frau Prof. Dr. Katja Odening

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Dirk Lewinski

Für meine Kinder

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN	4
1 EINLEITUNG.....	6
1.1. Diagnostik der Herzinsuffizienz	6
1.2. Speckle-Tracking-Echokardiographie	8
1.3. Natriuretische Peptide im kardialen Remodeling	12
1.4. Rationale.....	15
2 EIGENE ARBEITEN.....	17
2.1.1. Speckle-Tracking-Echokardiographie detektiert reverses Remodeling nach transfemoralem Aortenklappenersatz.....	17
2.1.2. Speckle-Tracking-Echokardiographie zur Evaluation der Linksherzfunktion bei zirrhotischer Kardiomyopathie.....	27
2.1.3. Speckle-Tracking-Echokardiographie zur Beurteilung der Rechtsherzfunktion.....	42
2.2.1. Differenzierte Regulation natriuretischer Peptide nach experimentellem Myokardinfarkt	52
2.2.2. Einfluss von Calpain auf die Regulation natriuretischer Peptide	63
3 DISKUSSION	73
3.1. Bedeutung der Speckle-Tracking-Echokardiographie in der Diagnostik der Herzinsuffizienz...	73
3.2. Neue Mechanismen in der Regulation natriuretischer Peptide	76
3.3. Ausblick	81
4 ZUSAMMENFASSUNG	82
5 LITERATUR.....	83
6 DANKSAGUNG	94
7 ERKLÄRUNG	95

ABKÜRZUNGEN

ACC	American College of Cardiology
AGTR1	Angiotensin II Rezeptor Typ 1
AHA	American Heart Association
ANP	Atrial natriuretic peptide
BNP	Brain natriuretic peptide
Ca ²⁺	Calciumion
CaMKII	Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase II
CAMTA	Calmodulin-binding transcription activator
CGA	Chromogranin A
CGB	Chromogranin B
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
ET	Excitation-transcription
FAC	Fractional area change
FGF	Fibroblast growth factor
GLS	Global longitudinal strain
HFmrEF	Heart failure with mildly reduced ejection fraction
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
IκB	NF-κB Inhibitor
IP ₃	Inositol 1,4,5-trisphosphat
IP ₃ R	Inositol 1,4,5-trisphosphatrezeptor
LA	linksatrial, linkes Atrium
L-NAME	L-NG-Nitroarginin-Methylester
LV	linksventrikulär, linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MELD	Model of end stage liver disease
MR-pro ANP	Mid-regional pro atrial natriuretic peptide
NCS-1	Neuronal calcium sensor 1
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells

NF- κ B	Nuclear factor kappa B
NT-proBNP	N-terminales pro-BNP
NYHA	New York Heart Association
RA	rechtsatrial, rechtes Atrium
RV	rechtsventrikulär, rechter Ventrikel
STE	Speckle-Tracking-Echokardiographie
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TGF- β	Transforming growth factor β

1 EINLEITUNG

1.1. Diagnostik der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist keine einheitliche Erkrankung, sondern vielmehr ein klinisches Syndrom, welches auf strukturellen oder funktionellen Pathologien des Herzens beruht, die zu einer Erhöhung intrakardialer Füllungsdrücke und/oder einem unzureichenden Herzzeitvolumen in Ruhe oder unter Belastung führen [1].

Es existieren verschiedene Einteilungen der Herzinsuffizienz. Eine Möglichkeit ist die Einteilung nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF): Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) mit einer LVEF $\leq 40\%$, Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) mit einer LVEF $> 40\%$ und $< 50\%$, Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) mit einer LVEF $\geq 50\%$ [2]. Man kann zwischen akuter und chronischer Herzinsuffizienz unterscheiden, wobei eine chronische Herzinsuffizienz akut dekomensieren kann. Außerdem ist die Unterscheidung zwischen einer Links- oder Rechtsherzinsuffizienz geläufig. Des Weiteren ist eine Einteilung nach den unterschiedlichen Ätiologien, die einer Herzinsuffizienz zugrunde liegen können, sinnvoll. Während der diagnostischen Aufarbeitung ist die Identifizierung der Ätiologie für die weitere Therapie entscheidend. Zu den Ursachen ist als häufigste die ischämisch bedingte Herzinsuffizienz auf dem Boden einer Koronaren Herzerkrankung bzw. eines Myokardinfarkts zu nennen [3]. Die valvulär bedingte Herzinsuffizienz ist auch sehr häufig, wobei die Aortenklappenstenose mit ca. 35% aller mittel- bis hochgradigen Klappenvitien die häufigste darstellt [4, 5]. Weitere Ursachen der Herzinsuffizienz beinhalten die arterielle Hypertonie, Arrhythmien, Myokarditis, Kardiomyopathien, kongenitale Herzerkrankungen, Speichererkrankungen, metabolische Erkrankungen, medikamentös induzierte Herzerkrankungen, zirrhotische Kardiomyopathie usw. [1].

Aufgrund der wachsenden Lebenserwartung ist die Inzidenz der Herzinsuffizienz trotz der allgemeinen Verbesserung im Management und in der Therapie der Erkrankung weiter ansteigend. Während die Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung bei 1-2% liegt, sind es $>10\%$ bei den über 70jährigen [6-8]. Es wird angenommen, dass dabei in etwa die Hälfte der Patienten an HFpEF leidet [9]. Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz werden durchschnittlich einmal im Jahr hospitalisiert [10]. Co-Morbiditäten wie Diabetes mellitus oder Übergewicht wirken dabei beschleunigend. Insbesondere Frauen zeigen eine erhöhte Hospitalisationsrate, möglicherweise zurückzuführen auf das höhere Alter und Vorliegen vermehrter Co-Morbiditäten [1, 11]. Aufgrund der Demographie ist in den kommenden Jahren ein weiterer Anstieg der Inzidenz mit den damit verbundenen Folgen zu rechnen. Die Mortalität ist mit 50% nach 5 Jahren und 90% nach 10 Jahren sehr hoch [8].

Typische Symptome der Herzinsuffizienz umfassen die Dyspnoe, Abgeschlagenheit und Knöchelödeme. Weitere Symptome wie Nykturie, Palpitationen, Schwindel, Synkope oder Appetitverlust können auch auftreten. In der Einteilung des Schweregrades der Symptome hat sich die Klassifikation nach der New York Heart Association (NYHA) in der klinischen Routine etabliert. Die Dyspnoe ist zwar ein sensitiver Parameter für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, aber auch ein Symptom vieler extrakardialer Erkrankungen und daher nicht sehr spezifisch. Wenig spezifisch sind auch die anderen genannten Symptome. Die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose ist sehr hoch und wird in der Literatur mit bis zu 68,5% im ambulanten Bereich angegeben [12]. Insbesondere pulmonale Erkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) gehören zu den häufigsten Falschdiagnosen. Eine weitere Möglichkeit der Klassifikation der Herzinsuffizienz bietet die Einteilung nach American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA) mit den Stadien A bis D [13]. Diese Einteilung ist allumfassender, da sie zusätzlich zur Symptomatik auch Risikofaktoren und objektive Kriterien berücksichtigt. Während im Stadium A lediglich Risikofaktoren und ab Stadium B strukturelle Veränderungen der Herzinsuffizienz vorliegen, treten erst ab Stadium C Symptome auf. Im letzten Stadium D ist die Herzinsuffizienz so weit fortgeschritten, dass eine Therapie möglicherweise nicht mehr greift. Diese Klassifizierung spiegelt also die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz als progressive Erkrankung wider, die ab einem „point of no return“ nicht mehr reversibel ist. Demzufolge ist eine solide Diagnostik wichtig, wenn der Verdacht auf eine beginnende Herzinsuffizienz vorliegt, um Fehldiagnosen zu vermeiden bzw. durch die frühzeitige Erkennung der Erkrankung und Einleitung einer adäquaten Therapie die Prognose zu verbessern.

In den aktuellen Leitlinien wird eine Basisdiagnostik empfohlen, welche die Durchführung folgender Methoden beinhaltet: Elektrokardiogramm, Bestimmung von Laborparametern inklusive natriuretischer Peptide, Echokardiographie und Röntgen Thorax. Je nach Befund kann zur weiterführenden Diagnostik die Anwendung weiterer spezifischer Methoden notwendig sein, z.B. Szintigraphie, Magnetresonanztomographie, Computertomographie oder Koronarangiographie [1].

Insbesondere die Echokardiographie stellt eine wesentliche Säule in der nicht-invasiven Diagnostik der Herzinsuffizienz dar. Sie ist eine einfache, kosteneffiziente und für den Patienten ungefährliche Untersuchung, die mithilfe der konventionellen Techniken (M-Mode, 2D Echokardiographie, Farbdoppler, Pulsed-wave Doppler, Continuous-wave Doppler, Tissue Doppler) eine große Anzahl an Informationen über die kardiale Struktur und Funktion liefern kann. Des Weiteren erlaubt uns die Technologie mögliche Rückschlüsse auf die Ätiologie der Herzinsuffizienz zu ziehen [14]. Die LVEF ist der am häufigsten bestimmte Standardparameter und soll laut Empfehlungen mit der Methode nach Simpson zur Evaluation der systolischen

linksventrikulären (LV) Funktion bestimmt werden [15]. Jedoch hat die Bestimmung der LVEF einige wichtige Limitierungen, die in der Interpretation des Ergebnisses zu berücksichtigen sind [16]. Die Messwerte sind stark von der Bildqualität zur Diskriminierung der endokardialen Grenze und einem korrekten Anlotungswinkel abhängig und dadurch nur mäßig reproduzierbar. Des Weiteren bietet die LVEF keine gute Beurteilung der Kontraktilität und hat eine niedrige Sensitivität in der Diagnose der Herzinsuffizienz. Geometrische Gegebenheiten werden nicht berücksichtigt, so dass z.B. bei konzentrischer Hypertrophie mit kleinem Cavum eine normale bis supranormale LVEF bei gleichzeitig erniedrigtem Schlagvolumen vorliegen kann. Zur Optimierung der Herzinsuffizienzdiagnostik ist also eine Weiterentwicklung echokardiographischer Methoden und deren Implementierung in den klinischen Alltag notwendig.

Die Bestimmung der natriuretischen Peptide als bisher einzig etablierter serologischer Biomarker der Herzinsuffizienz ist ein weiterer wichtiger Bestandteil der Basisdiagnostik [17]. In den aktuellen Herzinsuffizienz-Leitlinien von 2021 wird die Bestimmung von Brain natriuretic peptide (BNP), N-terminales (NT-) proBNP oder Mid-regional pro atrial natriuretic peptide (MR-proANP) in der Basisdiagnostik empfohlen [1]. Die Bestimmung des Plasmaspiegels kann das Vorliegen einer Herzinsuffizienz untermauern sowie für die Einschätzung der Prognose und das Therapiemonitoring nützlich sein. Durch Wählen von besonders niedrigen Cut-off-Werten liegt der negativ prädiktive Wert bei 0,94 bis 0,98, so dass die Bestimmung der natriuretischen Peptide zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz gut geeignet ist [18-20]. Insbesondere bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz und nach Myokardinfarkt findet man deutlich erhöhte Werte. Sie haben jedoch nicht nur eine diagnostische und prognostische Bedeutung, sondern wirken sich auch kardioprotektiv auf das kardiale Remodeling aus. In der klinischen Anwendung haben sich bereits Nephylisin-Inhibitoren, die dem Abbau natriuretischer Peptide entgegenwirken, als neue Herzinsuffizienzmedikation durchgesetzt. Ein besseres mechanistisches Verständnis bezüglich der Regulation der natriuretischen Peptide kann für die Optimierung diagnostischer Algorithmen und Etablierung neuer Therapieansätze hilfreich sein.

1.2. Speckle-Tracking-Echokardiographie

In den letzten Jahren hat sich die myokardiale Strain Analyse mithilfe der 2D Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE) entwickelt [21, 22], die zusätzlich zur konventionellen Echokardiographie weitere Aussagen zur kardialen Funktion liefern kann. Dabei erfolgt eine Verfolgung von Graustufen des Myokards während eines Herzzyklus, welche im Gegensatz zum Tissue Doppler vorteilhafterweise Winkel-unabhängig erfolgt. Daraus lässt sich ein Strain, also die prozentuale Veränderung der einzelnen Punkte im Myokard im Vergleich zur

Ausgangslage, ableiten. Außerdem kann man die Strain rate, also die Geschwindigkeit dieser Deformation berechnen. Für die Segmente des linken Ventrikels können nach Anlotung von der langen und kurzen Achse aus Strain Werte in longitudinaler, zirkumferentieller und radialer Richtung gebildet werden. Insbesondere die Bestimmung des Global longitudinal strain (GLS) des linken Ventrikels hat sich mittlerweile in der echokardiographischen Bildgebung etabliert [14] (Abb. 1).

