

**Diplomarbeit**

**Der Einfluss des SGLT2 Inhibitors Empagliflozin  
auf die linksventrikuläre Funktion nach akutem  
Myokardinfarkt - die EMMY-Studie**

eingereicht von

**Christian Pipp**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

Klinische Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von Betreuer\*innen

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. von Lewinski Dirk

Ass. Dr. med. univ. Benedikt Martin

Graz, 08.04.2024

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 08.04.2024*

*Christian Pipp eh.*

## Danksagungen

Ich möchte mich herzlich bei meinen Betreuern Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. von Lewinski Dirk und Ass. Dr. med. univ. Benedikt Martin bedanken, die mich bestens unterstützt haben und mir die Möglichkeit zur Vertiefung in meinem wissenschaftlichen Interessensgebiet gegeben haben. Ein weiterer besonderer Dank gilt Dr. med. univ. Dr. scient. med. Kolesnik Ewald, der mich in die verschiedenen Programme eingeführt, verschiedene echokardiographische Bildsequenzen zur Verfügung gestellt und den technischen Support während der Diplomarbeit gewährleistet hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Familie, meinem Freundeskreis und meinen Korrekturleserinnen und -lesern herzlich bedanken. Ohne euch wäre ich heute nicht an diesem Punkt angelangt. Vielen Dank für eure tatkräftige Unterstützung während der Diplomarbeit und des Studiums!

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

Der Myokardinfarkt ist einer der bedeutendsten Notfälle in der Inneren Medizin, der mit geringen bis schwerwiegenden Folgen einhergehen kann. In den meisten Fällen kommt es dabei zu einer Obstruktion der Koronararterien, was zur Hypoxie und folglich zur Nekrose des umliegenden Gewebes führt und somit zu einem Funktionsverlust der Myokardzellen.

## **Material und Methoden**

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden 80 Patientinnen und Patienten im Zuge der EMMY-Studie sonographisch untersucht. Die Offline-Analyse erfolgte mithilfe des Programms TomTec-Arena und des Subprogramms 2D-CPA wobei die Parameter EDV, ESV, LVEF und GLS ausgewertet wurden. Die Probandinnen und Probanden erhielten entweder 10 mg Empagliflozin oder ein Placebo per os. Die Echoloops wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten (Baseline, V2, V4) erstellt. Sowohl die Analysemethoden als auch die Parameter wurden statistisch über die verschiedenen Zeitpunkte hinweg verglichen. Zusätzlich wurden Subanalysen nach Geschlecht (weiblich, männlich) durchgeführt.

## **Ergebnisse**

Die Ergebnisse zeigten unter Empagliflozin zwar einen positiven Trend in allen Echoparametern, jedoch erreichte dieser gegenüber Placebo weder nach 6 Wochen noch nach 26 Wochen die Signifikanzgrenze. Lediglich in einer männlichen Subgruppe konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der linksventrikulären Ejektionsfraktion festgestellt werden.

## **Diskussion**

Die EMMY-Studie war die erste, die die Wirkung von Empagliflozin beim akuten Myokardinfarkt untersuchte und dabei verschiedene Erfolge erzielte. Allerdings konnten in dieser Diplomarbeit nicht dieselben Ergebnisse wie in der Hauptstudie oder anderen ähnlichen Studien reproduziert werden, was vermutlich auf Limitationen zurückzuführen ist. Dennoch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die verschiedenen Analyseverfahren vergleichbare Resultate liefern. Die aktuellen Ergebnisse erlauben im Moment keine eindeutige Schlussfolgerung, weshalb es in

Zukunft weiterhin erforderlich sein wird, die Wirkung von Empagliflozin auf die Sonographie in weiteren Studien zu erforschen.

# **Abstract**

## **Introduction**

Myocardial infarction, a critical emergency in internal medicine, poses potential mild or severe consequences. Typically, coronary obstruction results in distal tissue necrosis due to hypoxia, leading to myocardial cell dysfunction.

## **Material and Methods**

This diploma thesis involved sonographic examination of 80 patients within the EMMY trial. A post hoc analysis, utilizing the TomTec Arena program and 2D-CPA subprogram, assessed parameters (EDV, ESV, LVEF, and GLS). A comparison between 10 mg Empagliflozin and Placebo peroral was conducted during three follow-up examinations (Baseline, V2, and V4). Statistical comparisons of analysis methods and parameters were made at different times, including gender-based subanalysis.

## **Results**

Empagliflozin exhibited a positive trend in sonography parameters compared to Placebo, although statistical significance was not achieved within 6 or 26 weeks. Notably, a statistically significant difference emerged in left ventricular ejection fraction within a male subgroup.

## **Discussion**

While the EMMY trial achieved success, this thesis fell short of replicating equal results, likely due to inherent limitations. Nevertheless, comparable results from different analysis methods were observed. Currently, the diploma thesis results do not permit a conclusive statement, emphasizing the need for further trials to explore the effect of Empagliflozin on sonography

## **Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen**

Impact of Empagliflozin on Cardiac Function assessed by Echocardiography after Myocardial Infarction: a post-hoc analysis of the EMMY trial (under review)

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	1
Zusammenfassung .....	2
Abstract .....	4
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen .....	5
Inhaltsverzeichnis .....	6
Abkürzungen und deren Erklärung .....	8
Abbildungsverzeichnis .....	11
Tabellenverzeichnis .....	12
1 Einleitung .....	13
1.1 Akuter Myokardinfarkt .....	13
1.1.1 Ätiologie/Pathogenese .....	13
1.1.2 Klinik .....	15
1.1.3 Diagnostik .....	16
1.1.4 Infarktlokalisierung .....	20
1.1.5 Therapie .....	21
1.1.6 Komplikation, Mortalität und Prognose .....	24
1.2 Herzinsuffizienz .....	26
1.2.1 Ätiologie/Pathogenese .....	26
1.2.2 Klinik .....	30
1.2.3 Diagnostik .....	32
1.2.4 Therapie .....	34
1.2.5 Komplikationen, Mortalität und Prognose .....	37
1.3 SGLT2-Inhibitoren: Die Studienlage bei Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz .....	39
1.3.1 The EMPA-REG OUTCOME Trial .....	39
1.3.2 The DAPA-HF Trial .....	39
1.3.3 The EMPEROR-Reduced Trial .....	40
1.3.4 The EMPEROR-Preserved Trial .....	40
1.3.5 The EMMY Trial .....	40
1.3.6 The DELIVER Randomized Clinical Trial .....	41
1.3.7 DAPA-MI Trial .....	41

1.4	Forschungsfrage .....	41
2	Material und Methoden.....	42
3	Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen .....	48
3.1	Deskriptive Statistik.....	48
3.2	Normalverteilung .....	52
3.3	Enddiastolisches Volumen .....	52
3.4	Endsystolisches Volumen .....	54
3.5	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion .....	56
3.6	Globaler Longitudinaler Strain.....	57
4	Diskussion.....	60
4.1	Gruppenanalyse.....	60
4.1.1	Enddiastolisches und endsystolisches Volumen .....	62
4.1.2	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion und globaler longitudinaler Strain	63
4.2	Korrelation.....	64
4.3	Stärken und Limitationen der Diplomarbeit .....	65
4.4	Konklusion .....	66
5	Literaturverzeichnis .....	68
6	Anhang.....	79
6.1	Korrelationstabellen .....	79

## Abkürzungen und deren Erklärung

2D-CPA	2D-Cardiac Performance Analysis
A2C	apikaler 2-Kammerblick
A3C	apikaler 3-Kammerblick
A4C	apikaler 4-Kammerblick
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
AMI	akuter Myokardinfarkt
ANP	natriuretisches Peptid Typ A
APT	Antiplättchentherapie
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
ARC-HBR	Academic Research Consortium on High Bleeding Risk
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
ASD	Atriumseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
AT <sub>1</sub> -Rezeptor	Angiotensinrezeptor
AT-III	Antithrombin III
BIVAD	Biventrikular Assist Device
BNP	natriuretisches Peptid Typ B
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase muscle brain type
CMP	Kardiomyopathie
CNP	natriuretisches Peptid Typ C
COX-1	Cyclooxygenase-1
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CT	Computertomographie
DAPT	Duale Antiplättchentherapie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DMT1	Diabetes mellitus Typ 1
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2

DMT3	Diabetes mellitus Typ 3
DMT4	Diabetes mellitus Typ 4
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EAPC	European Association of Preventive Cardiology
ECMO	extrakorporale Membran Oxygenierung
EDV	enddiastolisches Volumen
EF / LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
eGFR	berechnete glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESV	endsystolisches Volumen
GLS	linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain
Hb	Hämoglobin
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HCT	Hydrochlorothiazid
HDL	High Density Lipoprotein
HFmEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig erhaltender Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrfEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HI	Herzinsuffizienz
HR	Hazard Ratio
hs TnI	High-sensitive Troponin I
hs TnT	High-sensitive Troponin T
HTX	Herztransplantation
IBM	International Business Machines Corporation
ICB	interzerebrale Blutung
ICD	implantierter kardialer Defibrillator
If - Kanal	hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	RIVA, left anterior descending
LDL	Low Density Lipoprotein
LM / LMCA	left main coronary artery
LSB	Linksschenkelblock

LVAD	Leftventricular Assist Device
MI	Myokardinfarkt
mo-LDL	minimal oxidiertes LDL
MACE	major adverse cardiac event
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist
MRT	Magnetresonanztomographie
MuRF1	muscle RING-finger-1 Ligase
MWU-Test	Mann-Whitney-U-Test
NO	Stickstoffmonoxid
NSTE-ACS	Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrom
NT-proBNP	N terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PAE	Pulmonalarterienembolie
PCI	perkutane Koronarintervention
PFO	persistierendes Foramen Ovale
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	LAD, Ramus interventrikularis anterior
RVAD	Rightventricular Assist Device
SCD	Sudden Cardiac Death, plötzlicher Herztod
SGLT2	Sodium-Glucose-Transporter-2-Inhibitor
SM	Schrittmacher
SPSS	statistical package for social sciences
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
TXA2	Thromboxan A2
UFH	unfraktioniertes Heparin
USKG	Ultraschallkardiogramm
V2	Visite 2
V4	Visite 4
VF	ventricular fibrillation, Kammerflimmern
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VHFluttern	Vorhofflattern
VSD	Ventrikelseptumdefekt

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechterverteilung (w, m) nach der Studiengruppe .....	48
Abbildung 2: Geschlechterverteilung (m, w) nach Alter .....	49
Abbildung 3: Geschlechterverteilung (w, m) nach Alter und Studienmedikament	49
Abbildung 4: Boxplot nach Alter der gesamten Studienpopulation .....	50
Abbildung 5: Boxplot nach Alter unterteilt in Frauen (w) und Männer (m) .....	51
Abbildung 6: Boxplot nach Alter unterteilt in Empagliflozin und Placebo .....	51
Abbildung 7: prozentuelle Änderung EDV .....	54
Abbildung 8: prozentuelle Änderung ESV .....	55
Abbildung 9: prozentuelle Änderung LVEF .....	57
Abbildung 10: prozentuelle Änderung GLS .....	58

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: biplane Mittelwerte).....	59
Tabelle 2: triplane Mittelwerte.....	59
Tabelle 3: Korrelation Baseline biplan .....	79
Tabelle 4: Korrelation Baseline triplan .....	80
Tabelle 5: Korrelation V2 biplan .....	80
Tabelle 6: Korrelation V2 triplan .....	81
Tabelle 7: Korrelation V4 biplan .....	81
Tabelle 8: Korrelation V4 triplan .....	82
Tabelle 9: Korrelation Baseline biplan/triplan .....	82
Tabelle 10: Korrelation V2 biplan/triplan.....	83
Tabelle 11: Korrelation V4 biplan/triplan.....	83

# 1 Einleitung

## 1.1 Akuter Myokardinfarkt

Der akute Myokardinfarkt (AMI) ist eine plötzlich einsetzende und potentiell lebensbedrohliche Ischämie mit Ausbildung einer Nekrose des Herzens, mit der man häufig als Ärztin oder Arzt konfrontiert wird.

Abhängig von der jeweiligen Literatur werden geographisch unterschiedliche Inzidenzen angegeben. So werden Inzidenzen von 55 pro 100.000 Einwohner in Frankreich und bis zu 120 pro 100.000 Einwohner in Deutschland beschrieben. (1) In einer Metaanalyse wird die weltweite Prävalenz bei Patientinnen und Patienten unter 60 Jahren mit 3,8% (2,7 – 5,3%) und bei über 60-jährigen mit 9,5% (7,7 - 11,6%) angegeben. (2) Männer sind häufiger als Frauen betroffen und das Risiko an einem Herzinfarkt zu erkranken steigt mit dem Alter an. (1–3)

### 1.1.1 Ätiologie/Pathogenese

Der Großteil der Myokardinfarkte (MI) entsteht auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit (KHK). (1, 3, 4) Die genaue Pathophysiologie ist im Jahr 2023 noch nicht eindeutig geklärt, sie wird jedoch mit der „Lipid-Infiltrations-Theorie“ und der „Response-to-injury-Theorie“ beschrieben. Dabei wird durch verschiedene Risikofaktoren (Rauchen, Diabetes mellitus Typ 1 – 4 (DMT1 – DMT4), arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Bewegungsmangel, Adipositas, etc.) die physiologische Endothelfunktion geschädigt. Das Endothel produziert weniger Stickstoffmonoxid (NO), das eine Vasodilatation in den Gefäßen begünstigt und zusätzlich die Adhäsion von Erythrozyten und Thrombozyten verhindert. Durch das Fehlen von NO kommt es zu einer Vasokonstriktion der Gefäße und die Endothelzellen schütten folglich Adhäsionsmoleküle aus, welche die Immigration von Monozyten aus der Blutbahn fördert. Diese wandern durch die Gefäßwand und wandeln sich in Makrophagen um. Durch die Fähigkeit der Phagozytose und

fehlender negativer Feedbackmechanismen über den Scavenger-Rezeptor nehmen die Makrophagen exzessiv minimal oxidiertes Low Density Lipoprotein (mo-LDL) auf und wandeln sich dabei in sogenannte Schaumzellen um. Wird zu viel mo-LDL aufgenommen, nekrotisieren die Schaumzellen, platzen auf und entleeren ihren Inhalt in das Gewebe zwischen der innersten Gefäßschicht (Tunica intima) und der inneren Muskelschicht (muscularis interna). Darüber hinaus produzieren Makrophagen Zytokine – im Speziellen Interferon- $\gamma$  – die wiederum Lymphozyten und Myofibroblasten anlocken. Myofibroblasten wandern aus der Muscularis intima ein, wandeln sich dabei zu Fibrozyten um und bilden die Fibrinkappe der Plaques aus. Lymphozyten begünstigen mit den Schaumzellen eine Entzündung in dem Gefäßabschnitt. Dabei wird der Abbau von Kollagen gefördert und die Ausbildung einer arteriosklerotischen Plaque gefördert. Diese obstruiert dabei über einen längeren Zeitraum das Lumen der Gefäße, der koronare Blutfluss nimmt in weiterer Folge in den distalen Abschnitten immer mehr ab, was zu einer Minderversorgung dieser mit anschließender Ausbildung einer Nekrose führt. Weiters können sich bereits bestehende stabile Plaques durch eine Progression der Erkrankung in eine instabile Plaque umwandeln. Der Unterschied zwischen stabil und instabil liegt in der Gewebedicke zwischen lipidhaltigem Areal und Blutbahn. Das in der Entzündung freigesetzte Interferon- $\gamma$  hemmt die Aktivität der Fibrozyten, wodurch die fibrinöse Kappe nicht weiter ausgebildet wird. Durch plötzliche Kraftanstrengungen, Stress oder stärkere Blutdruckschwankungen kann die dünne Faserkappe aufreißen und die lipidhaltigen Areale treten unmittelbar mit dem Gerinnungssystem des Blutes in Kontakt. Die dabei aktivierte Gerinnungskaskade bildet einen Thrombus aus, der das Gefäßlumen obstruiert und einen MI verursacht. (5, 6)

Ein kleinerer Teil der MI entsteht durch einen Embolus, der meist im linken Herzohr bei Herzrhythmusstörungen wie zum Beispiel der Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA) entstehen kann und in weiterer Folge nach Losreißen vom Endokard abhängig von der Größe eines oder mehrere Koronargefäße verschließt. Emboli aus dem venösen System beispielsweise im Rahmen einer tiefen Venenthrombose spielen jedoch nur eine untergeordnete Rolle, sofern die Patientinnen und Patienten keine Verbindung zwischen dem rechten und linken Herzen im Sinne eines persistierenden Foramen Ovale (PFO),

eines Atriumseptumdefektes (ASD) oder eines Ventrikelseptumdefektes (VSD) aufweisen. Wäre dies der Fall, könnten Thromben durch die Perforationsstelle gelangen und im arteriellen System zu einem Gefäßverschluss führen. (1, 4)

Eine weitere Ursache für MI ist die Dysregulation zwischen myokardialen Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot. Bei anhaltenden Herzrhythmusstörungen (Tachykardien, Arrhythmien), einer Hyperthyreose oder thyreotoxischen Krisen wird der Sauerstoffbedarf des Herzens durch die gesteigerte Leistung erhöht. Das Sauerstoffangebot kann jedoch nicht über die physiologische Versorgungskapazität gesteigert werden. Daraus resultiert eine Minderversorgung des Myokardgewebes mit Ausbildung von Nekrosen. Anhaltende Koronarspasmen, eine Koronardissektion, globale Hypotonien oder Anämien führen somit zu einem reduzierten Sauerstoffangebot bei gleichbleibendem myokardialen Sauerstoffverbrauch. (1, 4)

Die Klassifikation eines MI erfolgt in fünf Typen (1, 4):

- Typ 1 Myokardinfarkt: alle Infarkte, die aufgrund einer Plaqueruptur bei Arteriosklerose oder Dissektion mit Ausbildung eines intraluminalen Thrombus ein oder mehrere Koronargefäße obstruieren und den Blutfluss in distal gelegenen Abschnitten deutlich reduzieren.
- Typ 2 Myokardinfarkt: alle Infarkte infolge von Koronarspasmen, Koronarembolien, Anämien, Arrhythmien so wie bei Hyper- oder Hypotonie.
- Typ 3 Myokardinfarkt: Plötzlicher Herztod (SCD), bevor eine labormedizinische Bestätigung durchgeführt werden konnte.
- Typ 4 Myokardinfarkt: alle Herzinfarkte, die während oder nach einer perkutanen Koronarintervention (PCI) auftreten.
- Typ 5 Myokardinfarkt: alle Infarkte, die während oder nach einer Bypass-Operation (Coronary Artery Bypass Graft - CABG) auftreten.

### **1.1.2 Klinik**

Klinisch imponieren Patientinnen und Patienten deutlich unterschiedlich. Die klassischen Symptome eines Herzinfarktes sind ein anhaltendes, retrosternales,

linksthorakales Druckgefühl mit Ausstrahlung in die linke Schulter bzw. den linken Arm, sowie Atemnot und Todesangst. (3) Der Schmerz ist dabei nicht bewegungs- und atemabhängig. Zusätzlich manuell ausgeübter Druck auf die Brust führt zu keiner Beschwerdezunahme. Rund 15% der Patientinnen und Patienten, dabei handelt es sich meist um Diabetikerinnen und Diabetiker, ältere Menschen oder Frauen, beschreiben keine der klassischen Symptome, sondern unter anderem ein Globusgefühl im Halsbereich, Oberbauch-, Rücken- oder Kieferschmerzen. Zusätzlich können vegetative Beschwerden wie Schweißausbrüche, Übelkeit, Erbrechen, Unruhe, Schwindel, Tachykardien oder Bradykardien bis zum atrioventrikulären Block III auftreten. In 20% der Fälle treten keine Schmerzen auf, diese Art von Infarkten wird als sogenannte „stumme Infarkte“ bezeichnet. (1)

In schwerwiegenden Fällen (kardiogener Schock) kann es zur hämodynamischen Instabilität kommen, dabei sind die Patienten hypoton und die Herzfrequenz steigt kompensatorisch an, um das notwendige Minutenvolumen aufrecht zu erhalten. Zusätzlich kann durch die Minderperfusion des Gehirns das Gefühl der Atemnot auftreten und sich die Atemfrequenz erhöhen. Die Haut ist bei solch vital bedrohten Patientinnen und Patienten aufgrund der Zentralisierung meist blass und kalt. (1, 4)

### **1.1.3 Diagnostik**

Die wichtigste und schnellste diagnostische Untersuchungsmethode zusätzlich zur Etablierung und Überwachung des Basismonitorings (Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Blutdruck) ist das Ableiten und korrekte Interpretieren eines Elektrokardiogramms (EKG). Dies sollte laut den aktuellen Guidelines innerhalb von 10 Minuten nach Kontakt mit dem medizinischen Personal erfolgen. (1, 4, 7)

Weiters sollte parallel eine Routinelaboruntersuchung mit der Bestimmung des roten und weißen Blutbildes, der Elektrolyte, den Parametern des Glukosestoffwechsels, den Leber- und Nierenparametern und des Lipidstoffwechsels sowie die Bestimmung von herzspezifischen Proteinen wie dem high-sensitive Troponin T (hs TnT) bzw. Troponin I (hs TnI), dem N terminales pro

brain natriuretic peptide (NT-proBNP), der Kreatinkinasen (CK) und der Kreatinkinase muscle brain type (CK-MB) durchgeführt werden. Im Labor können sich bereits Hinweise für eine zugrunde liegende Ursache oder Begleiterkrankungen zeigen. (1)