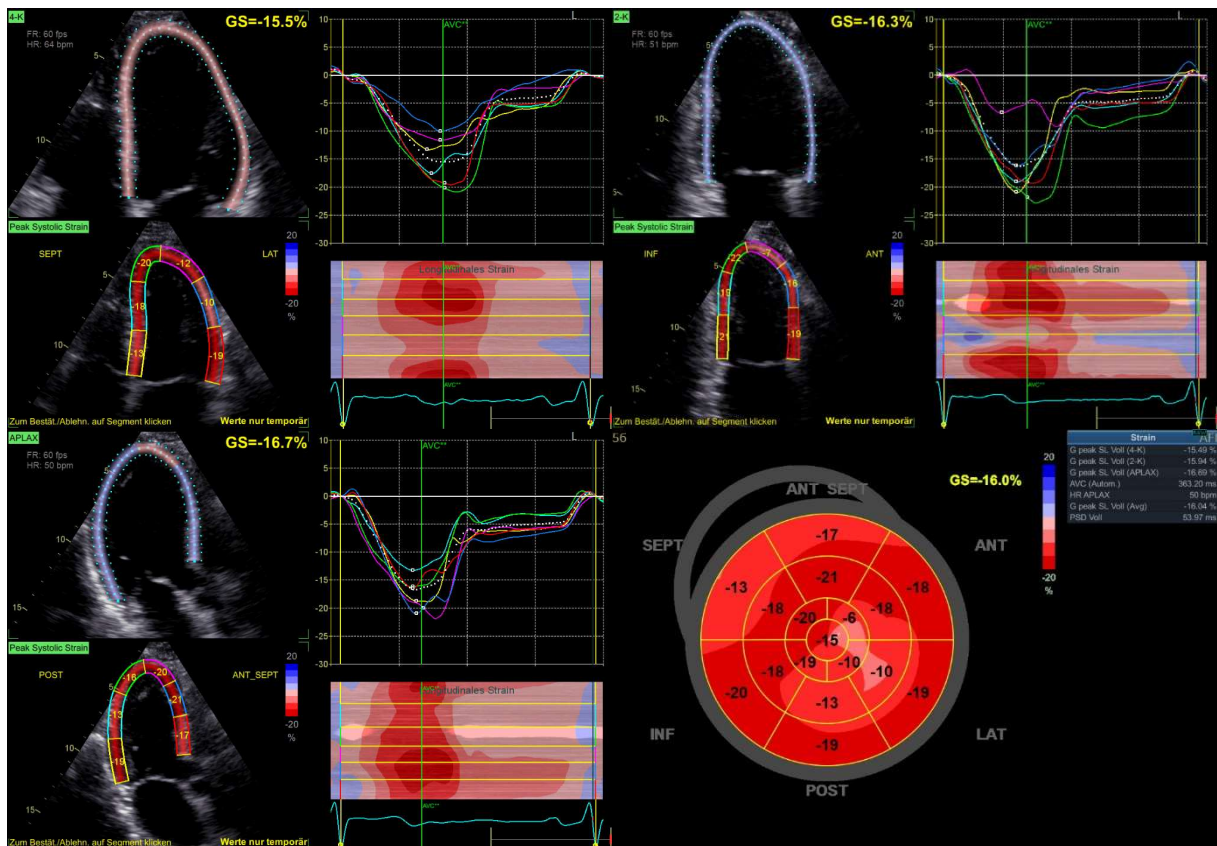


Abb. 1. Exemplarische Originaldarstellung der STE-basierten LV Strain Bestimmung mittels EchoPac Software (GE Medical Systems, Milwaukee, USA). Die LV Strain Werte werden im apikalen 2-, 3- und 4-Kammerblick bestimmt. Die Darstellung im Bull's eye zeigt den GLS mit der Unterteilung in die einzelnen Segmente.

Der GLS kann zuverlässig und reproduzierbar im klinischen Setting bestimmt werden und zeigt schon subklinische Veränderungen der linksventrikulären Funktion auf, bevor es zu einer Einschränkung der LVEF kommt [23, 24]. Insbesondere bei kardialen Erkrankungen mit erhaltener LV Funktion, wie z.B. bei der HFpEF, liefert die STE zusätzliche Erkenntnisse. Bei der Koronaren Herzerkrankung, zur Differentialdiagnose von Hypertropher Kardiomyopathie und Speichererkrankungen wie Amyloidose oder Morbus Fabry sowie zur Beurteilung der Kardiotoxizität von Chemotherapeutika kann die Bestimmung des GLS sinnvoll sein [25-29].

Er besitzt außerdem einen hohen prädiktiven Wert für Mortalität und kardiale Ereignisse, z.B. nach einem Myokardinfarkt [30-32].

Die Methode der LV Strain Analyse wurde in den letzten Jahren auf die restlichen drei Herzhöhlen übertragen und ist Gegenstand zahlreicher Studien. Hierzu wird größtenteils noch die Software für die Analytik der LV Funktion verwendet, da sich die Diagnostik der anderen Herzhöhlen mittels STE noch nicht in der klinischen Routine durchgesetzt hat.

Die Bestimmung des linksatrialen (LA) Strains gewinnt in der Beurteilung der diastolischen Funktion immer mehr an Bedeutung. Die diastolische Dysfunktion ist in vielen kardialen Pathologien zu finden und insbesondere ein Kennzeichen der HFpEF. Das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion hat prognostische Bedeutung und diese ist darüber hinaus abhängig vom Schweregrad der Funktionsstörung [33-35]. Eine solide Beurteilung der diastolischen LV Funktion hat daher einen wichtigen Stellenwert in der Echokardiographie. Aktuelle Leitlinien empfehlen die Bestimmung der früh- (E) und spätdiastolischen (A) transmitralen Flussgeschwindigkeiten im Pulsed-wave Doppler (E/A-Verhältnis), der frühdiaastolischen Relaxationsgeschwindigkeit auf Ebene des Mitralklappenrings (e') septal und lateral im Tissue Doppler, die Bestimmung des E/e' Verhältnisses zur Abschätzung des LV Füllungsdrucks, die Bestimmung der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe im Continuous-wave Doppler sowie die Größe des Vorhofvolumens bezogen auf die Körperoberfläche [36]. Trotz Algorithmus ist die Diagnose und Einteilung der diastolischen Dysfunktion in ihre drei Schweregrade komplex und oft nicht eindeutig möglich. Daher ist in diesem Bereich dringend eine Verbesserung der diagnostischen Methodik und Vereinfachung der Algorithmen notwendig.

Da der LA funktionell direkt abhängig von der Leistung des LV ist, kann der LA Strain Information über die diastolische Funktion und Füllungsdrücke des LV liefern [37, 38]. Studien zeigten, dass eine Reduktion des LA Reservoir-Strains sowohl bei erhaltener als auch reduzierter LVEF mit dem Schweregrad der diastolischen Dysfunktion korreliert und darüber hinaus die diagnostische Genauigkeit verbessert [38, 39]. Außerdem scheint er besser mit den LV Füllungsdrücken zu korrelieren als der aus der konventionellen Echokardiographie bekannte Surrogatparameter E/e' [40]. Des Weiteren kann der LA Strain zur Risikostratifizierung bei Vorhofflimmern herangezogen werden [41, 42]. Die Abb. 2 zeigt anhand eines Beispiels die STE-basierte LA Strain Analyse.

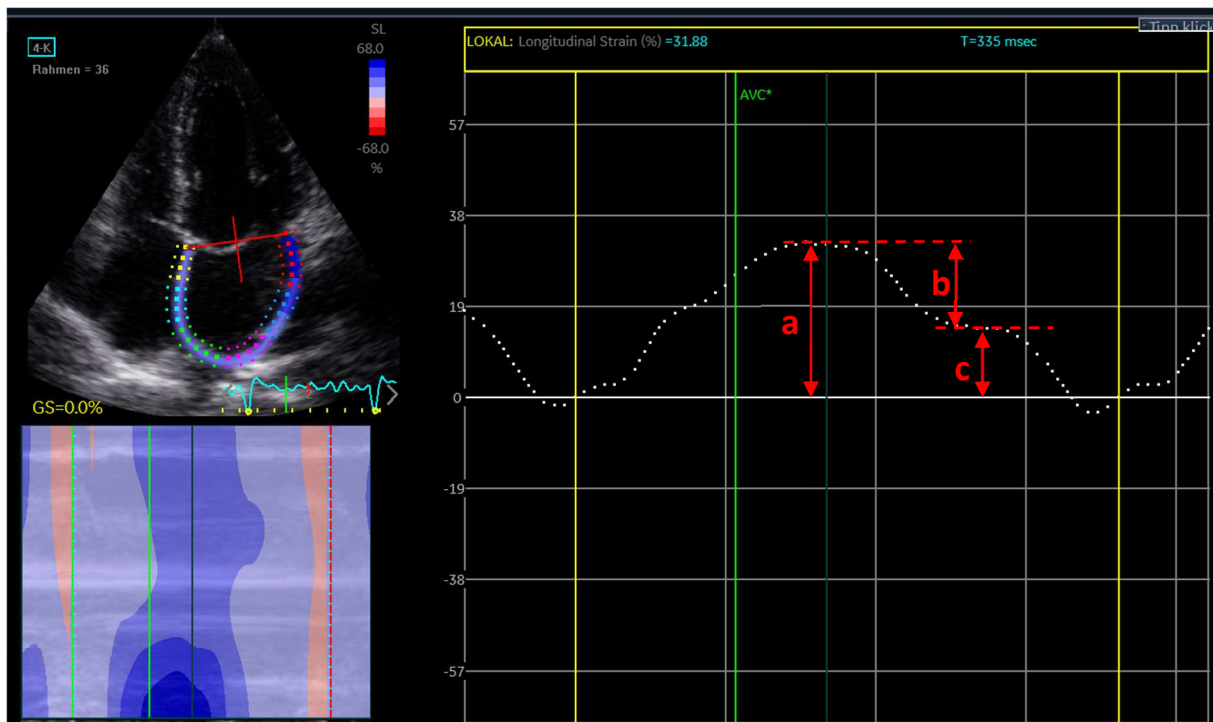


Abb. 2. Exemplarische Originaldarstellung der STE-basierten Bestimmung des LA Strains. Die Vorhoffunktion teilt sich dabei in drei Phasen ein: 1) in eine Reservoir Phase (a), in der das Blut im LA gespeichert wird während der Systole, 2) gefolgt von der Conduit Phase während der frühen Diastole (b), in der Blut passiv in den LV strömt und 3) eine Kontraktionsphase während der späten Diastole (c), in der Blut aktiv in den LV gedrückt wird.

Vergleichsweise noch in den Anfängen steckend ist die Strain Analyse des rechten Herzens mittels STE, die aktuell in vielen Studien näher beleuchtet wird. Hier sind noch mehr Untersuchungen zur Gewinnung tieferer Erkenntnisse nötig, bevor perspektivisch eine klinische Anwendung möglich ist. Im Vergleich zum linken Herzen stehen für die morphologische und funktionelle Beurteilung der rechtsventrikulären (RV) und rechtsatrialen (RA) Funktion deutlich weniger Parameter in der konventionellen Echokardiographie zur Verfügung. Die komplexe Anatomie des rechten Ventrikels kommt bei der Beurteilung der Rechtsherzfunktion erschwerend dazu. Analog zum linken Herzen kann die Anwendung der STE auf den RV bzw. RA zusätzliche Informationen über die Rechtsherzfunktion liefern. Die Bestimmung dieser Parameter besitzt z.B. bei dem Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie einen deutlichen diagnostischen und prognostischen Wert, wie in mehreren Studien demonstriert wurde [43-46]. Die Abb. 3 zeigt anhand eines Beispiels die STE-basierte Analyse des RV Strains. Die Messung des RA Strains erfolgt analog zum LA mit der Bestimmung der drei Vorhofphasen.

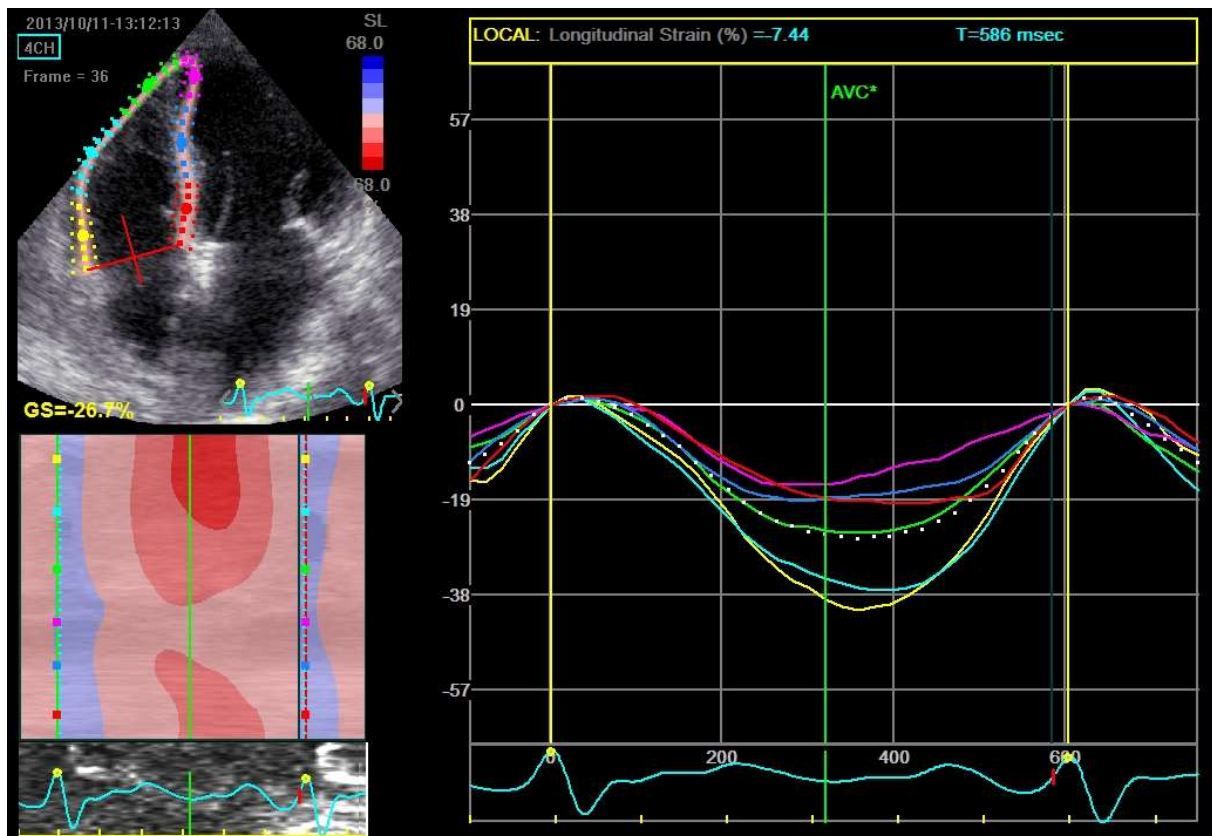


Abb. 3. Exemplarische Originaldarstellung der STE-basierten Bestimmung des RV GLS im 4-Kammerblick.

1.3. Natriuretische Peptide im kardialen Remodeling

Die elektronenmikroskopische Darstellung von sekretorischen Granula in atrialen Kardiomyozyten vor mehr als 50 Jahren sowie die Arbeiten von de Bold et al. in den 80ern zum Atrial natriuretic peptide (ANP) trugen wesentlich zu der Wahrnehmung des Herzens als endokrines Organ bei [47]. Die aus den Kardiomyozyten freigesetzten natriuretischen Peptide wirken natriuretisch, diuretisch und sind ein Gegenspieler des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Weitere Effekte betreffen die Vasodilatation und die Proliferation glatter Gefäßendothelzellen sowie die Regulation der Endothelin und Vasopressin Sekretion [48]. Im Rahmen des kardialen Remodelings wird Ihnen eine protektive Funktion zugeschrieben.

Kardiales Remodeling beschreibt einen Prozess, welcher durch mechanische, neurohumorale und andere zum Teil unbekannte Faktoren beeinflusst zu molekularen, zellulären und interstitiellen Veränderungen am Herzen führt, die sich klinisch in einer Änderung der kardialen Größe, Form und Funktion äußern [49]. Unterschiedliche Pathologien können Auslöser sein. Nach einem Myokardinfarkt führt der Untergang von Kardiomyozyten im Infarktareal zu einer Ausdünnung des von der Ischämie betroffenen Myokards und zur pathologischen Füllung des Ventrikels. Infolgedessen kommt es zur Dilatation, sphärischen Verformung des Ventrikels

sowie kompensatorischen Hypertrophie der noch vitalen Kardiomyozyten. Des Weiteren werden Fibroblasten stimuliert, die die Kollagensynthese sowohl im Infarktareal als auch im Infarkt fernen Areal erhöhen. Bei der Aortenklappenstenose kommt es durch die verminderte Öffnung der Aortenklappe durch Druckbelastung zu einer Erhöhung der linksventrikulären Füllungsdrücke und durch diesen anhaltenden Zustand zum kardialen Remodeling mit konzentrischer Hypertrophie, interstitieller Fibrose und diastolischer Dysfunktion [4]. Während in der akuten Phase eine erhöhte Volumen- oder Druckbelastung noch kompensiert werden kann, führt der andauernde Zustand zur progressiven Herzinsuffizienz. Zwar werden im Rahmen des Remodelings auch kardioprotektive Prozesse in Gang gesetzt, wie z.B. durch natriuretische Peptide getriggert, jedoch überwiegen die maladaptiven Vorgänge [50]. Trotz unterschiedlicher Ätiologien der Herzinsuffizienz werden gemeinsame Signalwege bedient, so dass der Verlust von funktionellen Kardiomyozyten, die Hypertrophie und die interstitielle Fibrose allgemeine Kennzeichen des kardialen Remodelings darstellen [49]. Durch adäquate Therapiemaßnahmen können diese Umbauprozesse gestoppt oder rückgängig gemacht werden, man spricht dann auch vom reversen Remodeling [51].

Auf molekularer Ebene spielen Calciumion (Ca^{2+}) abhängige Signalwege beim kardialen Remodeling eine zentrale Rolle. Die Vielseitigkeit von Ca^{2+} als Second Messenger kann durch eine distinkte Regulation seines Signals erreicht werden. Die normale intrazelluläre Ca^{2+} Konzentration beträgt ca. 100 nM und ist damit ca. 20.000fach geringer als die extrazellulär verfügbare Menge [52]. Durch kleinste Veränderungen der intrazellulären Ca^{2+} Transienten können Signalkaskaden und weitere Prozesse gezielt in Gang gesetzt werden. Um das zu ermöglichen, ist eine Reihe an unterschiedlichen Ionenkanälen, Rezeptoren, Puffern, Ca^{2+} Bindungsproteinen und Enzymen notwendig, die miteinander interagieren [53].

In Kardiomyozyten ist der an der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums exprimierte Inositol 1,4,5-trisphosphatrezeptor (IP_3R) als versatiler Ca^{2+} Kanal essentiell für die Regulierung zellulärer Prozesse. Aktiviert durch die zytosolische Bindung von Inositol 1,4,5-trisphosphat (IP_3), kommt es zur Öffnung dieses Ca^{2+} Kanals und infolgedessen zum Ausstrom von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytoplasma. IP_3 kann gebildet werden, wenn z.B. G-Protein gekoppelte Rezeptoren wie der Angiotensin II Rezeptor Typ 1 (AGTR1) an der Zellmembran aktiviert wird. Es kommt dabei an der Innenseite der Membran katalysiert durch Phospholipasen zur Hydrolyse von Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat mit letztlich der Entstehung von Diacylglycerol und IP_3 [54, 55]. Diacylglycerol kann im weiteren Schritt Proteinkinase C aktivieren, während IP_3 als Second Messenger im Zytoplasma seine Wirkung entfalten kann. Doch nicht nur IP_3 allein ist wichtig für die Aktivierung des IP_3Rs , auch Ca^{2+} selbst spielt eine kritische Rolle. Experimente am Lipid Bilayer, also einer künstlich erzeugten Lipid Doppelmembranen, haben eine „bell shaped curve“ der Öffnungswahrscheinlichkeit in

Abhängigkeit von der Ca^{2+} Konzentration gezeigt [56]. Während der IP_3R bei einer Ca^{2+} Konzentration von $0,2 \mu\text{M}$ die höchste Aktivität besitzt, kommt es bei höheren Konzentrationen zu einer Abnahme der Öffnungswahrscheinlichkeit, welches wahrscheinlich als direktes negatives Feedback von Ca^{2+} auf den IP_3R zu verstehen ist. Von zytoplasmatischer und von endoluminaler Seite aus können Modulatoren auf den IP_3R einwirken, die über eine Bindung dessen Aktivität beeinflussen können. In meinen Vorarbeiten konnten wir unter anderem darstellen, dass das zytoplasmatische Protein Neuronal calcium sensor 1 (NCS-1) die Öffnungswahrscheinlichkeit des IP_3R s erhöhte und in neonatalen ventrikulären Kardiomyozyten zu vermehrten spontanen Ca^{2+} Oszillationen führte [57].

In ventrikulären Kardiomyozyten befinden sich die IP_3R en vorwiegend am nukleären Envelope. Hier wird eine spezifische Rolle des IP_3R s im Rahmen von Excitation-transcription coupling (ET Coupling) angenommen [58]. Der IP_3R und seine Interaktionspartner tragen dazu bei, dass durch Variationen der Geschwindigkeit, Amplitude und des spatiotemporalen Musters der intrazellulären Ca^{2+} Transienten gezielt weitere Signalkaskaden getriggert werden [53, 57]. Das über den IP_3R freigesetzte Ca^{2+} kann zur Aktivierung von Ca^{2+} /Calmodulin Signalwegen führen. Ca^{2+} /Calmodulin wiederum kann die Genexpression direkt über Calmodulin-binding transcription activator (CAMTA) steuern, aber auch über eine Bindung an Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) oder Calcineurin weiter downstream unterschiedliche Transkriptionsfaktoren aktivieren und somit Einfluss auf die Genexpression nehmen [59]. Insbesondere in der kardialen Hypertrophie und Herzinsuffizienz wurden IP_3R vermittelte Signalwege beschrieben, die Transkriptionsfaktoren in Gang setzen, welche in der Aktivierung des „fetal gene programs“ münden [60-62], wozu auch die Expression natriuretischer Peptide zählt. Die fetale Re-Aktivierung dient initial zur Bewältigung einer pathologischen Stresssituation, führt aber auf Dauer zur kardialen Dysfunktion.

Die Mechanismen zur Regulation der Expression und Sekretion von natriuretischen Peptiden sind vielschichtig. Unterschiedliche Faktoren und Signalwege können in deren Aktivierung münden [63]. Ein klassischerer Trigger, der zur vermehrten Produktion und Ausschüttung von natriuretischen Peptiden führt, ist myokardialer Stress durch Volumenüberladung, Druckbelastung und Dehnung [64]. Eine Reihe an neurohumorale Faktoren kann ebenfalls deren Transkription induzieren. Dazu gehören u.a. Wachstumsfaktoren wie Transforming growth factor β (TGF- β) oder Fibroblast growth factor (FGF), auf β -adrenerge Rezeptoren wirkende Katecholamine und Agonisten von G-Protein gekoppelten Rezeptoren wie z.B. Angiotensin II, die den IP_3R Signalweg in Gang setzen [63].

In unseren Vorarbeiten beschrieben wir einen neuen, auf die Produktion natriuretischer Peptide wirkenden, Ca^{2+} abhängigen Signalweg bei kardialer Hypertrophie [65] (Abb. 4). Wir konnten den Sekretionsmarker Chromogranin B (CGB) in Kardiomyozyten nachweisen und

zeigen, dass CGB über eine Modulation des IP₃Rs mit Einfluss auf die Amplitude sowie die Geschwindigkeit des Ca²⁺ Ausstroms ein „fine tuning“ des Ca²⁺ Signals erreichen konnte. Durch Angiotensin II getriggert führte die IP₃R vermittelte Ca²⁺ Freisetzung zu einer Gentranskription von BNP, die nicht wie bisher bekannt über den Transkriptionsfaktor Nuclear factor of activated t-cells (NFAT), sondern über Nuclear factor kappa B (NF-κB) verlief. Darüber hinaus wurden die basalen Level von BNP und NF-κB unter CGB Knockdown supprimiert, welches darauf hindeutet, dass CGB auch unter physiologischen Bedingungen eine funktionelle Bedeutung auf die BNP Sekretion hat.

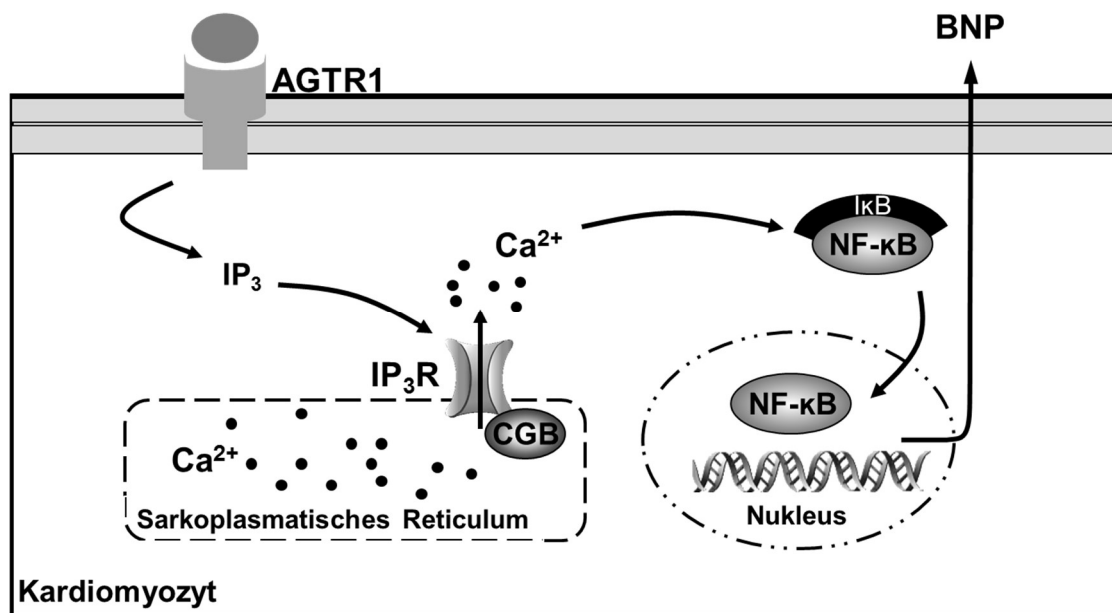


Abb. 4. Schematisches Modell zeigt Signalweg, der zur Produktion von natriuretischen Peptiden bei kardialer Hypertrophie führt, modifiziert nach Heidrich et al. [65]. Angiotensin II bindet an der Plasmamembran am Angiotensin II Rezeptor Typ 1 (AGTR1), so dass Inositol 1,4,5-trisphosphat (IP₃) intrazellulär gebildet wird. Bei kardialer Hypertrophie kommt es zur Überexpression von Chromogranin B (CGB), welches durch seine Interaktion mit dem Inositol 1,4,5-trisphosphatrezeptor (IP₃R) zu einer erhöhten Freisetzung von intrazellulär gespeicherten Calciumionen (Ca²⁺) führt. Dies führt zur Freisetzung des Ca²⁺ abhängigen Transkriptionsfaktors Nuclear factor kappa B (NF-κB) von seinem Inhibitor (IκB) und daraufhin zu seiner Translokation in den Nucleus, wodurch die Gentranskription von Brain natriuretic peptide (BNP) erhöht wird.