Der Herzultraschall (USKG) kann bei Belieben durchgeführt werden, sollte aber bei gestellter Herzinfarktdiagnose die weitere Therapie nicht verzögern. (4) Im USKG können sich bei unauffälligem EKG oder unauffälligen Biomarkern bereits in frühen Phasen Wandbewegungsstörungen bzw. Veränderungen des globalen longitudinalen Strains (GLS) zeigen, die für eine Minderdurchblutung sprechen könnten. Eine Kontrastmittel Computertomographie (CT), eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder die nuklearmedizinische Szintigraphie für den Nachweis einer Durchblutungsstörung stellen in der Notfalldiagnostik eine untergeordnete Rolle dar. (8) Beide Bildgebungsverfahren werden unter anderem bei der KHK-Diagnostik eingesetzt und sind in der Prävention und elektiven Frühintervention essenziell. Beweisend für die Diagnose eines AMI ist erst die Koronarangiographie mit positivem Nachweis einer Okklusion. (1, 4)

### **1.1.3.1 EKG**

Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts wurde eine Herzaktivität durch elektrische Ströme nachgewiesen. Über die Jahre hinweg entwickelte man das Verfahren weiter. Heute zählt es als Goldstandard in der Herzinfarktdiagnostik. Ein Standard-EKG besteht aus zwölf verschiedenen Ableitungen (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1 - V6), die abhängig von der Lokalisation des vermuteten Infarktes erweitert werden können (V3r, V4r, V5r, V6r, V7, V8, V9). (4, 9)

Unter dem Begriff ST-Elevation-Myocardial-Infarction (STEMI) versteht man einen MI, der bereits im EKG charakteristische ST-Hebungen zeigt. Befindet sich der J-Punkt an mindestens zwei benachbarten Ableitungen von mehr als 0,1 mV über der isoelektrischen Linie, wird dies als pathologisch angesehen. Geschlechter- und altersspezifische Unterschiede werden in den Ableitungen V2 und V3 beschrieben, folglich ist die Definition einer Hebung erst bei Frauen in diesen

Ableitungen  $>0,15$  mV und bei Männern  $>0,25$  mV unter 40 Jahren bzw.  $>0,2$  mV über 40 Jahren erfüllt. (1, 4)

Weitere EKG-Zeichen, die in der Literatur unter dem Begriff „STEMI-Äquivalente“ zusammengefasst und auch in der Koronarangiographie mit einem Verschluss eines Koronargefäßes assoziiert werden, sind unter anderem das „de Winter-Sign“, Wellens-Syndrom (Typ A und B) sowie neu aufgetretene Schenkelblockbilder. (10)

De Winter et al. hat gezeigt, dass eine ST-Senkung mit anschließendem hohen symmetrischen T in den präkordialen Ableitungen, häufig in Kombination mit einer leichten Hebung in aVR, auf einen proximalen Verschluss des Ramus interventrikularis anterior (RIVA, LAD) hindeutet. (11)

Das Wellens-Syndrom beschreibt spezielle Veränderungen der T-Welle bei Patientinnen und Patienten mit Brustschmerzen. Dabei wird eine biphasische T-Welle (Typ A, 25%) von einer tiefen negativen symmetrischen T-Welle (Typ B, 75%) unterschieden. Die Gefahr bei diesen Bildern ist, dass die Patientinnen und Patienten ohne Intervention in wenigen Wochen einen ausgedehnten Vorderwandinfarkt entwickeln können. (12)

Wird im EKG ein neu aufgetretenes Schenkelblockbild (QRS  $>120$  ms) abgeleitet, kann nicht mit den herkömmlichen Diagnosekriterien die STEMI-Diagnostik durchgeführt werden, da eine Erregungsleitungsstörung mit einer Erregungsrückbildungsstörung vergesellschaftet ist. Im Jahre 1996 veröffentlichte Sgarbossa et al. im Zuge der GUSTO-1-Studie (13) eine klinische Vorhersageregul für Patientinnen und Patienten mit Linksschenkelblock (LSB) und Brustschmerzen. Die in der Studie beschriebenen Kriterien waren eine konkordante ST-Hebung  $>1$  mm (5 Punkte), konkordante ST-Senkungen  $>1$  mm in V1, V2 oder V3 (3 Punkte) und eine diskordante ST-Hebung  $>5$  mm (2 Punkte). Maloy et al. beschreibt in einer Studie für die Sgarbossakriterien eine Sensitivität von 10 – 19% und eine Spezifität von 81 – 99% bei Schrittmacherpatientinnen und Schrittmacherpatienten. (14) Im Jahre 2012 überarbeitete Smith et al. das dritte Kriterium (diskordante ST-Hebung  $>5$  mm) durch ein proportionales Kriterium, das durch das Verhältnis der ST-Hebung durch die vorhergehende S-Zacke von größer gleich 25% definiert wurde, und verbesserte die diagnostische Aussagekraft damit erheblich.(15)

Der zeitliche Verlauf eines klassischen STEMI im EKG kann anhand von drei Stadien eingeteilt werden (1):

- Stadium 0 bzw. 1 bezeichnen den frischen Infarkt. Dieser wird in der frühestens Phase durch sogenannte Erstickungs-Ts (deutlich erhöhte T-Wellen) erkannt. Diese Phase hält nur wenige Sekunden bis Minuten an und ist daher sehr selten dokumentiert. Zusätzlich zeigen sich in diesem Stadium die typischen EKG-Veränderungen. Zeitlich können diese Minuten bis Stunden nach dem Verschluss nachgewiesen werden.
- Im Stadium 2 oder Zwischenstadium, welches Stunden bis Tage nach dem Verschluss auftritt, senkt sich die ST-Hebung zunehmend ab, die T-Welle wird negativ, die Größe der R-Zacke reduziert sich und es bildet sich eine pathologische Q-Zacke (Breite  $>40$  ms, Tiefe  $>1/4$  R-Zacke) aus.
- Stadium 3 bezeichnet einen alten Infarkt, der zwischen Wochen und Jahre zurückliegt. Die R-Zacke sowie die negative T-Welle können sich wieder erholen, jedoch bleibt ein pathologisches Q meist lebenslang erhalten.

Bei einem NSTEMI-ACS (Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrom) zeigen sich keine spezifischen EKG-Veränderungen, jedoch können persistierende oder passagere ST-Senkungen oder T-Negativierungen (Wellens-Syndrom) auftreten. Zusätzlich schließt ein unauffälliges EKG ein NSTEMI-ACS nicht aus und muss in jedem Fall laborchemisch weiter abgeklärt werden. (1, 4)

### **1.1.3.2 Biomarker**

Das Troponin wurde 1963 entdeckt und stellt heute in der Herzinfarkt Diagnostik den wichtigsten laborchemischen Parameter dar. Physiologisch ist Troponin in den Myokardzellen vorhanden, wird bei deren Untergang frei und damit messbar. Die heute verwendeten Biomarker sind hs TnT und hs TnI. Ersteres steigt 3 – 8 Stunden nach einem Herzinfarkt an, erreicht innerhalb von vier Tagen seinen maximalen Wert und normalisiert sich nach maximal zwei Wochen. Troponin I steigt gleich wie Troponin T in den ersten 3 – 8 Stunden an, erreicht aber bereits nach 24 Stunden seinen Höchstwert und normalisiert sich innerhalb von zehn Tagen. Weiters gilt hs TnI als herzspezifischer, da nicht eindeutig ausgeschlossen

werden kann, dass in der Skelettmuskulatur nicht zusätzlich hs TnT enthalten ist, welches beim Untergang (Polymyositis, exzessive Muskelbelastung) frei wird und folglich falsch positive Werte liefert. Weiters wird hs TnT über die Niere ausgeschieden und bei eingeschränkter Nierenfunktion akkumuliert dieses. Der in Graz verwendete Assay beschreibt erhöhte hs TnT Werte ab einer Konzentration von >52 pg/ml, bei initialen Werten zwischen 14 – 52 pg/ml wird die Troponinkontrolle in einer oder zwei Stunden empfohlen. Steigerungen um mehr als 3 pg/ml pro Stunde oder eine Erhöhung über besagten pathognomonischen Wert stellen eine Indikation für die Herzinfarkttherapie dar. (1, 4)

Die CK-MB ist ein Isoenzym der CK und wird in der Herzinfarkt Diagnostik ebenso verwendet. Das Enzym erreicht jedoch nicht die gleiche Spezifität wie die Troponine. Der Anteil von CK-MB in den Myokardzellen beträgt ca. 15 – 30%, während jener in der Skelettmuskulatur lediglich bei 5 – 7% liegt. Beim Untergang von Myokardzellen steigt die Konzentration der CK-MB nach 3 – 12 Stunden an, erreicht nach 24 Stunden den höchsten Wert und wird binnen 2 – 3 Tagen wieder renal eliminiert. Ein Anteil der CK-MB >6% deutet auf einen Herzinfarkt hin. (4)

#### **1.1.4 Infarktlokalisierung**

Das nekrotische Areal liegt im distalen Versorgungsgebiet der okkludierten Koronararterie, jedoch ist ein genauer Rückschluss auf das betroffene Gefäß nur anhand der EKG-Veränderungen sehr schwierig und nicht zielführend, da in den meisten Fällen der Gefäßverlauf sowie der Versorgungstyp unbekannt sind. Dennoch ist anhand des EKGs die Zuordnung zu den geschädigten Herzwänden möglich. Während Hebungen in Ableitungen I, aVL, V1 – V6 auf einen Vorderwandinfarkt hindeuten, weisen Hebungen in den Ableitungen II, III, aVF auf einen Hinterwandinfarkt hin. Senkungen in V1 – V3 und Hebungen in V7 – V9 sind suspekt für einen Verschluss der posterioren Koronararterien, in den meisten Fällen ist dabei der Ramus circumflexus (RCX) obstruiert. (16) Senkungen in mindestens sechs Ableitungen sowie Hebungen in aVR und/oder V1 legen den Verdacht eines Hauptstamminfarktes (LMCA) nahe. (17)

### 1.1.5 Therapie

Die Therapie des AMI besteht aus mehreren Säulen. Die Reperfusionstherapie stellt dabei die initiale Therapie dar. Im Rahmen dieser versucht man Herzmuskelzellen so schnell wie möglich vor dem Absterben zu retten. Die Prophylaxe einer Re-Thrombose, die Therapie von Komorbiditäten und die Rehabilitation sollen das Outcome und den Heilungsprozess der Herzinfarkt-Patientinnen und Patienten verbessern. (1, 4)

Die richtige Wahl der Reperfusionstherapie eines akuten MIs hängt von den lokalen und örtlichen Gegebenheiten ab. Die European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt in den Guidelines für die Präklinik bzw. Nicht-PCI-Krankenhäusern, wenn in <120 min ein PCI-Krankenhaus erreicht werden kann, die primäre PCI-Strategie mit raschem Transport in das geeignete Herzkatheterlabor. (1, 4, 18) Bei Transportzeiten >120 min sollte eine Fibrinolyse-Strategie erwogen werden, dabei wird initial binnen 10 min nach der Diagnose mittels EKG ein Fibrinolytikum-Bolus verabreicht und anschließend ein rascher Transport in ein PCI-Krankenhaus durchgeführt. (4, 18) Erzielt die Lyse nicht den gewünschten Effekt und sind die Reperfusionskriterien nicht erfüllt, wird im Zentrum eine Rescue-PCI durchgeführt. Zu den Reperfusionskriterien zählen zum Beispiel der Rückgang der ST-Hebung um min. 50% nach 60 – 90 Minuten, das Sistieren der Thoraxschmerzen oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen (Reperusionsarrhythmien). (1, 4)

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass eine früh elektive Herzkatheteruntersuchung (binnen 24 Stunden) nach Gabe eines Fibrinolytikums das Outcome innerhalb von 30 Tagen (Kombination von Tod, Reinfarkt, rezidivierende Ischämie, neu aufgetretene oder aggravierende Herzinsuffizienz (HI), kardiogener Schock) der Patientinnen und Patienten gegenüber einer reinen Fibrinolyse verbessert. (19–21) Aufgrund der ausgebauten österreichischen Infrastruktur (Rettungshubschrauber Tag-/Nachtflug) und den hohen Blutungskomplikationen bei post-Lyse-PCI wird eine Lyse nur in Ausnahmefällen empfohlen.