1.4. Rationale

Im klinischen Teil meiner Forschungsarbeit befasste ich mich mit der STE als diagnostisches Tool der Herzinsuffizienz. Die Anwendung dieser Technologie bei der Aortenklappenstenose als häufigste valvuläre Herzinsuffizienz wurde untersucht. Des Weiteren wurde die Bedeutung von STE in der Diagnostik der Links- und Rechtsherzinsuffizienz bei dem spezifischen Krankheitsbild der zirrhotischen Kardiomyopathie näher beleuchtet. Ziel der Studien war es

herauszufinden, ob bei diesen Herzinsuffizienzbildern die STE als neue Technologie zusätzlich zu den konventionellen Parametern Informationen liefern kann, die für das weitere Management der Erkrankung von Relevanz sein können.

Der zweite Teil meiner Arbeit war grundlagenorientiert und befasste sich mit der Regulation natriuretischer Peptide auf molekularer Ebene. Im Tiermodell der ischämischen Kardiomyopathie wurde die differenzierte Regulation von ANP erforscht. In Fortführung der Arbeiten im Rahmen meiner Dissertation wurde hierbei die Bedeutung des IP₃R assoziierten Ca²⁺ Signalwegs weiter beleuchtet und regions- und zeitspezifische Muster der ANP Expression untersucht. Ziel dieser Studien war es, zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen der Regulation natriuretischer Peptide im Rahmen des kardialen Remodelings weiter zu entschlüsseln. Ein besseres Verständnis der Grundlagen bietet uns potentiell neue Möglichkeiten in der Optimierung der Herzinsuffizienzdiagnostik und -therapie.

2 EIGENE ARBEITEN

2.1.1. Speckle-Tracking-Echokardiographie detektiert reverses Remodeling nach transfemoralem Aortenklappenersatz

In dieser Studie wurden Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose vor und eine Woche nach transfemoraler Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) mittels STE untersucht. Hierzu wurden nur jene mit erhaltener LVEF eingeschlossen, die den Großteil aller Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose darstellen. Nach TAVI kommt es durch die Beseitigung des hämodynamischen Problems zum rapiden Abfall des LV Füllungsdrucks und damit zu einer Entlastung des LV. Diese Studie sollte die Frage klären, ob sich mittels STE Zeichen eines reversen Remodelings bereits im kurzfristigen Verlauf nach TAVI darstellen lassen, die durch die konventionelle Echokardiographie nicht abzubilden sind.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit [66]: Schattke S, Baldenhofer G, Prauka I, **Zhang K**, Laule M, Stangl V, Sanad W, Spethmann S, Borges AC, Baumann G, Stangl K, Knebel F. Acute regional improvement of myocardial function after interventional transfemoral aortic valve replacement in aortic stenosis: A speckle tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012 Mar 26;10(1):15. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-10-15>

“Background: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a promising therapy for patients with severe aortic stenosis (AS) and high perioperative risk. New echocardiographic methods, including 2D Strain analysis, allow the more accurate measurement of left ventricular (LV) systolic function. The goal of this study was to describe the course of LV reverse remodelling immediately after TAVI in a broad spectrum of patients with symptomatic severe aortic valve stenosis.

Methods: Thirty consecutive patients with symptomatic aortic valve stenosis and preserved LVEF underwent transfemoral aortic valve implantation. We performed echocardiography at baseline and one week after TAVI. Echocardiography included standard 2D and Doppler analysis of global systolic and diastolic function as well as 2D Strain measurements of longitudinal, radial and circumferential LV motion and Tissue Doppler echocardiography.

Results: The baseline biplane LVEF was $57 \pm 8.2\%$, the mean pressure gradient was 46.8 ± 17.2 mmHg and the mean valve area was 0.73 ± 0.27 cm². The average global longitudinal 2D strain of the left ventricle improved significantly from $-15.1 (\pm 3.0)$ to $-17.5 (\pm 2.4)$ % ($p < .001$). This was reflected mainly in improvement in the basal and medial segments while

strain in the apex did not change significantly [-11.6 (± 5.2) % to -15.1 (± 5.5) % (p < .001), -13.9 (± 5.1) % to -16.8 (± 5.6) % (p < .001) and -19.2 (± 7.0) % to -20.0 (± 7.2) % (p = .481) respectively]. While circumferential strain [-18.1 (± 5.1) % vs. -18.9 (± 4.2) %, p = .607], radial strain [36.5 (± 13.7) % vs. 39.7 (± 17.2) %, p = .458] and the LVEF remained unchanged after one week [57.0 (± 8.2) % vs. 59.1 (± 8.1) %, p = .116].

Conclusion: There is an acute improvement of myocardial longitudinal systolic function of the basal and medial segments measured by 2D Strain analysis immediately after TAVI. The radial, circumferential strain and LVEF does not change significantly in all patients acutely after TAVI. These data suggest that sensitive new echo methods can reliably detect early regional changes of myocardial function after TAVI before benefits in LVEF are detectable.”

2.1.2. Speckle-Tracking-Echokardiographie zur Evaluation der Linksherzfunktion bei zirrhotischer Kardiomyopathie

In dieser Studie wurde eine spezifische Kohorte an Patienten untersucht, die an Leberzirrhose im Endstadium litten und eine Lebertransplantation erhielten. Diese hatten per se keine kardiale Grunderkrankung und zeigten in der konventionellen Echokardiographie einen Normalbefund mit erhaltener LVEF sowie ohne diastolische Dysfunktion. Jedoch weiß man, dass diese Patienten eine zirrhotische Kardiomyopathie entwickeln können, die häufig in der Diagnostik übersehen wird. Dies kann nach Transplantation, aber auch in anderen Stress Situationen wie z.B. bei einem Infekt zu kardiovaskulären Komplikationen und einem schlechteren Überleben führen. Daher war es Ziel dieser Studie, mittels STE-basierter LV und LA Strain Analyse die systolische und diastolische LV Funktion zu untersuchen, um deren Stellenwert in der Diagnosestellung der zirrhotischen Kardiomyopathie zu klären.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit [67]: von Köckritz F, Braun A, Schmuck RB, Dobrindt EM, Eurich D, Heinzel FR, Pieske B, Escher F, **Zhang K**. Speckle Tracking Analysis Reveals Altered Left Atrial and Ventricular Myocardial Deformation in Patients with End-Stage Liver Disease. J Clin Med. 2021 Feb 24;10(5):897. <https://doi.org/10.3390/jcm10050897>

“Abstract: Background: Cardiac function can be influenced by liver cirrhosis and should be thoroughly evaluated before liver transplantation. We investigated left ventricular (LV) and, for the first time, left atrial (LA) strain and strain rate in end-stage liver cirrhosis patients of different etiologies.

Methods: This retrospective, cross-sectional study evaluated left heart function in 80 cirrhosis patients and 30 controls using standardized echocardiographic techniques and speckle tracking technology (STE) analysis. Serum markers of liver function were used for correlation analysis.

Results: While conventional parameters demonstrated no alteration in systolic function, speckle tracking analysis showed a significant increase in LV longitudinal strain throughout all cardiac layers, with significant correlation to model of end-stage liver disease (MELD) score. LA reservoir and conduit strain as well as LA strain rate in all phases were significantly reduced in end-stage liver disease (ESLD) patients compared to control. STE for the evaluation of LA phasic function seemed to be more sensitive than volumetric methods. Kaplan-Meier curves showed a trend towards reduced post-transplant survival in patients with a reduced LA reservoir and conduit strain.

Conclusion: STE analysis detected increased LV and decreased LA deformation in cirrhosis patients, thus proving to be highly sensitive to cardiac changes and useful for more precise cardiac evaluation.”

2.1.3. Speckle-Tracking-Echokardiographie zur Beurteilung der Rechtsherzfunktion

Nicht nur die LV Funktion, sondern auch die RV Funktion kann bei Patienten mit zirrhotischer Kardiomyopathie eingeschränkt sein. In einem weiteren Schritt untersuchten wir daher die Rechtsherzfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose im Endstadium. Während die konventionelle Echokardiographie eine normale systolische Rechtsherzfunktion zeigte, konnten wir mittels STE ein Remodeling des rechten Vorhofs und Ventrikels nachweisen.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit [68]: **Zhang K**, Braun A, von Koeckritz F, Schmuck RB, Teegen EM, 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 Aug 22;8(9):1285. <https://doi.org/10.3390/jcm8091285>

“Background: Data regarding cardiac remodeling in patients with alcoholic liver cirrhosis are scarce. We sought to investigate right atrial (RA) and right ventricular (RV) structure, function, and mechanics in patients with alcoholic liver cirrhosis.

Methods: This retrospective cross-sectional investigation included 67 end-stage cirrhotic patients, who were referred for evaluation for liver transplantation and 36 healthy controls. All participants underwent echocardiographic examination including strain analysis, which was performed offline.

Results: RV basal diameter and RV thickness were significantly higher in patients with cirrhosis. Conventional parameters of the RV systolic function were similar between the observed groups. Global, endocardial, and epicardial RV longitudinal strains were significantly lower in patients with cirrhosis. Active RA function was significantly higher in cirrhotic patients than in controls. The RA reservoir and conduit strains were significantly lower in cirrhotic patients, while there was no difference in the RA contractile strain. Early diastolic and systolic RA strain rates were significantly lower in cirrhotic patients than in controls, whereas there was no difference in the RA late diastolic strain rate between the two groups. Transaminases and bilirubin correlated negatively with RV global longitudinal strain and RV-free wall strain in patients with end-stage liver cirrhosis. The Model for End-stage Liver Disease (MELD) score, predictor of 3-month mortality, correlated with parameters of RV structure and systolic function, and RA active function in patients with end-stage liver cirrhosis.

Conclusions: RA and RV remodeling is present in patients with end-stage liver cirrhosis even though RV systolic function is preserved. Liver enzymes, bilirubin, and the MELD score correlated with RV and RA remodeling.”

2.2.1. Differenzierte Regulation natriuretischer Peptide nach experimentellem Myokardinfarkt

Natriuretische Peptide sind ein unverzichtbarer serologischer Marker in der Diagnostik der Herzinsuffizienz und durch ihren positiven Effekt im kardialen Remodeling ein Angriffspunkt für therapeutische Interventionen. Ziel des zweiten Teils meiner Arbeit war die weiterführende Entschlüsselung von zugrundeliegenden Regulationsmechanismen. Da natriuretische Peptide insbesondere nach einem Myokardinfarkt ausgeschüttet werden, verwendeten wir in dieser Arbeit ein Rattenmodell, welches durch Ligation des Ramus interventricularis anterior im Verlauf von 14 Tagen eine HFREF entwickelte. Basierend auf Vorarbeiten untersuchten wir regions- und zeitspezifische Muster in der Gen- und Proteinexpression entlang des IP₃R abhängigen Ca²⁺ Signalwegs mit potentieller Auswirkung auf die Transkription natriuretischer Peptide.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit [69]: **Zhang K**, Wiedemann S, Dschietzig M, Cremers MM, Augstein A, Poitz DM, Quick S, Pfluecke C, Heinzl FR, Pieske B, Adams V, Linke A, Strasser RH, Heidrich FM. The infarction zone rather than the noninfarcted remodeling zone overexpresses angiotensin II receptor type 1 and is the main source of ventricular atrial natriuretic peptide. *Cardiovasc Pathol.* 2020 Jan-Feb;44:107160. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2019.107160>

“Chromogranin B and inositol 1,4,5-trisphosphate-associated calcium signaling leading to increased natriuretic peptide production has been described in cardiac hypertrophy. Here, we performed left anterior descending coronary artery ligation in rats as a model for systolic heart failure and examined protein and gene expression clusters in the infarcted and noninfarcted myocardium and moreover under treatment with metoprolol.

We found that atrial natriuretic peptide gene transcription was significantly more elevated in the infarcted compared with the noninfarcted myocardium. Chromogranin B, which facilitates calcium release from internal stores through the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, was upregulated in both areas. Interestingly, angiotensin II receptor type 1 gene transcription was significantly upregulated in the infarcted and unchanged in the noninfarcted myocardium. Nuclear factor kappa B as a calcium-dependent transcription factor showed increased activity in the infarction zone. The β-adrenergic axis does not seem to be involved, as metoprolol treatment did not have a significant impact on any of these results.

We conclude that region-specific upregulation of angiotensin II receptor type 1 is a major factor for increased atrial natriuretic peptide production in the infarcted anterior wall. This effect is most likely achieved through inositol 1,4,5-trisphosphate-mediated cytosolic calcium increase

and subsequent nuclear factor kappa B activation, which is a known transcription factor for natriuretic peptides.”