Zur Prävention von PCI-bedingten Komplikationen wird eine medikamentöse Therapie eingeleitet. Die Standardmedikation beinhaltet meist die intravenöse Gabe von 70 – 100 IU/kgKG unfraktioniertes Heparin (UFH) sowie eine Duale Antiplättchentherapie (DAPT) bestehend aus intravenös 75 – 250 mg Acetylsalicylsäure (ASS) und per os 60 mg Prasugrel oder 180 mg Ticagrelor. (1, 4)

Da Clopidogrel eine höhere Thrombozytenreaktivität aufweist als Prasugrel und Ticagrelor, wird dieser Wirkstoff bei AMI nur bei Kontraindikationen gegenüber dem Wirkstoff Prasugrel (transitorische ischämische Attacke, Insult, intrakranielle Blutung (ICB)) und Ticagrelor (ICB) oder bei Lyse bzw. oraler Antikoagulation mit einer Dosierung von 300 – 600 mg per os verwendet. (22–25)

Cangrelor, ein kurzwirksamer reversibler P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor, der aber nur intravenös gegeben werden kann, wird meist bei Patientinnen und Patienten verwendet, die eine orale Medikation nicht erhalten können (zB. Intubation), eine schnelle Antiplättchentherapie (APT) benötigen oder die Wirkung der APT schnell aufgehoben werden muss. (26) Die initiale Dosis dabei entspricht 30 µg/kgKG und wird über den Perfusor für die gewünschte Dauer mit 4 µg/kgKG/min aufrecht gehalten. (4)

UFH bindet an Antithrombin III (AT-III) und verstärkt dessen Wirkung um ca. das 1000-fache. AT-III bindet an die Faktoren IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa und unterdrückt damit ihre Wirkung in der Gerinnungskaskade. ASS hemmt in geringen Dosen die Cyclooxygenase-1 (COX-1) und folglich damit die Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), das die Thrombozytenaggregation fördert. Prasugrel, Ticagrelor und Clopidogrel blockieren die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor und inhibieren damit über den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor ebenfalls die Thrombozytenaggregation. (1)

Die korrekte Wahl der Medikation sollte immer dem individuellen Blutungsrisiko gegenübergestellt werden. Das Academic Research Consortium on High Bleeding Risk (ARC-HBR) fasst die Faktoren, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, zusammen und teilt diese in ein hohes (major) und niedriges (minor) Risiko ein.

Bei einem Major-Kriterium oder zwei Minor-Kriterien ist das Blutungsrisiko erhöht. Langzeiteinnahme von Antikoagulation, schwere Nierenschädigung (CKD IV oder V), ein Hämoglobinwert (Hb) <11 g/dl, transfusionspflichtige Blutungen in den letzten 6 Monaten, Thrombopenie (<109.000/L), chronische hämorrhagische Diathese, Leberzirrhose mit portaler Hypertension oder aktive Tumorerkrankungen zählen unter anderem zu den Major-Kriterien. Die Minor-Kriterien sind beispielweise das Alter über 75 Jahren, eine CKD III, Hb-Werte zwischen 11 und dem Normalwert, transfusionspflichtige Blutungen in den letzten 12 Monaten oder die Langzeiteinnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika. (27)

Für die Fibrinolyse stehen beispielweise folgende intravenöse Medikamente zur Verfügung: Alteplase (15 mg als Bolus, 85 mg als Perfusor) und Tenecteplase (30 – 50 mg bzw. 6000 – 10000 U, je nach Gewicht). Da eine Lysetherapie einen massiven Eingriff in das Gerinnungssystem darstellt, darf diese nur bei Fehlen der absoluten Kontraindikationen wie zum Beispiel intrakranielle Blutung oder Insult unbekannter Ursache, ischämischer Schlaganfall in den letzten 6 Monaten, Trauma, Kopfverletzung oder GI-Blutung im letzten Monat, bekannte Blutungsstörung, Aortendissektion oder nicht komprimierbare Punktion in den letzten 24 Stunden verwendet werden. (1, 4)

Zur Prophylaxe von Re-Thrombosen wird nach erfolgreicher Reperfusion eine DAPT für 12 Monate meist aus einem P2Y12-Inhibitor (Prasugrel oder Ticagrelor) und ASS eingeleitet. In manchen Situationen kann es notwendig werden die Dauer zu verkürzen oder zu verlängern. Danach wird meist der P2Y12-Inhibitor abgesetzt und eine lebenslange Dauertherapie mit 100 mg ASS fortgesetzt. In speziellen Situationen kann es notwendig sein, dass ASS statt den P2Y12-Inhibitoren abgesetzt wird, dabei sind Prasugrel und Ticagrelor in Bezug auf die Prävention Clopidogrel überlegen. (4, 28, 29)

Die Therapie der Komplikationen richtet sich nach den jeweils gültigen Guidelines für Herzrhythmusstörungen, kardiogenen Schock oder HI. (30, 31) Dabei stehen sowohl bei geringen Ausprägungen Medikamente oder im schlimmsten Fall sogar maschinelle Devices (z.B. ICD, SM, RVAD, LVAD, BIVAD, ECMO) oder eine Herztransplantation (HTX) zur Verfügung. (1)

Alle Patientinnen und Patienten sollten nach dem Verlassen der Intensivstation einer Sekundärprävention und Rehabilitation zugeführt werden. (32, 33) Diese beginnt bereits mit der Frühmobilisierung auf der Normalstation zusätzlich zur Identifikation und Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren und Co-Morbiditäten (Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Adipositas, Depression, etc.). Im Anschluss an den Krankenhausaufenthalt sollen eine kardiologische Rehabilitation und schrittweise Wiedereingliederung in das Alltags-, Sozial- und Berufsleben forciert werden. Dafür wurde im Jahr 2010 von der European Association of Preventive Cardiology (EAPC) ein Paper ausgearbeitet, das die wichtigsten Schlüsselpunkte für die Sekundärprophylaxe und die Rehabilitation auflistet. (33)

### **1.1.6 Komplikation, Mortalität und Prognose**

Abhängig von der Schwere des AMIs können Komplikationen auftreten. Anhand ihres Manifestationszeitpunktes werden diese in Früh- (<48 Stunden) und Spätkomplifikationen (>48 Stunden) eingeteilt. Als Komplikation können beispielweise EKG-Veränderungen, eine HI, ein Herzwandaneurysma, eine Perikarditis oder der kardiogene Schock auftreten. (1, 4)

Die EKG-Veränderungen präsentieren sich unter anderem mit einer vermehrten Anzahl von Extraschlägen, atrioventrikuläre Blockierungen, Vorhofflimmern oder ventrikulären Tachykardien. Die Extrasystolen haben meist ihren Ursprung im Ventrikelmyokard und zeigen ein polymorphes Aussehen mit bestimmter Regelmäßigkeit (Couplets). Dabei treten zwei ventrikuläre Extraschläge nacheinander auf, bevor der vorherige Rhythmus wieder fortgesetzt wird. Weiters besteht das Risiko, dass die ventrikulären Extrasystolen in die aufsteigende T-Welle (vulnerable Phase) einfallen, das sogenannte „R-auf-T-Phänomen“ und dabei ein Kammerflimmern (VF) auslösen. Die VF zählt zu den häufigsten Todesursachen in den Industrieländern weltweit. 6 – 8% der Patientinnen und Patienten mit STEMI entwickeln eine solch hämodynamisch relevante Herzrhythmusstörung. (34) Die Literatur ist sich bezüglich der Auswirkungen beim

Auftreten von ventrikulären Arrhythmien auf die Langzeitmortalität uneinig. Manchen Studien beschreiben keinen signifikanten Unterschied (35–37), jedoch wird in der Studie Podolecki et al. ein signifikanter Unterschied beschrieben (38).

Herzwandaneurysma entstehen bei ca. 20% der Patientinnen und Patienten durch den linksventrikulären Druck während der Systole, dabei nimmt die Dicke der Myokardwand ab und es bildet sich ein Aneurysma, in dem sich in bis zu 50% der Fälle Thromben bilden und folglich zu einer Embolie führen können. Weiters ist auch in seltenen Fällen die Ruptur der Myokardwand möglich, die in weiterer Folge zu einer Herzbeutelamponade und im schlimmsten Fall zum Tod führt. (39)

Prognostisch versterben 40% der Betroffenen bereits in den ersten 24 Stunden, wovon über die Hälfte bereits wenige Stunden nach Manifestation der Symptome verstirbt (SCD). (1) Die 7-Jahresüberlebensrate bei AMI nach einer Revaskularisation liegt in einer neuseeländischen und australischen Studie bei >80%, ohne Revaskularisation liegt diese nur bei <45%. (40)

Die Langzeitprognose ist von mehreren Faktoren abhängig: Entscheidend sind sowohl die Dauer zwischen dem Zeitpunkt des Verschlusses und der Wiedereröffnung des Gefäßes, dem cardiac remodeling und in weiterer Folge dem Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen insbesondere der HI, das Fortbestehen von kardiovaskulären Risikofaktoren (KHK, Adipositas, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, etc.) sowie die korrekt verordneten und konsequent durchgeführten empfohlenen Therapiemaßnahmen. (31)

In der Killip-Klassifikation wird eine zunehmende Letalität in Abhängigkeit der Schwere der Linksherzinsuffizienz beschrieben, so weisen Patientinnen und Patienten ohne HI-Zeichen eine Letalität von ca. 5% auf, während bei einem kardiogenen Schock bis zu 90% der Betroffenen versterben. (1, 41, 42) Zusätzlich beschreibt Go et al. eine höhere Mortalitätsrate bei AMI mit Rechtsschenkelblock oder LSB gegenüber Patientinnen und Patienten ohne Schenkelblock. (43) In der Studie Shlipak et al. wird eine höhere Sterblichkeitsrate aufgrund einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer effizienten Therapie bei Patientinnen und Patienten mit LSB ohne Brustschmerzen beschrieben. (44)

## **1.2 Herzinsuffizienz**

Unter HI versteht man die mehr oder weniger ausgeprägte Unfähigkeit des Herzens dem Körper das benötigte Herzzeitvolumen in Ruhe oder unter Belastung zur Verfügung zu stellen. (1)