2.2.2. Einfluss von Calpain auf die Regulation natriuretischer Peptide

Wir stellten in der vorherigen Studie fest, dass ANP vordergründig in der ischämischen Vorderwand gebildet wird. Dieser Effekt schien Angiotensin II, IP₃R und NF-κB vermittelt abzulaufen. In der Literatur wird beschrieben, dass die Ca²⁺ abhängige Protease Calpain in Kardiomyozyten durch Angiotensin II Stimulation aktiviert wird und seine Wirkung auf die Genexpression über den Transkriptionsfaktor NF-κB entfaltet. Aufgrund dieser Parallele untersuchten wir im nächsten Schritt das Verhalten von Calpain in unserem Modell für HFrEF.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit [70]: **Zhang K**, Cremers MM, Wiedemann S, Poitz DM, Pfluecke C, Heinzel FR, Pieske B, Adams V, Schauer A, Winzer R, Strasser RH, Linke A, Quick S, Heidrich FM. Spatio-temporal regulation of calpain activity after experimental myocardial infarction in vivo. *Biochem Biophys Rep.* 2021 Oct 28;28:101162. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101162>

“Background: Calpains are calcium activated cysteine proteases that play a pivotal role in the pathophysiology of cardiac remodeling. Methods: Here, we performed left anterior descending coronary artery ligation in rats as a model for ischemic systolic heart failure and examined the time- and region-specific regulation of calpain-1 and calpain-2 in the left ventricular myocardium. Results: Following anterior wall myocardial infarction, calpain activity was significantly increased restricted to the ischemic anterior area at days 1, 5 and 14. No changes in calpain activity at neither time point were detected in the borderzone and remote posterior area of the left ventricle. Of note, calpain activity in the infarcted anterior myocardium was regulated differentially in the acute vs. subacute and chronic phase. In the acute phase, calpain translocation to the plasma membrane and attenuation of the expression of its endogenous inhibitor, calpastatin, were identified as the driving forces. In the subacute and chronic phase, calpain activity was regulated at the level of protein expression that was shown to be essentially independent of transcriptional activity. Conclusions: We conclude that myocardial infarction leads to a distinct calpain regulation pattern in the left ventricular myocardium that is region specific and time dependent. Considering the results from our previous studies, a spatio-temporal interaction between calpains and calcium dependent natriuretic peptide production in the infarcted myocardium is possible. General significance: Our results shed more light in the differential regulation of calpain activity in the myocardium and might aid in the development of targeted post-infarct and/or heart failure therapeutics.”

3 DISKUSSION

Meine Forschungsarbeit liefert neue Erkenntnisse zu diagnostischen und mechanistischen Markern der Herzinsuffizienz. Der klinische Teil widmete sich der STE als neues Tool der Ultraschall-basierten Bildgebung. Hier konnte meine Arbeitsgruppe einen additiven Wert dieser Technologie in der Diagnostik der Aortenklappenstenose als häufigste Valvulopathie der älteren Bevölkerung sowie der zirrhotischen Kardiomyopathie als spezifische Form der Herzinsuffizienz darstellen. Im grundlagenorientierten 2. Teil meiner Arbeit befassten wir uns näher mit den natriuretischen Peptiden als Hauptpeiler der serologischen Herzinsuffizienzdiagnostik. Hier untersuchten wir die zugrundeliegenden Mechanismen der ANP Hochregulation im einem Tiermodell für HFrEF und konnten regions- und zeitspezifische Muster in der Expression Ca^{2+} abhängiger Proteine feststellen.

3.1. Bedeutung der Speckle-Tracking-Echokardiographie in der Diagnostik der Herzinsuffizienz

In der 1. hier vorgestellten Arbeit verwendeten wir STE, um Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und erhaltener LVEF vor und im kurzfristigen Verlauf nach TAVI zu untersuchen [66]. Die konventionellen echokardiographischen Parameter zeigten neben der normalen LVEF eine diastolische Dysfunktion mit Hinweis auf erhöhte Füllungsdrücke bei einem erhöhten E/e' . Wir stellten fest, dass die hochgradige Aortenklappenstenose mit einer Reduktion des LV Strains in longitudinaler, zirkumferentieller und radialer Richtung einherging. Ebenso waren die entsprechenden Strain rates vermindert. In der Verlaufskontrolle 7 Tage nach TAVI wurden die gleichen Parameter nochmal erhoben. Während die LVEF und auch E/e' unverändert waren, konnten wir bereits eine Woche nach erfolgreicher Therapie der Aortenklappenstenose eine signifikante Verbesserung des GLS, vor allem in den basalen und medialen Segmenten, und der dazugehörigen Strain rate feststellen. Im Gegensatz zur Verbesserung des longitudinalen Strains waren der zirkumferentielle sowie radiale Strain im kurzfristigen Verlauf noch nicht verändert. Studien an Patienten mit chirurgischem Aortenklappenersatz zeigten eine Verbesserung des Strains in alle drei Richtungen im mittel- und langfristigen Verlauf [71-73]. Zu beachten ist die unterschiedliche Demographie der Studien. Die Patienten in unserer Studie waren mit einem Durchschnittsalter von 81 Jahren deutlich älter mit mehr Co-Morbiditäten im Vergleich zu den früheren Studien an Patienten mit chirurgischem Aortenklappenersatz. Des Weiteren macht sich vermutlich das reverse Remodeling, welches einen schrittweisen Prozess darstellt, zuerst in der longitudinalen Funktion und erst im späteren Verlauf in zirkumferentieller und radialer Richtung bemerkbar.

Die longitudinale Funktion wird u.a. von den subendokardialen Fasern bestimmt [74]. Deren Funktion reagiert sensibel auf eine verminderte Durchblutung, wie sie bei hypertrophiertem Myokard und erhöhten Füllungsdrücken gegeben ist [75]. Nach TAVI kommt es durch Beseitigung der Krankheitsursache zu einem sofortigen Abfall der Füllungsdrücke und damit zur verbesserten Durchblutung subendokardial, wodurch die beobachtete Verbesserung des GLS im kurzfristigen Verlauf zu erklären wäre [76]. Der GLS scheint diesbezüglich sensitiver als E/e' zu sein.

Während ein verminderter GLS bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose keinen Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität besaß [77], wurde eindeutig ein prognostischer Wert hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität im langfristigen Verlauf nachgewiesen [78, 79]. Insbesondere bei Patienten mit asymptomatischer Aortenklappenstenose kann die Anwendung des GLS sinnvoll sein, da jene mit reduzierter GLS vermehrt eine Progression der Erkrankung zeigen und von einem frühzeitigen Aortenklappenersatz profitieren können [80].

Als nächstes wandten wir uns einer Gruppe an Patienten ohne primäre kardiale Grunderkrankung zu. Wir untersuchten Leberzirrotiker im Endstadium ihrer Erkrankung, die eine Lebertransplantation erhielten und keine bekannte kardiale Vorerkrankung hatten. Es erfolgte bei allen eine kardiologische Untersuchung inklusive Echokardiographie, wobei im Vorfeld der Transplantation das Vorliegen einer manifesten Herzinsuffizienz ausgeschlossen wurde. Allerdings wird in der Literatur angegeben, dass bei 40 - 50% dieser Patienten eine unerkannte zirrotische Kardiomyopathie vorliegen kann [81]. Diese Krankheit beschreibt eine kardiale Dysfunktion infolge einer Leberzirrhose jeglicher Ätiologie und in Abwesenheit einer primär kardialen Erkrankung [82]. Sie ist eine relativ neue Entität und basiert nicht wie bei der Alkohol-induzierten Kardiomyopathie auf toxische Ursachen. Vielmehr beinhaltet sie eine hyperdynamische Kreislaufregulation sowie eine Kombination aus systolischer bzw. diastolischer Funktionsstörung und elektrophysiologischen Auffälligkeiten wie z.B. einer QT-Zeit Verlängerung [81]. Die zirrotische Kardiomyopathie bleibt in der milden Form häufig unentdeckt. Häufig kommt es erst unter Stress, z.B. durch einen Infekt oder bei einer Transplantation, zur Exazerbation, so dass die genaue Prävalenz der Erkrankung unklar ist [83].

In der 2. hier vorgestellten Studie führten wir eine STE-basierte Strain Analyse durch, um die Linksherzfunktion in dieser speziellen Kohorte an Patienten genauer zu untersuchen [67]. Wir stellten bei normaler LVEF einen erhöhten LV GLS fest, die alle Schichten des Myokards betraf. Bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension kommt es durch Abgabe von Stickstoffmonoxid und Prostazyklinen zu einer peripheren Vasodilatation und Verminderung der vaskulären Resistance. Des Weiteren kommt es zur Umverteilung des Blutes mit Erweiterung der Splanchnien und relativer Reduktion des zentralen Blutvolumens. Dies führt zu einer

hyperdynamen Kreislauf [81]. Der hypernormale GLS ist also am ehesten als Ausdruck eines erhöhten myokardialen Stresses in Ruhe zu sehen. Jedoch führt dieser Dauerzustand zu einer Downregulation von β -adrenergen Rezeptoren und bewirkt, dass das Herz sich schlechter an Belastung adaptieren kann als ein gesundes [84].

Sensitiver als die LVEF und ein frühes Zeichen der zirrhotischen Kardiomyopathie ist die diastolische Dysfunktion. Es wird sogar eine Prävalenz von 43 - 70% bei Patienten mit Leberzirrhose angegeben [85]. Die Bestimmung des LA Strains mittels STE kann zusätzlich zu den gängigen Parametern als weitere Methode genutzt werden, um linksventrikuläre Füllungsdrücke und die diastolische Funktion zu evaluieren. Das Remodeling des LA ist abhängig von der Funktion des LV und ein Prädiktor kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität [86, 87]. In unserer Studie zeigte die konventionelle Messung der LA Phasenfunktion mittels Volumetrie keine eindeutigen Ergebnisse. Hingegen konnte die Strain Analyse eine reduzierte LA Reservoir- und Conduit-Funktion bei Leberzirrhosepatienten detektieren, welche zudem mit einer verminderten Überlebensrate nach Transplantation assoziiert waren. Diese Parameter wurden bei Patienten mit HFrEF als frühe Marker der diastolischen Dysfunktion beschrieben und scheinen sensitiver als die volumetrische Bestimmung der Phasenfunktion zu sein [88, 89].

In unserer Studie konnten wir anhand der empfohlenen Diagnosekriterien für diastolische Dysfunktion [36] nur 22 von 80 Patienten (28%) identifizieren, die eine auffällige diastolische Funktion aufwiesen, wovon 9 wiederum in die Kategorie „indeterminate“ fielen. Nach weiterer Evaluation mithilfe der LA Strain Werte konnten vier davon in die Kategorie diastolische Dysfunktion Grad II oder III eingeordnet werden. Jedoch beobachteten wir auch, dass 62% der Patienten mit normaler diastolischer Funktion auch pathologische LA Strain Werte besaßen. Man kann also vermuten, dass die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion in unserer Kohorte eigentlich noch viel höher ist. Eine Implementierung des LA Strains in die Basisdiagnosekriterien für diastolische Dysfunktion kann helfen, um deren Sensitivität zu erhöhen. Zum ersten Mal bei Leberzirrhosepatienten untersuchten wir auch die LA Strain rate und stellten hier ebenso eine Reduktion im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe fest. Für einen validen Vergleich fehlen hier jedoch noch etablierte Normwerte.

Das rechte Herz kann als Folge einer Leberzirrhose aufgrund verschiedener Ursachen in Mitleidenschaft gezogen werden, 1) primär im Rahmen einer zirrhotischen Kardiomyopathie, 2) sekundär infolge einer Linksherzinsuffizienz oder 3) unabhängig von der Linksherzfunktion sekundär infolge eines hepatopulmonalen Syndroms oder einer portopulmonalen Hypertension [82, 90]. Im Gegensatz zur Linksherzinsuffizienz existieren deutlich weniger Studien zum Remodeling des rechten Herzens bei Leberzirrhose. STE-basierte Analysen vom RV gibt es kaum, vom RA bis dato noch gar nicht. In der 3. hier vorgestellten Studie widmeten wir uns der RV und RA Strain Analyse bei Leberzirrhosepatienten im Endstadium [68]. Die Tricuspid

annular plane systolic excursion (TAPSE) sowie Fractional area change (FAC) als konventionelle Parameter der systolischen RV Funktion waren unverändert. Der GLS des RV und der freien Wand waren jedoch bei Zirrhosepatienten im Vergleich zur gesunden Kontrolle vermindert. Der RV zeigte sich aber auch etwas dicker und größer. Die RA Strain Analyse zur Beurteilung der RA Phasenfunktion schien ähnlich wie am LA auch der volumetrischen Messung überlegen zu sein. Der RA Reservoir- und Conduit-Strain sowie die dazugehörigen Strain rates waren reduziert. Das ist insofern interessant, da in einer Studie eine inverse Korrelation zwischen RA Strain und dem invasiv gemessenen pulmonal-arteriellen Druck beschrieben wurde [91]. Passend dazu war der echokardiographisch geschätzte systolische pulmonal-arterielle Druck bei den Patienten in unserer Studie verglichen mit der Kontrollgruppe höher. Zu bemerken ist, dass alle erhobenen funktionellen, strukturellen und Strain Parameter des rechten Herzens im Normbereich lagen, trotz Vorliegen einiger signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Gesunden. Dennoch bestand eindeutig eine Korrelation zwischen Strain Parametern und Leberenzymen, womit die klinische Relevanz dieser Befunde unterstrichen wird. Die mithilfe der Strain Analyse festzustellenden Veränderungen des rechten Herzens bei Zirrhosepatienten sind vermutlich Ausdruck eines beginnenden kardialen Remodelings, welches a.e. auf einer multifaktoriellen Genese beruht. Die STE bietet im Vergleich zur den konventionellen Messwerten eine gute Möglichkeit, bereits subklinische Veränderungen wahrzunehmen. Durch eine frühzeitige Diagnose einer Herzinsuffizienz können entsprechende Maßnahmen auch frühzeitig initiiert werden, welche für das Outcome im weiteren Verlauf entscheidend sein können.

3.2. Neue Mechanismen in der Regulation natriuretischer Peptide

Die im zweiten Teil dargestellten Publikationen befassen sich mit der Regulation natriuretischer Peptide auf molekularer Ebene und sind eine direkte Fortsetzung meiner vorhergehenden Arbeiten zum Thema IP_3R vermittelter Ca^{2+} Signaltransduktion in Kardiomyozyten [57, 65]. Bei kardialer Hypertrophie stellten wir eine deutliche Überexpression von CGB fest, welches klassischerweise im endoplasmatischen Retikulum sowie in sekretorischen Vesikeln von endokrinen, neuronalen und neuroendokrinen Zellen zu finden ist. CGB kann Ca^{2+} in hoher Kapazität binden und dadurch als Ca^{2+} Speicher dienen. Intraluminal kann es mit dem IP_3R interagieren und damit dessen Aktivität über eine Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit amplifizieren [53]. In Kardiomyozyten führte die Überexpression von CGB als Modulator des IP_3R s zu vermehrten zytosolischen Ca^{2+} Transienten und erhöhter BNP Genexpression [65].