HI ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Inneren Medizin. 1 – 2% der Bevölkerung leiden an dieser Erkrankung, wobei die Inzidenz mit dem Alter ansteigt. Dies korreliert mit der höheren Lebenserwartung und der verbesserten medizinischen Versorgung. (30, 45, 46) Die Prävalenz bei Menschen um das 50. Lebensjahr liegt ca. bei 1%, jedoch steigt die Wahrscheinlichkeit daran zu erkranken bis zum 80. Lebensjahr auf 25%. Geschlechterspezifische Unterschiede werden nicht beschrieben.(1)

### **1.2.1 Ätiologie/Pathogenese**

Da sich die HI über Symptome und Zeichen definiert, können eine Vielzahl an kardiologischen Grunderkrankungen oder die Kombination aus mehreren Erkrankungen als Ursache festgestellt werden. Dies kann unter anderem durch ischämische Kardiomyopathien (KHK, MI, Ventrikulaneurysma), Infektionen, Veränderungen des nachfolgenden Blutsystems (art. Hypertonus, pulmonale Hypertonie, Pulmonalarterienembolie (PAE)), Herzklappenvitien (Stenose und/oder Insuffizienz), Herzfehler (PFO, ASD, VSD), Herzrhythmusstörungen (Bradykardie, Tachykardie), endokrine Erkrankungen (Hypo- / Hyperthyreose) oder nicht ischämische Kardiomyopathien bedingt sein. (1, 30)

Häufig ist bei der ischämischen Kardiomyopathie (CMP) die Blutversorgung in den Bereichen distal der Stenose eingeschränkt. Die Myokardzellen werden dadurch nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt und verlieren ihre Funktionalität und werden im Zuge des Remodelings durch andere Zellen ersetzt (z.B. Fibrose). (31) Verringert sich die Anzahl der funktionsfähigen Myokardzellen, reduziert sich auch die Inotropie des Herzens, was in weiterer Folge in einer Abnahme der Ejektionsfraktion (EF) resultiert. (1, 30)

Die arterielle Hypertonie stellt neben der ischämischen CMP eine weitere häufige Ursache dar. Aufgrund der erhöhten Nachlast, muss das Herz auch mehr Kraft aufwenden, um die Grundversorgung des Organismus aufrecht zu erhalten. Dabei kommt es zur chronischen Druckbelastung im linken Ventrikel, der daraufhin anfänglich konzentrisch hypertrophiert und das enddiastolische Volumen (EDV) verringert. In weiterer Folge kann sich eine Volumenbelastung manifestieren, die zu einer exzentrischen Hypertrophie des linken Herzens und schließlich in einer Linksherzinsuffizienz endet. (47) Da eine Zunahme der Muskelmasse auch einen erhöhten Sauerstoffbedarf mit sich zieht, die Koronararterien aber nicht unendlich groß werden können, wird das Myokard ab einem gewissen Zeitpunkt nicht mehr adäquat mit Sauerstoff versorgt. Der gleiche Mechanismus kann bei pulmonaler Hypertonie oder PAE im rechten Herzen stattfinden und zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen. (1, 30)

Herzklappenvitien und Herzfehler führen über Druck- oder Volumenbelastungen zu einer HI. Die Pathogenese entspricht dabei der der arteriellen Hypertonie. Bei Stenosen zeigt sich eine Druckbelastung, das Herz muss gegen den Widerstand aufgrund der reduzierten Klappenöffnungsfläche pressen. Insuffiziente Klappen führen zu einer Volumenbelastung, da das Blutvolumen aus der Aorta wieder in den linken Ventrikel zurückfließt. (1, 30, 48)

In seltenen Fällen zeigt sich bei unbehandelten Herzfehlern (ASD, VSD) in der Herzhöhle mit dem niedrigeren systemischen Druck (meist das rechte Herz) initial eine Volumenbelastung, die in weiterer Folge in eine Druckbelastung übergehen kann und die Ausbildung einer HI begünstigt. (1, 30, 49)

Bradykardien führen aufgrund der niedrigen Herzfrequenz zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens und in weiterer Folge zu einer Minderversorgung des gesamten Organismus. Die physiologische Füllung der Ventrikel findet während der Diastole statt, diese ist jedoch bei Tachykardien verkürzt und resultiert folglich in einem reduzierten EDV, das sich wiederum negativ auf das Herzzeitvolumen auswirkt. (1, 30)

Die HI kann unterschiedlich eingeteilt werden: Eine Einteilung nach der LVEF unterscheidet unter einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion (HFrEF, heart failure with reduced left ventricular ejection fraction), einer Herzinsuffizienz mit erhaltender Auswurffraktion (HFpEF, heart failure with preserved left ventricular ejection fraction) sowie einer Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Auswurffraktion (HFmEF, heart failure with midrange left ventricular ejection fraction). Die HFrEF trifft zu, wenn sich eine EF <40% nachweisen lässt und ist Folge einer systolischen Kontraktionsstörung (systolische Herzinsuffizienz). Bei EF-Werten >50% spricht man von HFpEF und sie ist Folge einer diastolischen Funktionsstörung mit erhaltener systolischer Funktion (diastolische HI). Liegt die EF zwischen 40 – 50%, spricht man von einem Zwischenstadium oder HFmEF. (1, 30)

Eine Einteilung nach der betroffenen Herzkammer ist ebenfalls möglich, so spricht man von einer Links-, Rechts- oder Globalherzinsuffizienz. Eine isolierte Rechtsherzinsuffizienz ist eher selten, häufig kommt es zur Ausprägung der Symptome bei einer fortgeschrittenen Linksherzinsuffizienz. (1, 30)

Die zeitliche Einteilung erfolgt in eine akute und eine chronische Form. Die akute HI ist charakterisiert durch eine schnelle Progression der Symptomatik und ist potenziell lebensbedrohlich. Diese kann als Erstmanifestation oder aus einer Chronischen hervorgehen (acute on chronic decompensation). Die Chronische hingegen besteht seit längerem und ist meist aufgrund der Grunderkrankung irreversibel. (1, 30)

Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der Beschwerden in vier Stadien nach der New York Heart Association (NYHA) - Klassifikation.

- NYHA I: Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung
- NYHA II: Herzerkrankung mit Einschränkung bei schwerer körperlicher Belastung (Stockwerke, Wandern, Sport etc.)
- NYHA III: Herzerkrankung mit Einschränkung bei leichter körperlicher Belastung (in der Ebene spazieren, leichte Tätigkeiten, etc.)
- NYHA IV: Herzerkrankung mit Einschränkung in Ruhe (Sitzen, Zähne putzen, etc.) (1, 30)

Die Inotropie, die die Auswurfleistung beim Herzen beschreibt, wird bei der gesunden Bevölkerung durch 3 Mechanismen reguliert: (1)

- 1) Der Frank-Starling-Mechanismus besagt, dass sich das Schlagvolumen bis zu einem gewissen Punkt bei zunehmender Vorlast (preload, Vordehnung des Ventrikels, EDV) ebenfalls erhöht. Die Zunahme der Sarkomerlänge erhöht die Affinität für Kalzium in den Muskelzellen. Zusätzlich wird das Schlagvolumen von der Nachlast (systemischer Gefäßwiderstand) beeinflusst, gegen die das Herz pressen muss. (50)
- 2) Der Bowditch-Effekt beschreibt die zunehmende Kontraktilität bei steigender Herzfrequenz. Vermutet wird, dass dies mit einer veränderten Kalziumbewegung zusammenhängt. (51)
- 3) Das sympatho-adrenerge System steuert durch Katecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin die Kontraktionsfähigkeit des Herzens.

Da es infolge einer reduzierten EF zur Minderversorgung von Organen kommt, versucht der Körper über Kompensationsmechanismen die Durchblutung aufrecht zu halten:

Über das neuroendokrine System versucht der Körper mit Katecholaminen und der Aktivierung des Sympathikus die Chronotropie und Inotropie zu steigern. Mit zunehmender HI steigt die Konzentration von Noradrenalin im Körper und die Anzahl der Betarezeptoren im Myokard sinkt. (52) Zusätzlich führt dies zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes, der sich negativ auf die Herzleistung auswirkt. Weiters ist der Bowditch Effekt bei HFrEF nicht mehr wirksam und eine Steigerung der Herzfrequenz kann sogar zu einer Abnahme der Inotropie führen. Durch eine Steigerung des Venentonus erhöht sich die Vorlast, was anfänglich eine Verbesserung der HI bewirkt, jedoch lässt mit zunehmender Erkrankungsdauer die Wirkung des Frank-Sterling-Mechanismus nach. (1)

Die Kompensation über die Niere und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wird bei einer Minderperfusion der Niere wirksam. Dabei wird über Aldosteron die renale Resorption von Natrium und Wasser gefördert und damit die

Vorlast erhöht, die sich wiederum anfänglich positiv auf den Frank-Starling-Mechanismus auswirkt. Angiotensin II, das durch das vorwiegend im Endothel der Lunge gebildete Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), aus Angiotensin I gebildet wird, begünstigt dabei eine Vasokonstriktion, die die Nachlast erhöht. (52) Angiotensin II fördert zusätzlich die Bildung von Antidiuretischem Hormon (ADH), das die Wasserretention in der Niere fördert und somit die Vorlast erhöht. Bei zunehmender HFrEF steigen die jeweiligen Konzentrationen weiter an und führen über die Erhöhung der Nachlast und der zunehmenden Volumenbelastung zu einer Verschlechterung der HI – ein Circulus Vitiosus. (1)

Die Freisetzung der natriuretischen Peptide (ANP – natriuretisches Peptid Typ A, BNP – natriuretisches Peptid Typ B, CNP – natriuretisches Peptid Typ C) wird durch eine Dehnung der Atrien (ANP) bzw. der Ventrikel (BNP) ausgelöst. CNP wird hauptsächlich im Gefäßsystem, im zentralen Nervensystem sowie in den Knochen sezerniert. Die Wirkung von ANP und BNP wird als diuretisch und in weiterer Folge gefäßerweiternd sowie hemmend auf das RAAS und die Sympathikusaktivierung beschrieben. CNP ist unter anderem an der Regulation des Blutdrucks beteiligt. (53)

### **1.2.2 Klinik**

Die Klinik ist aufgrund der Vielzahl von ursächlichen Grunderkrankungen und den individuellen Verläufen deutlich unterschiedlich. Man unterscheidet ein Vorwärtsversagen von einem Rückwärtsversagen. In den meisten Fällen liegt jedoch eine Kombination beider vor. Bei Ersterem führt eine Reduktion des Herzzeitvolumens zu einer Minderperfusion der nachfolgenden Organe. Von Letzterem spricht man, wenn es zu einem Rückstau des Blutes in die davor liegenden Areale kommt. (1)

Leistungsminderung mit Abgeschlagenheit, Müdigkeit sowie ein Schwächegefühl können bereits die ersten Symptome einer beginnenden HI darstellen. Dabei kann die Belastungstoleranz reduziert und die Erholungsphase verlängert sein. (1, 30)

Atemstörungen wie Dyspnoe, Tachypnoe, Orthopnoe oder sogar die Cheyenne Stokes Atmung können bei Patientinnen und Patienten mit HI bereits unter Belastung und später sogar in Ruhe auftreten. (54) Aufgrund der vermehrten Flüssigkeitsretention durch Aldosteron und ADH und der damit verbundenen Volumenbelastung des Körpers kann es zur Ödembildung kommen. Da die Ödeme der Schwerkraft folgen, bilden sich diese bei mobilen Patientinnen und Patienten in Bereichen aus, in denen der hydrostatische Druck den onkotischen Druck übersteigt. Dies zeigt sich meist an beiden Beinen, Fußrücken bzw. Knöcheln. Bei bettlägerigen Menschen hingegen manifestieren sich die Ödeme im Bereich des Beckens bzw. der dorsalen unteren Extremitäten. In schwerwiegenden Fällen sind sogar Flüssigkeitseinlagerungen in die Subkutis möglich, tritt dies auf spricht man von Anasarka. (1, 30, 55)

Bei einem Rückstau des Blutvolumens in die Lunge können sich ein Lungenödem oder auch Pleuraergüsse zeigen, die die Atemsymptomatik verschlechtern. (56) Deswegen wird bei Patientinnen und Patienten immer wieder beobachtet, dass flaches Liegen im Bett bzw. auf der Untersuchungsliege nicht möglich ist. Diese Personen schlafen nachts meist mit erhöhtem Oberkörper bzw. im Sitzen und beschreiben teilweise auch einen nächtlichen Husten (Asthma cardiale). Auskultatorisch zeigen sich dabei grobblasige Rasselgeräusche. Nachts bzw. wenn die Beine hoch gelagert werden, gleicht sich der hydrostatische Druck dem onkotischen Druck an und der Körper resorbiert die Ödeme wieder. Dies führt in weiterer Folge zu einer Dehnung der Herzhöhlen, die über ANP oder BNP eine vermehrte Ausscheidung über die Niere fördern und den nächtlichen Harndrang (Nykturie) begünstigen. Schlafstörungen werden durch die nächtlichen Symptome vermehrt beobachtet. (1, 30, 57)

Eine Gewichtszunahme wird häufig bei Patientinnen und Patienten beobachtet. Dies liegt daran, dass es durch die Kompensationsmechanismen zu einer verminderten renalen Flüssigkeitsausscheidung kommt. (56) Eine Gewichtsabnahme von mehr als 5% in zwölf Monaten zeigt sich meist erst bei fortgeschrittener bzw. terminaler HI (kardiale Kachexie). Forscherinnen und Forscher der Charité fanden heraus, dass das Protein „muscle RING-finger

Ligase“ (MuRF1) eine zentrale Schlüsselrolle beim Abbau von Muskelmasse spielt. (58)

Durch die Aktivierung des Sympathikus sowie der Ausschüttung von Katecholaminen können sowohl Palpitationen, Sinustachykardien als auch Herzrhythmusstörungen und Synkopen auftreten. Die genaue Pathogenese der Arrhythmien bei HI ist derzeit noch nicht eindeutig geklärt, es wird ein Zusammenhang mit dem Anstieg des intrazellulären Kalziums und einer Kalziumüberladung vermutet. (59) Der Blutdruck ist zu Beginn der Erkrankung normal oder leicht erhöht, im fortgeschrittenen Stadium kann dieser erniedrigt sein und zu neurologischen Symptomen wie Schwindel, Verwirrtheit, Schlafstörungen oder Hautsymptomen wie Blässe, kalte Haut oder einer peripheren Zyanose führen. (1, 30)

Bei fortgeschrittenen Rückwärtsversagen zeigen sich abhängig vom jeweils betroffenen Organ verschiedene Symptome. So kann sich bei einer Stauungshepatopathie unter anderen eine Hepatomegalie, eine Erhöhung der Leberfunktionsparameter als Zeichen einer Organschädigung, ein Ikterus oder die Ausbildung eines Aszites zeigen. Bei einem Rückstau in den Gastrointestinaltrakt werden von den Patientinnen und Patienten meist Symptome wie Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Bauchschmerzen oder ein Meteorismus beschrieben. (56) Staut sich das Blut bereits über die Vena Cava superior zurück, können gestaute Halsvenen (Vena jugularis interna) sichtbar werden und in weiterer Folge können Symptome wie Kopfschmerzen auftreten. (1, 30)

### **1.2.3 Diagnostik**

Für die Diagnose ist das alleinige Vorhandensein von Symptomen nicht ausreichend. Die Diagnose sollte mittels objektivierbarer Parameter bestätigt werden. (30, 60) Der Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung, die als Ursache in Frage kommt, gilt als essenziell. Patientinnen und Patienten mit einer kardialen Vorgeschichte wiesen häufiger die Diagnose „chronische HI“ auf als Patientinnen und Patienten ohne Vorerkrankungen. Hierfür sollte unter anderem

ein 12-Kanal EKG angefertigt und interpretiert werden. Laborchemisch sollten neben den Routineparametern (hier können sich Hinweise für eine zugrundeliegende Erkrankung zeigen) auch BNP oder NT-proBNP bestimmt werden. Die physiologischen Referenzwerte für die akute und chronische HI liegen für BNP bei <100 pg/ml (akut) bzw. <35 pg/ml (chronisch) und für NT-proBNP bei <300 pg/ml (akute) bzw. <125 pg/ml (chronisch). (1, 61) Sowohl das EKG als auch die natriuretischen Peptide zeigen in Studien eine hohe Sensitivität (EKG: 89%, BNP: 93%, NT-proBNP: 93%). (62) Zu beachten ist jedenfalls, dass die Laborparameter durch Nierenfunktion und Alter beeinflusst werden und folglich falsch positive (Akkumulation) sowie durch Adipositas falsch negative Ergebnisse liefern können. (1, 30)

Bei erhöhten Laborparametern sollte eine weitere Abklärung durch USKG durchgeführt werden. Dabei können unter anderen Informationen über eine systolische bzw. diastolische Dysfunktion, eine konzentrische oder exzentrische Hypertrophie, die Durchmesser von Atrien und Ventrikeln, Wandbewegungsstörungen, die rechtsventrikuläre Funktion oder Klappenvitien erhoben werden. (63, 64)

Das Thorax-Röntgen kann wichtige Differenzialdiagnosen (Lungenerkrankungen, Pneumothorax, etc.) ein- bzw. ausschließen. Zusätzlich können auch Zeichen einer HI wie zum Beispiel Pleuraergüsse, Stauungszeichen oder eine Kardiomegalie nachgewiesen werden und die Diagnose bestätigen. Die kardiale MRT kann bei eingeschränkter Schallqualität oder ungeklärten Fragen (Inflammation, Speicherkrankheiten wie Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose etc.) weiteren Aufschluss über die Grunderkrankung geben. In der Basisdiagnostik sollte eine MRT jedoch nicht durchgeführt werden. Die invasive Diagnostik über die interventionelle Kardiologie wird in der Primärdiagnostik nur beim Verdacht einer zugrundeliegenden KHK, bei ventrikulären Arrhythmien oder zur Evaluation von Herztransplantation bzw. mechanischen Unterstützungssystemen (LVAD, RVAD, BIVAD, etc.) empfohlen. (1, 30)

### 1.2.4 Therapie

Die initiale Therapie einer HFrEF umfasst die pharmakologische Therapie, sowie die Therapie der Grund- bzw. Begleiterkrankungen nach den jeweils gültigen Guidelines. (1, 4, 30, 31)

Für die medikamentöse Therapie der HI oder dem Remodeling (31) stehen verschiedenen Wirkstoffgruppen zur Verfügung:

Die ACE-Inhibitoren zeigten bei Patientinnen und Patienten mit einer EF <40% als erste Medikamentengruppe in verschiedenen Studien einen positiven Effekt auf die Mortalität und Hospitalisierungsrate und sollten daher beim Fehlen von Kontraindikationen ab einem NYHA I Stadium immer verordnet werden. (65–67) Die Anfangsdosierung (starting dose) sollte niedrig sein und im Verlauf (Verdoppelung ca. alle zwei Wochen) bis zur maximal tolerierten Dosis bzw. empfohlenen Tagesdosis (target dose) gesteigert werden. Die Medikamente inhibieren das ACE, welches bei der Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II beteiligt ist und reduzieren damit unter anderen den peripheren Widerstand, die Ausschüttung von ADH, sowie die Aktivierung von Sympathikus und die damit verbundene Freisetzung von Katecholaminen. Derzeit können beispielsweise die Wirkstoffe Captopril (starting dose: 6,25 mg 3x tgl. / target dose: 50 mg 3x tgl.), Enalapril (2,5 mg 2x tgl. / 10 – 20 mg 2x tgl.), Ramipril (2,5 mg 2x tgl. / 5 mg 2x tgl.) oder Lisinopril (2,5 – 5mg 1x tgl. / 20 – 35 mg 1x tgl.) verschrieben werden. (1, 30)

Werden die ACE-Hemmer nicht vertragen (zB. bei Reizhusten oder Kontraindikation) können stattdessen die Wirkstoffgruppe der Sartane (ARB - Angiotensin-Rezeptorblocker) eingesetzt werden. In verschiedenen Studien (CHARM-Alternative, Val-HeFT) zeigte sich eine Reduktion der Hospitalisierungsrate aber sowie einen positiven Effekt Mortalität und Morbidität. (68, 69) Auch hier empfiehlt es sich mit einer niedrigen Startdosis zu beginnen und im Verlauf diese zu steigern. Die Medikamente hemmen die Wirkung von Angiotensin II am Angiotensinrezeptor (AT<sub>1</sub>-Rezeptor) und senken so die

Nachlast. Derzeit sind für die HI drei Wirkstoffe freigegeben: Candesartan (4 mg 1x tgl. / 32 mg 1x tgl.), Valsartan (40 mg 2x tgl. / 160 mg 2x tgl.) und Losartan (12,5 mg 1x tgl. / 150 mg 1x tgl.) (1, 30)

Der ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor) stellt eine Eskalationsmöglichkeit dar, wenn unter ACE-Inhibitor/ARB-Therapie keine ausreichende Symptomkontrolle (ab NYHA II und LVEF <35%) erzielt werden kann. In der PARADIGM-HF-Studie wurde gezeigt, dass durch das Medikament die Mortalität und Hospitalisierungsrate reduziert wird. (70). Derzeit gibt es nur ein Medikament in dieser Gruppe und dieses besteht aus einer Kombination von Valsartan (ARB) und Sacubitril (Nepriylisin-Inhibitor). Letzteres hemmt die Protease Nepriylisin, welche den Abbau von ANP, BNP, Bradykinin aber auch Angiotensin II fördert. Da Angiotensin II die Effekte der natriuretischen Peptide ausgleicht, ist die Kombination mit Valsartan essenziell. Die Startdosis wird mit 24/26 mg 2x tgl. und die Zieldosis mit 97/103 mg 2x tgl. beschrieben. Unter laufender Therapie mit ARNI kann BNP nicht mehr als Verlaufsparemeter für die HFrEF verwendet werden, NT-proBNP bleibt davon unberührt. (1, 30)