In der unter 2.2.1. vorgestellten Arbeit untersuchten wir Expressionsmuster entlang des CGB und IP_3 Signalwegs in einem anderen Modell der Herzinsuffizienz [69]. Wir führten an Ratten

eine Ligation des Ramus interventricularis durch, um einen Myokardinfarkt auszulösen, in dessen Folge sich eine ischämische Kardiomyopathie mit HFrEF ausbildete. Neben Echokardiographie und Histopathologie wurde als serologischer Parameter der Herzinsuffizienz die plasmatische Bestimmung von ANP durchgeführt. Dabei stellten wir fest, dass die ischämische Vorderwand die Hauptquelle der ANP Produktion war. Außerdem war nur in der Vorderwand, aber nicht in der infarktfernen Hinterwand, der durch Angiotensin II gesteuerte AGTR1 hochreguliert. Zusätzlich dazu konnten wir eine erhöhte Proteinexpression von Phospholipase C β 1 in derselben Region feststellen. Diese Veränderungen können die IP $_3$ R vermittelte Ca $^{2+}$ Freisetzung fördern und letzten Endes zur erhöhten Gentranskription von ANP führen. Einschränkend muss man bemerken, dass die Experimente an myokardialem Gewebe durchgeführt wurden, so dass eine genaue Zuordnung zu einer Zellgruppe nicht möglich ist, wobei Kardiomyozyten als Hauptquelle zu vermuten sind. Ein Link zwischen Überexpression von AGTR1 und erhöhter ANP Produktion wurde zuvor in Kardiomyozyten beschrieben [92]. Passend zu den Ergebnissen aus unseren vorhergehenden Arbeiten [65] konnten wir auch hier nachweisen, dass der Ca $^{2+}$ abhängige Transkriptionsfaktor NF- κ B infolge der Aktivierung der Angiotensin II / IP $_3$ Achse involviert war.

Im Gegensatz zur kardialen Hypertrophie war jedoch im Modell der systolischen Herzinsuffizienz die Proteinexpression von CGB nur leicht erhöht, sowohl in der ischämischen Vorderwand als auch in der infarktfernen Hinterwand. Dies deutet darauf hin, dass abhängig von der Ätiologie der Herzinsuffizienz unterschiedliche Regulationsmechanismen entlang der IP $_3$ Signalkaskade bestehen.

Der Ca $^{2+}$ abhängigen Protease Calpain wurde in der Vergangenheit eine funktionelle Rolle im kardialen Remodeling nach Myokardinfarkt zugeschrieben [93]. Calpain ist eine Ca $^{2+}$ abhängige Cysteinprotease, die über eine Prozessierung und Degradation von Proteinen zur Aufrechterhaltung der Zellhomöostase beiträgt. Reguliert wird Calpain u.a. durch seinen spezifischen endogenen Inhibitor Calpastatin. Das Calpainsystem im Herzen wird nach einem Myokardinfarkt aktiviert [94]. Studien haben gezeigt, dass Calpain-Inhibition bzw. Calpastatin-Überexpression die Infarktgröße verkleinert und die Mortalität senkt [95-99]. Jedoch gibt es ebenso Studien, die Gegenteiliges berichten [100-102]. Die funktionelle Bedeutung von Calpain im Myokard scheint also komplex zu sein. Die teils unterschiedlichen Ergebnisse können ein Resultat unterschiedlicher Tiermodelle und verschiedener Zeitpunkte der Untersuchung sein. Trotz zahlreicher Studien in den letzten Jahren, die sich auf Calpain als therapeutischen Ansatz myokardialer Pathologien fokussierten, hat sich bisher noch keine klinische Anwendung etabliert.

Letavernier et al. untersuchten den Effekt der Calpain-Inhibition auf das Angiotensin II induzierte kardiale Remodeling via Calpastatin-Überexpression in transgenen Mäusen [103].

Sie zeigten, dass durch Unterdrückung der Calpainaktivität im Myokard die Angiotensin II induzierte NF-κB Aktivierung reduziert werden konnte und die damit verbundenen Remodeling Prozesse verhindert wurden. NF-κB wird zytosolisch durch den NF-κB Inhibitor (IκB) an seiner Wirkung gehemmt. Die Protease Calpain kann IκB degradieren, so dass infolgedessen NF-κB freigesetzt wird, in den Nucleus wandert und seine regulatorische Aktivität auf die Gentranskription ausüben kann [104, 105]. Wir zeigten nach Myokardinfarkt eine regionsspezifische Hochregulation von AGTR1 mit konsekutiver Aktivierung des IP₃ Systems und des Ca²⁺ abhängigen Transkriptionsfaktors NF-κB. Der Zusammenhang zwischen stimuliertem Angiotensin II Signalweg und erhöhter NF-κB Aktivität stellt eine Parallele zwischen unserer und der Arbeit von Letavernier et al. dar. Calpain ist also möglicherweise der fehlende Schlüssel, der auch in unserem Infarktmodell zur NF-κB Aktivierung führt. Daher beschäftigten wir uns als nächstes eingehender mit dem Calpainsystem in unserem Infarktmodell, wie in der unter 2.2.2. aufgeführten Arbeit beschrieben [70].

Passend zur regional auf die ischämische Vorderwand beschränkte Zunahme der AGTR1 Expression und der damit verbundenen Verstärkung des IP₃ Signals, sahen wir eine Zunahme der Calpainaktivität in derselben Region. Die Hinterwand, aber auch die Borderzone, zeigten diese Veränderungen nicht. Die Calpainaktivität war erhöht zu allen drei untersuchten Zeitpunkten, d.h. akut 1 Tag, subakut 5 Tage und chronisch 14 Tage nach Myokardinfarkt. Interessanterweise wurde diese Aktivitätserhöhung über verschiedene Mechanismen erreicht. Während in der subakuten und chronischen Phase eine erhöhte Proteinexpression von Calpain zugrunde lag, haben wir in der akuten Phase zwei andere Mechanismen festgestellt, die beide zu einer erhöhten Calpainaktivität führen können. 1) Es kam zu einer Verminderung der Calpastatin Proteinexpression, d.h. also der endogenen Inhibition Calpains. 2) Calpain wanderte zur Plasmamembran und konnte durch diese Lageverschiebung leichter aktiviert werden. Verschiedene Faktoren wie Konformationsänderung, plasmalemmale Phospholipide und lokal an der Plasmamembran erhöhte Ca²⁺ Konzentrationen können ursächlich für die leichtere Aktivierung von Calpain nach seiner Translokation sein [106, 107]. Diese zwei Punkte traten nur in der akuten Phase nach Myokardinfarkt auf. Kurz gesagt deuten unsere Ergebnisse auf eine regions- und zeitspezifische Regulation der Calpainaktivität hin.

Wir untersuchten Calpain-1 und Calpain-2, die Untereinheiten der prominentesten Subtypen μ-Calpain und m-Calpain. Sandmann et al. untersuchten auch die Calpainexpression im Myokardinfarkt Modell und stellten dabei nicht nur Veränderungen in der Vorderwand, sondern zusätzlich auch eine Überexpression von Calpain-1, welches μ-Calpain repräsentiert, in der infarktfernen Hinterwand fest [108]. Jedoch führten die Kollegen eine Ligation der linken Koronararterie durch, verbunden mit einem viel größeren Infarktareal. Das ist möglicherweise eine Erklärung für die Aktivierung in der Hinterwand, da μ-Calpain bereits durch mikromolare

Änderungen in der Ca^{2+} Konzentration aktiviert wird. Auch konnten die Autoren zeigen, dass AGTR1 Blockade die Effekte teilweise verhinderte, was auch unsere Ergebnisse bekräftigt.

Unsere Resultate aus dem Infarktmodell kurz zusammengefasst lassen darauf schließen, dass in der ischämischen Vorderwand vordergründig über eine Hochregulation von AGTR1 als G-Protein gekoppelter Rezeptor eine Aktivierung der IP_3 Achse stattfindet, welche eine Aktivierung von Calpain nach sich zieht, wodurch wiederum NF- κ B aktiviert wird und zur Transkription von natriuretischen Peptiden im Rahmen des kardialen Remodelings führt. Zur Veranschaulichung ist ein schematisches Modell in Abb. 5 dargestellt.

Im Vergleich zu HFrEF fanden wir bei der kardialen Hypertrophie zwar auch eine Erhöhung zytosolischer Ca^{2+} Transienten, diese wurde aber hervorgerufen durch eine Überexpression von CGB, welches als Modulator des IP_3 Rs dessen Funktion potenziert. Auch in diesem Modell ist eine Aktivierung von Calpain zu vermuten, welches in derselben Endstrecke, nämlich der NF- κ B Aktivierung und Gentranskription natriuretischer Peptide, mündet [109].

Rosjo et al. beschrieben erhöhte CGB Konzentrationen im Plasma von Patienten mit Herzinsuffizienz und wiesen darüber hinaus eine Korrelation zwischen CGB Spiegel und dem Schweregrad der Symptome anhand der NYHA Klassifikation nach. Die Frage nach dem Ursprungsgewebe des CGB wurde dabei nicht vollends geklärt, da neben dem Myokard die Nebennieren als Hauptquelle der Chromogranine nicht untersucht wurden [88]. Nichtsdestotrotz stand die Möglichkeit im Raum, CGB als potentiellen Biomarker der Herzinsuffizienz zu verwenden. Im klinischen Alltag hat bisher nur Chromogranin A (CGA) in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren einen festen Bestandteil. In der Kardiologie wurde CGA in einigen Studien in Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht und als unabhängiger Prädiktor der Mortalität bei Myokardinfarkt beschrieben [89-91]. Jedoch kann die Aussagekraft des CGA wesentlich eingeschränkt sein bei einer Verwendung von Protonenpumpeninhibitoren und bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz [92, 93]. CGB hingegen zeigt diese Wechselwirkungen nicht und wäre daher als Biomarker im Vergleich zu CGA im Vorteil, insbesondere in Anbetracht der hohen Prävalenz von Protonenpumpeninhibitoren und/oder Niereninsuffizienz unter Herzinsuffizienzpatienten [94]. Eine aktuelle Studie untersuchte CGB Level in Patienten mit ischämischer und chronisch valvulärer Herzinsuffizienz und zeigte, dass CGB im Vergleich zum NT-proBNP vor allem bei chronisch valvulärer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer Mitralklappeninsuffizienz erhöht war [95]. HFpEF Patienten wurden dahingehend noch nicht untersucht. CGB als Marker liefert eine vereinte Auskunft über myokardialen Stress und neurohumorale Aktivität und kann damit eine zusätzliche Information zum BNP bieten.

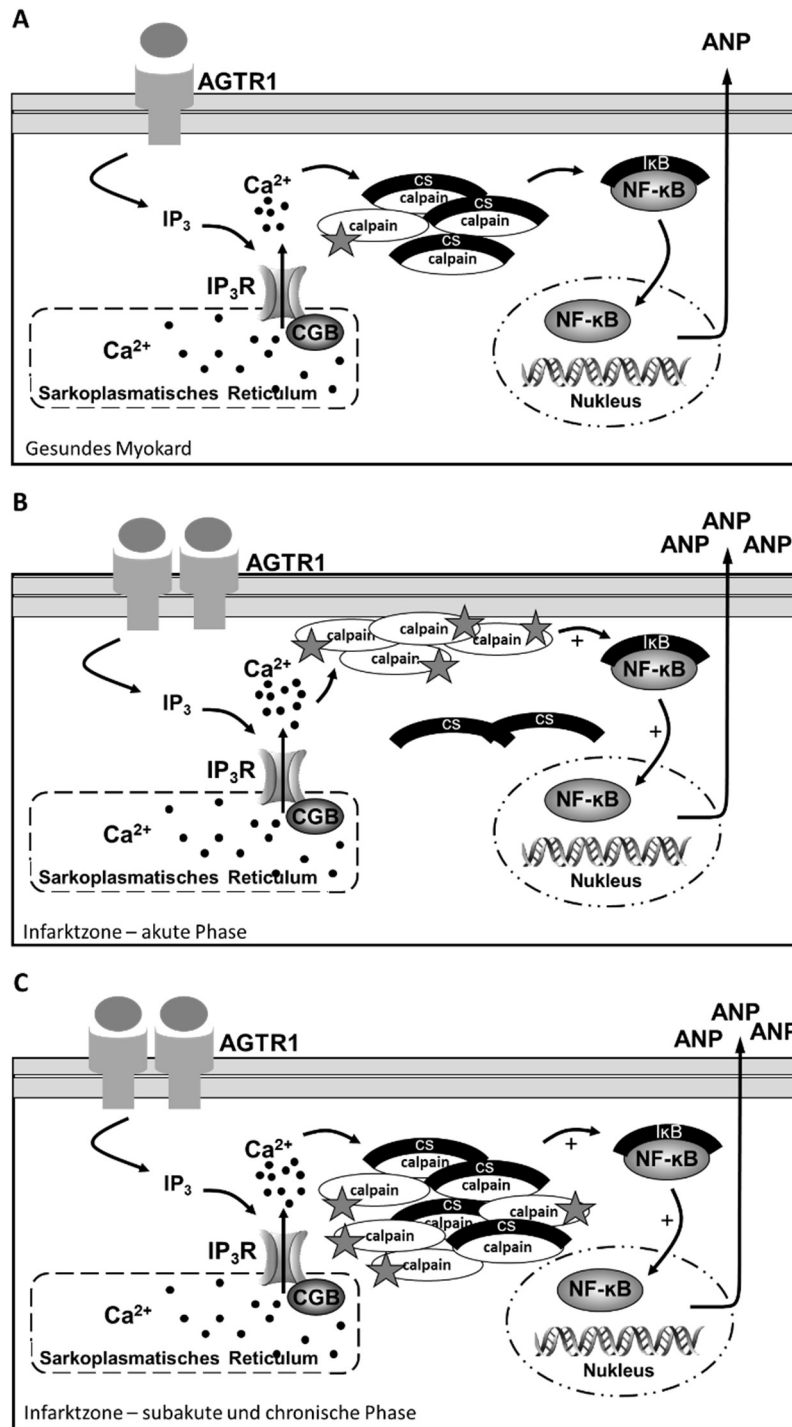


Abb. 5. Schematische Darstellung des im Text beschriebenen Signalwegs im gesunden (A) und im infarzierten Myokard (B und C), modifiziert nach Zhang et al. [70]. A) Calpain und sein endogener Inhibitor Calpastatin (cs) sind im Äquilibrium. B) In der akuten Phase nach Myokardinfarkt wird in der Infarktzone Angiotensin II Rezeptor Typ 1 (AGTR1) hochreguliert, so dass vermehrt Inositol 1,4,5-trisphosphat (IP₃) gebildet wird und über den Inositol 1,4,5-trisphosphatrezeptor (IP₃R) mehr Ca²⁺ aus dem sarkoplasmatischen Retikulum herausströmt und Calpain aktivieren kann. Zudem erleichtert die Translokation von Calpain an die Plasmamembran durch verschiedene Faktoren dessen Aktivierung. Infolgedessen wird NF-κB verstärkt aktiviert durch Degradierung seines Inhibitors (IκB) und bewirkt eine Erhöhung der ANP Produktion. C) Als wesentlicher Unterschied zur akuten Phase verlässt Calpain in der subakuten und chronischen Phase die Nähe zur Plasmamembran, wird aber vermehrt exprimiert, so dass seine Aktivität weiterhin hoch bleibt. Sternchen zeigt aktiviertes Calpain.

3.3. Ausblick

Der Fokus meiner weiterführenden Studien liegt in dem Herausarbeiten der IP_3R vermittelten Ca^{2+} Signalkaskade in der HFpEF. Gerade in der HFpEF fehlen im Gegensatz zur HFrEF bis dato noch geeignete therapeutische Optionen, obwohl sie wie eingangs erwähnt mindestens die Hälfte aller Herzinsuffizienzen ausmacht. Wie unsere bisherigen Ergebnisse bereits zeigen, existieren je nach Krankheitsentität distinkte Regulationsmechanismen entlang des IP_3 Signalwegs. Während bei kardialer Hypertrophie CGB deutlich hochreguliert wird, liegen bei der ischämisch bedingten Herzinsuffizienz nur mäßig erhöhte CGB Spiegel vor. In den laufenden Studien verwenden wir ein aktuelles „two-hit“ Mausmodell, in welchem die Tiere eine HFpEF durch fettreiche Kost sowie Gabe von L-NG-Nitroarginin-Methylester (L-NAME) entwickeln. Vorläufige Daten demonstrieren eine signifikante Hochregulation von CGB im Myokard dieser HFpEF Mäuse. Es gilt herauszufinden, warum CGB als Modulator des IP_3R s und Marker der Sekretion eine wesentliche Rolle nur in bestimmten Formen der Herzinsuffizienz spielt. Die im Tiermodell gewonnenen Erkenntnisse sollen auf zellulärer Ebene in humane Kardiomyozyten von HFpEF Patienten translatiert werden. Mithilfe der STE, Labordiagnostik sowie weiterer Untersuchungsbefunde soll ein klinisches phänotypisches Korrelat der in-vitro Ergebnisse hergestellt werden. Ziel meiner zukünftigen Forschungsarbeit ist es, die zugrundeliegenden Pathomechanismen der verschiedenen Herzinsuffizienzformen besser zu verstehen, um eine Optimierung der Diagnostik anzustreben sowie innovative Ansatzpunkte für die Etablierung neuer Therapiestrategien zu finden.

4 ZUSAMMENFASSUNG

In den hier vorgestellten Arbeiten liefern wir neue Erkenntnisse zur Diagnostik der Herzinsuffizienz, sowohl auf klinischer als auch auf molekular-mechanistischer Ebene.

Die STE-basierte Strain Analyse konnte bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose reverses Remodeling nach TAVI detektieren. Mithilfe dieser Technologie wiesen wir außerdem kardiales Remodeling sowohl des linken als auch rechten Herzens bei Leberzirrhotikern im Sinne einer zirrhotischen Kardiomyopathie nach, die anhand konventioneller echokardiographischer Methoden nicht erfasst werden konnte. STE kann also sensitiver myokardiale Funktionsänderungen erkennen und bietet somit einen additiven Wert in der Ultraschall-basierten Bildgebung der Herzinsuffizienzdiagnostik.

Natriuretische Peptide werden bei der ischämischen Kardiomyopathie vermehrt gebildet. Wir stellten in einem Rattenmodell für HFrEF nach Myokardinfarkt fest, dass ANP vordergründig im ischämischen Areal hochreguliert war. Dies wurde durch die Aktivierung einer IP_3R abhängigen Ca^{2+} Signalkaskade erreicht, die die Ca^{2+} abhängige Protease Calpain und den Transkriptionsfaktor NF- κB involvierte. Die Expression von CGB als Modulator des IP_3R s war im HFrEF Modell kaum verändert, wohingegen bei Mäusen mit kardialer Hypertrophie und mit HFpEF eine signifikante Überexpression festzustellen war.

In den laufenden und zukünftigen Studien sollen die Unterschiede der CGB und IP_3R vermittelten Ca^{2+} Signaltransduktion zwischen den beiden Entitäten der Herzinsuffizienz HFpEF vs. HFrEF herausgearbeitet werden. Ziel ist es, das Management der Herzinsuffizienz zu verbessern und Ansatzpunkte für neue Therapiestrategien zu finden.

5 LITERATUR

- [1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A and Group ESCSD. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-3726.
- [2] Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J and Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 352-380.
- [3] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ and Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407-477.
- [4] Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB and Genereux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation* 2016; 134: 1766-1784.
- [5] Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P and Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-1243.
- [6] van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA and Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 242-252.

- [7] Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecote D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV and Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018; 391: 572-580.
- [8] Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113: 646-659.
- [9] Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y and Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-269.
- [10] Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M and Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014; 35: 25-32.
- [11] Mosterd A and Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137-1146.
- [12] Wong CW, Tafuro J, Azam Z, Satchithananda D, Duckett S, Barker D, Patwala A, Ahmed FZ, Mallen C and Kwok CS. Misdiagnosis of Heart Failure: A Systematic Review of the Literature. *J Card Fail* 2021; 27: 925-933.
- [13] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology F and American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147-239.
- [14] Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G, Committee ESD and Committee ESD. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 1301-1310.
- [15] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W and Voigt JU. 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: 1-39 e14.

- [16] Klæboe LG and Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *J Echocardiogr* 2019; 17: 10-16.
- [17] Maisel A, Xue Y, Greene SJ, Pang PS, Januzzi JL, Pina IL, DeFilippi C and Butler J. The potential role of natriuretic peptide-guided management for patients hospitalized for heart failure. *J Card Fail* 2015; 21: 233-239.
- [18] Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, Kelder JC, von Haehling S, Anker SD, Mockel M and Hoes AW. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1219-1227.
- [19] Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ and Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 537-541.
- [20] Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA and Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353.
- [21] Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R and Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1021-1029.
- [22] Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH and Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 2016; 37: 1196-1207.
- [23] Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB and Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 185-191.
- [24] Gorcsan J, 3rd and Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1401-1413.
- [25] Becker M, Hoffmann R, Kuhl HP, Grawe H, Kato M, Kramann R, Bucker A, Hanrath P and Heussen N. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural strain in chronic myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 2560-2566.
- [26] Biering-Sorensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Zeeberg Iversen A, Galatius S, Fritz-Hansen T, Bech J and Jensen JS. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 58-65.
- [27] Afonso L, Kondur A, Simegn M, Niraj A, Hari P, Kaur R, Ramappa P, Pradhan J, Bhandare D, Williams KA, Zalawadiya S, Pinheiro A and Abraham TP. Two-dimensional strain profiles in patients with physiological and pathological hypertrophy

- and preserved left ventricular systolic function: a comparative analyses. *BMJ Open* 2012; 2:
- [28] Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A and Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2751-2768.
- [29] Tanaka H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. *J Echocardiogr* 2021; 19: 71-79.
- [30] Ersboll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Moller JE, Velazquez EJ, Hassager C, Sogaard P and Kober L. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2365-2373.
- [31] Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersboll M, Valeur N, Svendsen JH, Florian A, Sjolli B, Brunvand H, Kober L, Voigt JU, Desmet W, Smiseth OA and Edvardsen T. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 841-850.
- [32] Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, Salem A, Hamon C, Monzy S, Roudaut R, Habib G and Lafitte S. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 1019-1024.
- [33] Aljaroudi W, Alraies MC, Halley C, Rodriguez L, Grimm RA, Thomas JD and Jaber WA. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. *Circulation* 2012; 125: 782-788.
- [34] Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD and Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1082-1087.
- [35] Liu D, Hu K, Lau K, Kiwitz T, Robitzkat K, Hammel C, Lengenfelder BD, Ertl G, Frantz S and Nordbeck P. Impact of diastolic dysfunction on outcome in heart failure patients with mid-range or reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 2802-2815.
- [36] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA and Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277-314.

- [37] Donal E, Galli E and Schnell F. Left Atrial Strain: A Must or a Plus for Routine Clinical Practice? *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10:
- [38] Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V and Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 735-743.
- [39] Frydas A, Morris DA, Belyavskiy E, Radhakrishnan AK, Kropf M, Tadic M, Roessig L, Lam CSP, Shah SJ, Solomon SD, Pieske B and Pieske-Kraigher E. Left atrial strain as sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 1956-1965.
- [40] Cameli M, Sparla S, Losito M, Righini FM, Menci D, Lisi M, D'Ascenzi F, Focardi M, Favilli R, Pierli C, Fineschi M and Mondillo S. Correlation of Left Atrial Strain and Doppler Measurements with Invasive Measurement of Left Ventricular End-Diastolic Pressure in Patients Stratified for Different Values of Ejection Fraction. *Echocardiography* 2016; 33: 398-405.
- [41] Kosmala W, Saito M, Kaye G, Negishi K, Linker N, Gammage M, Marwick TH and Protect-Pace I. Incremental value of left atrial structural and functional characteristics for prediction of atrial fibrillation in patients receiving cardiac pacing. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8:
- [42] Motoki H, Negishi K, Kusunose K, Popovic ZB, Bhargava M, Wazni OM, Saliba WI, Chung MK, Marwick TH and Klein AL. Global left atrial strain in the prediction of sinus rhythm maintenance after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 1184-1192.
- [43] Hasselberg NE, Kagiyama N, Soyama Y, Sugahara M, Goda A, Ryo-Koriyama K, Batel O, Chakinala M, Simon MA and Gorcsan J. The Prognostic Value of Right Atrial Strain Imaging in Patients with Precapillary Pulmonary Hypertension. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2021; 34: 851-+.
- [44] Longobardo L, Suma V, Jain R, Carerj S, Zito C, Zwicke DL and Khandheria BK. Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Strain in the Assessment of Right Ventricular Systolic Function and Comparison with Conventional Parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 937-946 e936.
- [45] Furlani AC and Garcia MJ. Right Ventricular Strain. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e008862.
- [46] Lee JH and Park JH. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging* 2018; 26: 111-124.
- [47] Ogawa T and de Bold AJ. The heart as an endocrine organ. *Endocr Connect* 2014; 3: R31-44.

- [48] Woodard GE and Rosado JA. Recent advances in natriuretic peptide research. *J Cell Mol Med* 2007; 11: 1263-1271.
- [49] Jessup M and Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-2018.
- [50] Heinzl FR, Hohendanner F, Jin G, Sedej S and Edelman F. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985) 2015; 119: 1233-1242.
- [51] Koitabashi N and Kass DA. Reverse remodeling in heart failure--mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol* 2011; 9: 147-157.
- [52] Clapham DE. Calcium signaling. *Cell* 1995; 80: 259-268.
- [53] Choe CU and Ehrlich BE. The inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (IP3R) and its regulators: sometimes good and sometimes bad teamwork. *Sci STKE* 2006; 2006: re15.
- [54] Berridge MJ and Irvine RF. Inositol trisphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature* 1984; 312: 315-321.
- [55] Decrock E, De Bock M, Wang N, Gadicherla AK, Bol M, Delvaeye T, Vandenabeele P, Vinken M, Bultynck G, Krysko DV and Leybaert L. IP3, a small molecule with a powerful message. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 1772-1786.
- [56] Bezprozvanny I, Watras J and Ehrlich BE. Bell-shaped calcium-response curves of Ins(1,4,5)P3- and calcium-gated channels from endoplasmic reticulum of cerebellum. *Nature* 1991; 351: 751-754.
- [57] Zhang K, Heidrich FM, DeGray B, Boehmerle W and Ehrlich BE. Paclitaxel accelerates spontaneous calcium oscillations in cardiomyocytes by interacting with NCS-1 and the InsP3R. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49: 829-835.
- [58] Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 23-49.
- [59] Dewenter M, von der Lieth A, Katus HA and Backs J. Calcium Signaling and Transcriptional Regulation in Cardiomyocytes. *Circ Res* 2017; 121: 1000-1020.
- [60] Hunt H, Tilunaite A, Bass G, Soeller C, Roderick HL, Rajagopal V and Crampin EJ. Ca(2+) Release via IP3 Receptors Shapes the Cardiac Ca(2+) Transient for Hypertrophic Signaling. *Biophys J* 2020; 119: 1178-1192.
- [61] Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, Weeks KL and McMullen JR. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Arch Toxicol* 2015; 89: 1401-1438.
- [62] Sankar N, deTombe PP and Mignery GA. Calcineurin-NFATc regulates type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (InsP3R2) expression during cardiac remodeling. *J Biol Chem* 2014; 289: 6188-6198.