Betablocker werden bei stabilen oder rekompensierten Patientinnen und Patienten in Kombination mit ACE-Inhibitoren oder ARBs eingesetzt. Der Wirkungsmechanismus wird über die Blockade der Betarezeptoren ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ) und somit entgegen der sympathikoadrenerge Stimulation des Herzens beschrieben. Dabei zeigt sich eine negativ bathmotrope, eine negativ chronotrope, eine negativ dromotrope und eine initial negativ inotrope Wirkung. In verschiedene Studien (COPERNICUS, MERIT-HF) konnte aber gezeigt werden, dass sich unter einer Dauertherapie mit Betablockern die HI verbessert. (71, 72). Als Wirkstoffe können unter anderem Bisoprolol (1,25 mg 1xtgl. / 10 mg 1x tgl.), Carvedilol (3,125 mg 2x tgl. / 25 mg 2x tgl.), Metoprolol (12,5 – 25 mg 1x tgl. / 200 mg 1x tgl.) oder Nebivolol (1,25 mg 1x tgl. / 10 mg 1x tgl.) verschrieben werden. (1, 30)

Die Mineralokortikoid-Rezeptor Antagonisten (MRA, kaliumsparende Diuretika) zählen ebenso zur Basistherapie bei HFrEF. In verschiedenen Studien zeigten sich eine Verbesserung der Überlebensrate sowie eine Reduktion der Hospitalisierungsrate. (73, 74). Durch eine Blockierung der Aldosteronrezeptoren

im distalen Tubulus und dem Sammelrohr wird vermehrt Flüssigkeit ausgeschieden, das sich positiv auf Vor- und Nachlast auswirkt. Die verwendeten Wirkstoffe sind Spironolacton (25 mg 1x tgl. / 50 mg 1x tgl.) und Eplerenon (25 mg 1x tgl. / 50 mg 1x tgl.). (1, 30)

Die Natrium-Glucose-Transporter-2-Inhibitor (SGLT2-Inhibitoren) sind die letzte Gruppe, die zur Basistherapie zählen. Durch die Blockierung des SGLT2 in der Niere, wird vermehrt Glukose ausgeschieden. In verschiedenen Studien (EMMY, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-MI, DAPA HF) zeigte sich sowohl bei Patientinnen und Patienten unabhängig vom Diabetes mellitus Status unter anderen ein positiver Effekt auf die Mortalität bzw. die Hospitalisierungsrate. (75–81) Derzeit werden zwei Wirkstoffe eingesetzt: Dapagliflozin (10 mg 1x tgl.) und Empagliflozin (10 mg 1x tgl.) (1, 30)

Die Verwendung von Ivabradin sollte bei Patientinnen und Patienten mit einer LVEF <35% und einer Sinusfrequenz >70 Schlägen pro Minute bei maximal verträglicher Betablockertherapie in Erwägung gezogen werden. In der SHIFT-Studie zeigt sich ein positiver Effekt auf die HI. (82) Durch die Blockierung der If-Kanäle (funny-channels) im Sinusknoten, reduziert sich die Herzfrequenz, was zu einer längeren Diastole führt. Die Startdosis wird mit 5 mg 2x tgl. und die Zieldosis mit 7,5 mg 2x täglich beschrieben. (1, 30)

Schleifendiuretika werden zusätzlich zur Basistherapie verschrieben und sollten von den Patientinnen und Patienten abhängig vom Volumenstatus eingenommen werden, das Ziel dabei ist eine Euvolämie zu erreichen und zu halten. Die Wirkung bezieht sich dabei auf die vermehrte renale Ausscheidung und die damit verbundenen Verminderung von Vor- und Nachlast. Während Thiazide durch eine Blockierung des  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  - Kotransporter im frühdistalen Tubulus ihre Wirkung erzielen, blockieren Schleifendiuretika den  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  - Transporters in der Henle'schen Schleife. In der Literatur wird eine Reduktion der Mortalität sowie der Hospitalisierungsrate beschrieben. (83) Eingesetzt werden können bei den Thiaziden zum Beispiel Hydrochlorothiazid (HCT; 12,5 – 25 mg), Indapamid (1,5 - 2,5 mg) oder Xipamid (10 – 40 mg). Furosemid (20 – 80 mg) und Torasemid (5 – 10 mg) werden unter anderen als Schleifendiuretika verwendet. (1, 30)

Bei Fällen ab NYHA III unter ausgeschöpfter Basistherapie sollte der Einsatz von Herzglykosiden erwogen werden. Die Wirkstoffe hemmen die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - ATPase, dadurch steigt die intrazelluläre Natrium-Konzentration (Natrium diffundiert von extrazellulär nach intrazellulär), das wiederum den  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  - Exchanger hemmt. Da nun Kalzium vermindert aus der Zelle transportiert wird, erhöht sich die Kalziumkonzentration intrazellulär und es zeigt sich ein positiver inotroper Effekt. In der DIGIT-HF-Studie wurden der positive Effekt und die Dosierung nachgewiesen. Der in der Studie beschriebene Dilitoxin-Dosing-Score sieht für Frauen, Menschen über 75 Jahren, Personen mit einem BMI  $<27 \text{ kg/m}^2$  oder Patientinnen und Patienten mit einer berechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $<50 \text{ ml/min}$  eine tägliche Dosis von 0,05 mg vor, der Rest erhält 0,07 mg täglich.(84)

Für die HFpEF steht derzeit keine spezifische Herzinsuffizienztherapie zur Verfügung. In verschiedenen großen Studien (CHARM-Preserved (85), PARAGON (86), DIG-Preserved (87), TOPCAT (88)) zeigte sich keine Verbesserung der Mortalität oder der Hospitalisierungsrate. Viele Patientinnen und Patienten erhalten dennoch aufgrund der meist zugrunde liegenden Hypertonie und/oder KHK ähnliche Medikamente wie die, die an HFrEF leiden. (1, 30)

### **1.2.5 Komplikationen, Mortalität und Prognose**

Bei akuter oder chronischer HI wird über den reduzierten Cardiac Output (Vorwärtsversagen) und/oder den Rückstau des Blutes in die Niere (Rückwärtsversagen, Stauungsneuropathie) diese über verschiedene Mechanismen (Tubulusnekrose, Glomeruläre Sklerosierung) geschädigt. Die Folge daraus kann ein kardiorenales Syndrom mit akuter (Typ I) oder chronischer (Typ II) Niereninsuffizienz sein. (1)

Rhythmusstörungen können nicht nur die Ursache darstellen, sondern auch eine Komplikation darstellen. Das Risiko, an einer malignen Herzrhythmusstörung zu

versterben, steigt mit dem Schweregrad der HI. In solch Fällen können verschiedene Devices (ICD, CRT) lebensrettend sein. (1)

Zu einer kardialen Dekompensation kommt es, wenn sich eine chronische HI verschlechtert und die Zeichen einer akuten HI erfüllt sind. Dies kann sogar so weit gehen, dass die Patientinnen und Patienten mit kardiogenem Schock eine intensivmedizinische Therapie benötigen. Durch den venösen Rückstau oder durch Herzrhythmusstörungen kann sich der physiologische Blutfluss verändern und es können sich in den Venen bzw. im Herzen Thromben bilden. Durch verschiedene Einflüsse können sich diese von ihrer Lokalisation losreißen und zu Thromboembolien (PAE, Insult etc.) führen. (1, 30)

Die Lebensqualität bei HI ist deutlich beeinträchtigt und die Prognose ist aufgrund des Umbauprozesses nach wie vor schlecht. Die Hospitalisierungsrate ist zwar seit den 1990er Jahren rückläufig (89), was für ein Ansprechen der medikamentösen Therapie spricht, allerdings wird in der Studie Tsao et al. eine 5-Jahresmortalität von 67% beschrieben (90). Barasa et al. zeigte, dass die Letalität in allen Altersgruppen sank, jedoch ab 2001 in der Altersgruppe unter 55 Jahren keine wesentliche Reduktion der Letalität mehr beobachtet wird. (91)

## **1.3 SGLT2-Inhibitoren: Die Studienlage bei Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz**

### **1.3.1 The EMPA-REG OUTCOME Trial**

In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie wurden 7020 Probandinnen und Probanden mit DMT2 (HbA1c 7 – 10%) und einer eGFR >30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> eingeschlossen. Empagliflozin zeigte gegenüber Placebo eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Todes (HR 0,62), der Gesamtmortalität (HR 0,68) sowie der Hospitalisierungsrate bei HI (HR 0,65). Nicht signifikante Ergebnisse wurden bei der Kombination aus kardiovaskulärem Tod, dem Auftreten von nicht tödlichen Insulten und dem Auftreten von nicht tödlichen Herzinfarkten (3 – point MACE, HR 0,86) beobachtet. (75) In einer explorativen Analyse der EMPA-REG-OUTCOME-Studie zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Verbesserung einer Makroalbuminurie zu einer Mikroalbuminurie oder Normoalbuminurie (HR 1,43), eine Verbesserung einer Mikroalbuminurie zu einer Normoalbuminurie (HR 1,82) und eine geringere Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Verschlechterung einer Normalalbuminurie zu Mikro- oder Makroalbuminurie (HR 0,84). (92) In weiteren Subanalysen zeigte sich positiver Effekt auf die Glukoseausscheidung sowie eine geringfügige Abnahme des Körpergewichtes, eine Verschmälerung der Taille, eine Reduktion von Harnsäure im Blut, eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdruckes ohne Anstieg der Herzfrequenz. Lediglich die Low und High Density Lipoprotein-Werte (LDL, HDL) stiegen geringgradig an. Weiters zeigte sich auch ein positiver Effekt auf die Albuminausscheidung und dem Auftreten von akuten Nierenversagen. (93)

### **1.3.2 The DAPA-HF Trial**

Die DAPA-HF-Studie zeigte bei 4744 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit HFrEF mit und ohne Diabetes mellitus einen positiven

Effekt auf den Verlauf der HI (HR 0,70), den kardiovaskulären Tod (HR 0,82) sowie den Tod aus anderen Gründen (HR 0,83) in der Dapagliflozingruppe. (76)

### **1.3.3 The EMPEROR-Reduced Trial**

In der EMPEROR-Reduced-Studie zeigte sich bei 3730 Probandinnen und Probanden mit einer LVEF <40% gegenüber Placebo eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Todes, der Hospitalisierungsrate, der Notwendigkeit einer intravenösen Therapie (HR 0,76), der Aufenthalt auf einer Intensivstation (HR 0,67), die Verwendung von mechanischen, chirurgischen Interventionen, der Verwendung von Vasopressoren (HR 0,65) sowie einer Verringerung der Intensivierung der Diuretikagabe (HR 0,67). (77)

### **1.3.4 The EMPEROR-Preserved Trial**

In der EMPEROR-Preserved-Studie wurden 5986 Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit einer NYHA-Klassifikation von II – IV und einer LVEF >40% eingeschlossen und randomisiert. Dabei zeigte sich bereits nach 18 Tagen ein signifikanter Unterschied bei dem Risiko eines kardiovaskulären Todes, der Hospitalisierungsrate und der Notwendigkeit einer intravenösen Behandlung (HR 0,77). Das Erfordernis einer intensivmedizinischen Behandlung (HR 0,71) sowie die Vasopressorengabe oder Gabe eines positiv inotropen Medikamentes (HR 0,73) wurden neben der Diuretikaintensivierung und der NYHA-Klassifikation ebenfalls reduziert. Mit steigender LVEF wurde jedoch der Effekt bei Krankenhausaufenthalten abgeschwächt. (78)