- [63] Sergeeva IA and Christoffels VM. Regulation of expression of atrial and brain natriuretic peptide, biomarkers for heart development and disease. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 2403-2413.
- [64] Tanase DM, Radu S, Al Shurbaji S, Baroi GL, Florida Costea C, Turliuc MD, Ouatu A and Floria M. Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2019; 20:
- [65] Heidrich FM, Zhang K, Estrada M, Huang Y, Giordano FJ and Ehrlich BE. Chromogranin B regulates calcium signaling, nuclear factor kappaB activity, and brain natriuretic peptide production in cardiomyocytes. *Circ Res* 2008; 102: 1230-1238.
- [66] Schattke S, Baldenhofer G, Prauka I, Zhang K, Laule M, Stangl V, Sanad W, Spethmann S, Borges AC, Baumann G, Stangl K and Knebel F. Acute regional improvement of myocardial function after interventional transfemoral aortic valve replacement in aortic stenosis: a speckle tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound* 2012; 10: 15.
- [67] von Kockritz F, Braun A, Schmuck RB, Dobrindt EM, Eurich D, Heinzl FR, Pieske B, Escher F and Zhang K. Speckle Tracking Analysis Reveals Altered Left Atrial and Ventricular Myocardial Deformation in Patients with End-Stage Liver Disease. *J Clin Med* 2021; 10:
- [68] Zhang K, Braun A, von Koeckritz F, Schmuck RB, Teegen EM, Cuspidi C, Heinzl F, Pieske B and Tadic M. Right Heart Remodeling in Patients with End-Stage Alcoholic Liver Cirrhosis: Speckle Tracking Point of View. *J Clin Med* 2019; 8:
- [69] Zhang K, Wiedemann S, Dschietzig M, Cremers MM, Augstein A, Poitz DM, Quick S, Pfluecke C, Heinzl FR, Pieske B, Adams V, Linke A, Strasser RH and Heidrich FM. The infarction zone rather than the noninfarcted remodeling zone overexpresses angiotensin II receptor type 1 and is the main source of ventricular atrial natriuretic peptide. *Cardiovasc Pathol* 2020; 44: 107160.
- [70] Zhang K, Cremers MM, Wiedemann S, Poitz DM, Pfluecke C, Heinzl FR, Pieske B, Adams V, Schauer A, Winzer R, Strasser RH, Linke A, Quick S and Heidrich FM. Spatio-temporal regulation of calpain activity after experimental myocardial infarction in vivo. *Biochem Biophys Rep* 2021; 28: 101162.
- [71] Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, van der Kley F, Marsan NA, Klautz RJ, Versteegh MI, Holman ER, Schalij MJ and Bax JJ. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J* 2009; 30: 3037-3047.
- [72] Rost C, Korder S, Wasmeier G, Wu M, Klinghammer L, Flachskampf FA, Daniel WG and Voigt JU. Sequential changes in myocardial function after valve replacement for

- aortic stenosis by speckle tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 584-589.
- [73] Poulsen SH, Sogaard P, Nielsen-Kudsk JE and Egeblad H. Recovery of left ventricular systolic longitudinal strain after valve replacement in aortic stenosis and relation to natriuretic peptides. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 877-884.
- [74] Abou R, van der Bijl P, Bax JJ and Delgado V. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart* 2020; 106: 1438-1444.
- [75] Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, Narula J, Vannan MA, Lester SJ, Tajik JA, Seward JB, Khandheria BK and Belohlavek M. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 539-551.
- [76] Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ and Camici PG. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 2002; 105: 470-476.
- [77] Kjonas D, Dahle G, Schirmer H, Malm S, Eidet J, Aaberge L, Steigen T, Aakhus S, Busund R and Rosner A. Predictors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Open Heart* 2019; 6: e000936.
- [78] Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Rudbaek TR, Pellikka PA and Moller JE. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 613-620.
- [79] Suzuki-Eguchi N, Murata M, Itabashi Y, Shirakawa K, Fukuda M, Endo J, Tsuruta H, Arai T, Hayashida K, Shimizu H and Fukuda K. Prognostic value of pre-procedural left ventricular strain for clinical events after transcatheter aortic valve implantation. *PLoS One* 2018; 13: e0205190.
- [80] Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, Marsan NA, Mertens B, Dulgheru R, Lancellotti P, Clavel MA, Pibarot P, Genereux P, Leon MB, Delgado V and Bax JJ. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 839-847.
- [81] Carvalho MVH, Kroll PC, Kroll RTM and Carvalho VN. Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart. *Braz J Med Biol Res* 2019; 52: e7809.
- [82] Izzy M, VanWagner LB, Lin G, Altieri M, Findlay JY, Oh JK, Watt KD, Lee SS and Cirrhotic Cardiomyopathy C. Redefining Cirrhotic Cardiomyopathy for the Modern Era. *Hepatology* 2020; 71: 334-345.
- [83] Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, Afeltra A and Sanyal AJ. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 539-549.

- [84] Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A and Lebrec D. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology* 1990; 12: 481-485.
- [85] Ruiz-del-Arbol L and Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11502-11521.
- [86] Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, Dini FL, Henein M and Mondillo S. Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart Fail Rev* 2016; 21: 65-76.
- [87] Vieira MJ, Teixeira R, Goncalves L and Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 463-478.
- [88] Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Kohncke C, Bekfani T, Carstensen T, Hassfeld S, Dorenkamp M, Otani K, Takigiku K, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, Tanabe K, Osmanoglou E, Kuhnle Y, Dungen HD, Nakatani S, Otsuji Y, Haverkamp W and Boldt LH. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 364-372.
- [89] Hiebert JB, Vacek J, Shah Z, Rahman F and Pierce JD. Use of speckle tracking to assess heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiol* 2019; 74: 397-402.
- [90] Del Valle K and DuBrock HM. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease. *Compr Physiol* 2021; 11: 1-22.
- [91] Padeletti M, Cameli M, Lisi M, Zaca V, Tsioulpas C, Bernazzali S, Maccherini M and Mondillo S. Right atrial speckle tracking analysis as a novel noninvasive method for pulmonary hemodynamics assessment in patients with chronic systolic heart failure. *Echocardiography* 2011; 28: 658-664.
- [92] Paradis P, Dali-Youcef N, Paradis FW, Thibault G and Nemer M. Overexpression of angiotensin II type I receptor in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy and remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 931-936.
- [93] Letavernier E, Zafrani L, Perez J, Letavernier B, Haymann JP and Baud L. The role of calpains in myocardial remodelling and heart failure. *Cardiovasc Res* 2012; 96: 38-45.
- [94] Sandmann S, Spormann J, Prenzel F, Shaw L and Unger T. Calcium channel blockade limits transcriptional, translational and functional up-regulation of the cardiac calpain system after myocardial infarction. *Eur J Pharmacol* 2002; 453: 99-109.
- [95] Khalil PN, Neuhof C, Huss R, Pollhammer M, Khalil MN, Neuhof H, Fritz H and Siebeck M. Calpain inhibition reduces infarct size and improves global hemodynamics and left ventricular contractility in a porcine myocardial ischemia/reperfusion model. *Eur J Pharmacol* 2005; 528: 124-131.

- [96] Wang Y, Chen B, Huang CK, Guo A, Wu J, Zhang X, Chen R, Chen C, Kutschke W, Weiss RM, Boudreau RL, Margulies KB, Hong J and Song LS. Targeting Calpain for Heart Failure Therapy: Implications From Multiple Murine Models. *JACC Basic Transl Sci* 2018; 3: 503-517.
- [97] Iwamoto H, Miura T, Okamura T, Shirakawa K, Iwatate M, Kawamura S, Tatsuno H, Ikeda Y and Matsuzaki M. Calpain inhibitor-1 reduces infarct size and DNA fragmentation of myocardium in ischemic/reperfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 580-586.
- [98] Insete J, Hernando V and Garcia-Dorado D. Contribution of calpains to myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2012; 96: 23-31.
- [99] Ye T, Wang Q, Zhang Y, Song X, Yang D, Li D, Li D, Su L, Yang Y and Ma S. Over-expression of calpastatin inhibits calpain activation and attenuates post-infarction myocardial remodeling. *PLoS One* 2015; 10: e0120178.
- [100] Galvez AS, Diwan A, Odley AM, Hahn HS, Osinska H, Melendez JG, Robbins J, Lynch RA, Marreez Y and Dorn GW, 2nd. Cardiomyocyte degeneration with calpain deficiency reveals a critical role in protein homeostasis. *Circ Res* 2007; 100: 1071-1078.
- [101] Wan F, Letavernier E, Le Saux CJ, Houssaini A, Abid S, Czibik G, Sawaki D, Marcos E, Dubois-Rande JL, Baud L, Adnot S, Derumeaux G and Gellen B. Calpastatin overexpression impairs postinfarct scar healing in mice by compromising reparative immune cell recruitment and activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309: H1883-1893.
- [102] Taneike M, Mizote I, Morita T, Watanabe T, Hikoso S, Yamaguchi O, Takeda T, Oka T, Tamai T, Oyabu J, Murakawa T, Nakayama H, Nishida K, Takeda J, Mochizuki N, Komuro I and Otsu K. Calpain protects the heart from hemodynamic stress. *J Biol Chem* 2011; 286: 32170-32177.
- [103] Letavernier E, Perez J, Bellocq A, Mesnard L, de Castro Keller A, Haymann JP and Baud L. Targeting the calpain/calpastatin system as a new strategy to prevent cardiovascular remodeling in angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res* 2008; 102: 720-728.
- [104] Li X, Luo R, Chen R, Song L, Zhang S, Hua W and Chen H. Cleavage of I κ B α by calpain induces myocardial NF- κ B activation, TNF- α expression, and cardiac dysfunction in septic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306: H833-843.
- [105] Shumway SD, Maki M and Miyamoto S. The PEST domain of I κ B α is necessary and sufficient for in vitro degradation by μ -calpain. *J Biol Chem* 1999; 274: 30874-30881.

- [106] Sorimachi H and Ono Y. Regulation and physiological roles of the calpain system in muscular disorders. *Cardiovasc Res* 2012; 96: 11-22.
- [107] Suzuki K and Sorimachi H. A novel aspect of calpain activation. *FEBS Lett* 1998; 433: 1-4.
- [108] Sandmann S, Yu M and Unger T. Transcriptional and translational regulation of calpain in the rat heart after myocardial infarction--effects of AT(1) and AT(2) receptor antagonists and ACE inhibitor. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 767-777.
- [109] Heidrich FM and Ehrlich BE. Calcium, calpains, and cardiac hypertrophy: a new link. *Circ Res* 2009; 104: e19-20.

6 DANKSAGUNG

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Burkert Pieske, Direktor der Medizinischen Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie am Campus Virchow der Charité Universitätsmedizin Berlin, für das Vertrauen in mich und die Unterstützung in der Fertigstellung dieser Habilitation sowie die Förderung meiner ärztlichen Weiterbildung bedanken.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Ph.D. Frank R. Heinzel, Leitender Oberarzt und Forschungsbeauftragter der Klinik, der mir persönlich als Mentor jederzeit eine große Unterstützung in allen Forschungsfragen war.

Ein sehr großer Dank geht an Frau Prof. Dr. med. Duska Dragun, Dr. Nathalie Huber, Dr. Iwan Meij sowie dem gesamten Team des BIH/Charité Clinician Scientist Programms für die Förderung zur Ermöglichung meiner Forschungsarbeit.

Darüber möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Gert Baumann, ehemaliger Direktor der Medizinischen Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie am Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin, sowie seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr. med. Karl Stangl für die Förderung meiner fachärztlichen Ausbildung in den ersten Jahren meiner beruflichen Laufbahn bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Prof. Ph.D. Barbara E. Ehrlich, Professorin der Pharmakologie und Physiologie der Yale University, für Ihre Unterstützung und die Begleitung meiner ersten Schritte in der Grundlagenforschung bedanken. Ebenso danke ich Herrn PD Dr. med. Felix M. Heidrich für die seither bestehende wertvolle Zusammenarbeit. Der Studienstiftung des deutschen Volkes danke ich für die initiale Förderung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit.

Von Herzen möchte ich allen Kollegen und Freunden danken, die mich bis hierher begleitet haben und mir fachlich, wissenschaftlich oder motivierend zur Seite standen.

Nicht zuletzt geht mein größter Dank an meine Familie für den starken Zusammenhalt und die bedingungslose Zuneigung, insbesondere an meinen Ehemann Dirk, der stets versucht mich zu ermutigen und mir den Rücken freizuhalten, sowie an meine Eltern und meinen Bruder Kai, auf deren Unterstützung ich immer zählen kann.

7 ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

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.

08.04.2022

.....

Datum

.....

Unterschrift