### **1.3.5 The EMMY Trial**

In der EMMY-Studie wurden 476 Patientinnen und Patienten mit AMI eingeschlossen und randomisiert. In der Analyse zeigte sich in der Empagliflozingruppe eine signifikante Veränderung der NT-proBNP Werte (-15%),

der systolischen und diastolischen Funktion (LVEF, +1,5%; E/E', -6,8%), des EDV (-9,7 ml), des ESV (-7,5 ml) und des Gewichtes (- 1,76 kg). Lediglich die Konzentration der Ketonkörper stieg in der Verumgruppe an (+23,4%). (79, 94)

### **1.3.6 The DELIVER Randomized Clinical Trial**

In der DELIVER-Randomized-Clinical-Studie wurden 6262 Patientinnen und Patienten mit einer LVEF >40% und einer eGFR >25 ml/min/1,73m<sup>2</sup> eingeschlossen und randomisiert. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Nierenfunktion keine signifikanten Auswirkungen auf den Effekt von Dapagliflozin bei HFpEF (bzw. HFmEF) hat, lediglich eine signifikante Verlangsamung der eGFR-Reduktion wurde nachgewiesen. (80)

### **1.3.7 DAPA-MI Trial**

In der DAPA-MI-Studie wurden 4017 Patientinnen und Patienten ohne bekanntem Diabetes mellitus oder bekannter HI mit kürzlich erlittenem AMI und linksventrikulärer Dysfunktion eingeschlossen. Die Studie zeigte in Bezug auf den Tod, die Hospitalisierungsrate, dem nicht fatalen MI, VHFA/VHF-Flutter-Ereignisse, dem Neuauftreten von DMT2, der NYHA-Klasse und der Körpergewichtsänderung einen signifikanten Unterschied in der Dapagliflozingruppe. (81, 95)

## **1.4 Forschungsfrage**

In der EMMY-Studie wurde 10 mg Empagliflozin und Placebo gegenübergestellt und die Echoparameter in einer späteren offline Analyse ausgewertet. Dabei stellte man sich die Frage, ob Empagliflozin nach 6 bzw. 26 Wochen einen Einfluss auf die verschiedenen Echoparameter (EDV, ESV, LVEF, GLS) hat und ob es einen Unterschied gibt, wenn bei der Analyse von EDV, ESV und LVEF der apikale 3-Kammerblick (A3C) miteinbezogen wird.

## 2 Material und Methoden

### The EMMY Trial

Die EMMY-Studie ist eine österreichische multizentrische, doppel-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase 3b Studie, die zwischen 11. Mai 2017 und 3. Mai 2022 insgesamt 476 Teilnehmerinnen und Teilnehmer eingeschlossen hat. Die teilnehmenden Zentren waren in den Städten Graz, Klagenfurt, Wien, Salzburg, Schwarzach, Feldkirch/Vorarlberg, Linz, Eisenstadt und St. Pölten. (79, 94)

Zu den Einschlusskriterien zählten ein AMI mit einer CK >800 U/L und ein hs TnT von über dem 10-fachen Wert der oberen Grenze. Zusätzlich musste mindestens ein weitere Kriterium vorliegen: Ischämiezeichen oder EKG Veränderungen (ST-Stecken, neu aufgetretener LSB) oder Wandbewegungsstörungen in der Sonographie. Das Alter wurde auf 18 – 80 Jahre beschränkt. Die Patientinnen und Patienten durften keine eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR <45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) aufweisen. Der systolische Blutdruck musste vor der ersten Medikation >110 mmHg und der diastolische Blutdruck >70 mmHg liegen. Die erste Einnahme der Studienmedikation musste binnen 72 Stunden nach der Koronarangiographie erfolgt sein. Damit Studien rechtlich am Menschen durchgeführt werden dürfen, müssen alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen schriftlichen informed consent unterzeichnet haben. (79, 94)

Ausgeschlossen wurde jede andere Form des Diabetes mellitus außer Typ II (DMT1, DMT3, DMT4) oder in der Vorgeschichte aufgezeichnete diabetische Ketoazidosen. Häodynamisch instabile Patientinnen und Patienten, die die Notwendigkeit von Katecholaminen, Kalziumsensitizer oder Phosphodiesterase-Inhibitoren benötigten, wurden ausgeschlossen. Weiter Ausschlusskriterien waren ein Blut-pH-Wert <7,32, eine bekannte Allergie auf SGLT2-Inhibitoren oder schwerer Hypoglykämien in den letzten 6 Monaten durch die Gabe von Insulin oder Sulfonylharnstoffen. Aktuelle Harnwegsinfekte oder Genitalinfektionen, Frauen im gebärfähigen Alter ohne adäquate Kontrazeption (Sterilisation, intrauterinere Devices, Hysterektomie) sowie eine Dauermedikation

in den letzten 4 Wochen mit SGLT2-Inhibitoren wurden ebenfalls ausgeschlossen. (79, 94)

### **Patientinnen- und Patientenauswahl, Randomisierung der Hauptstudie**

Patientinnen und Patienten mit AMI wurden nach der Intervention auf die Eignung für die EMMY-Studie überprüft. Die Einschlusskriterien wurden so gewählt, sodass die Chance auf einen positiven Effekt unter Empagliflozin erhöht wurde. Die Randomisierung erfolgte anhand des Standortes, des Geschlechtes und des DMT2 Status über eine Randomizer-Software der Medizinischen Universität Graz am Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, welche auch bis zur Auswertung die Entblindungsliste führte. (94)

### **Studienmedikation**

Die Patientinnen und Patienten wurden nach dem MI in zwei Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe, bestehend aus 237 Personen, wovon 12,6% (n=30) an DMT2 erkrankt sind, erhielt täglich 10 mg Empagliflozin. Die zweite bzw. Kontrollgruppe, bestehend aus 239 Personen, wovon 13,8% (n=33) die Diagnose DMT2 aufwiesen, erhielt täglich 10 mg Placebo. Die Medikation sollte morgens mit oder ohne Nahrung eingenommen und im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Die Form der Tablette war bikonvex, hellgelb und hatte auf einer Seite „S10“ und auf der anderen Seite das Logo von „Boehringer Ingelheim“ eingepreßt. Wurde die tägliche Einnahme vergessen, so sollte diese am selben Tag so schnell wie möglich eingenommen werden. Die Medikation wurde von der Landesapothek Salzburg für 26 Wochen abgepackt und den Patientinnen und Patienten ausgehändigt. (94)

### **Studiendesign**

Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurden zu den verschiedenen Follow-Up Untersuchungen in die jeweiligen teilnehmenden Studienzentren geladen. Auf der klinischen Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik in Graz wurden ca. 210 Patientinnen und Patienten weiter betreut. Das Screening für die

Studie und die Erstuntersuchung fanden im Zuge des stationären Aufenthaltes statt (Baseline). Die nächste Untersuchung (Visite 2/V2) wurde  $6 \pm 2$  Wochen nach dem Ereignis terminiert. Die dritte Untersuchung bzw. zweite Follow-Up Untersuchung (Visite 3) wurde nach  $12 \pm 2$  Wochen nach dem Ereignis und die Visite 4 (V4) wurde  $26 \pm 2$  Wochen nach der Erstuntersuchung festgelegt. Bei den Visiten wurden unter anderen die Vitalparameter, die Krankengeschichte und die Dauermedikation (beide nur bei der Baseline), sowie Laborparameter und EKG erhoben. (94)

### **Herzultraschall**

Ein umfassendes USKG wurde nach den aktuellen Guidelines der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) (64) mit den lokalen Ultraschallgeräten bei den Visiten Baseline, V2 und V4 durchgeführt. Die 2D-, Doppler- und die M-Mode-Untersuchung unter EKG-Monitoring zählen dabei zum Standard. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf den apikalen 4-Kammer-Blick (A4C), den apikalen 2-Kammer-Blick (A2C) und den apikalen 3-Kammer-Blick (A3C) gelegt. Damit man diese Echo-Loops im späteren Verlauf auswerten kann, wurden diese im DICOM-Format (Digital Imaging and Communication in Medicine) gespeichert. Bei der Erstellung wurde weitestgehend auf die folgenden Kriterien geachtet: Gut beurteilbare Abgrenzbarkeit zwischen Lumen und Endokard, ein immer sichtbarer LV, keine bis minimale Lungenüberlagerungen und eine normokarde Herzfrequenz bei Vorhofflimmerarrhythmien. (64, 94)

### **Echoauswertung**

Die aufgezeichneten Echo-Loops wurden anschließend in einer offline-Analyse durch das Programm „TomTec-Arena“ (Softwareprogramm von TomTec Imaging Systems, München, Deutschland) ausgewertet. Die Auswertung wurde dabei direkt im Programm durch die Analyse zweier Schnittebenen (A4C und A2C, biplan) und durch eine weitere Analyse aller drei Schnittebenen (A4C, A2C und A3C, triplan) über das Subprogramm 2D-Cardiac Performance Analysis (2D-CPA)

durchgeführt und später miteinander verglichen. TomTec-Arena kann firmenunabhängig erstellte Echokardiographie-Schleifen analysieren.

Bei den verschiedenen Analysen wurden das enddiastolische Volumen (EDV), das endsystolische (ESV), die LVEF sowie der GLS ermittelt. TomTec-Arena verwendet für die biplane Ermittlung der LVEF die Simpson-Methode. Dabei werden die Konturen des linken Ventrikels und die längste Achse der Herzkammer sowohl in der Enddiastole als auch in der Endsystole eingezeichnet. Das Programm legt dann in die entstandene Form entlang der gewählten Achse unterschiedlich große Kreise, berechnet anschließend über die Kreisfläche die verschiedenen Volumina und in weiterer Folge anhand der Formel „(EDV-ESV) / EDV“ die EF. Über den Punkt „Auto-Strain“, bei dem das Programm selbstständig die Grenzen zwischen Blut und Endokard sowie Enddiastole und Endsystole erkennt, werden für alle drei Loops (A4C, A2C, A3C) die Punkte eingezeichnet und über das „Speckle-Tracking-Verfahren“ der GLS berechnet. Das Programm analysiert dabei die Bewegung der verschiedenen Punkte an der Endokardgrenze und berechnet über die Formel „(Länge<sub>ED</sub> – Länge<sub>ES</sub>)/Länge<sub>ED</sub>“ den GLS. Der genaue Algorithmus ist ein Firmengeheimnis und kann nicht weiter beschrieben werden. Wandbewegungsstörungen im Sinne von Hypo- oder Akinesien zeigen dabei in der Regel einen numerisch größeren Wert. Bei technischen Fehlinterpretationen der Grenzen bzw. Grenzpunkten wurde die Kontur durch die auswertende Person überprüft und bei Bedarf vor der Berechnung angepasst.

Für die triplane Analysen wurden jeweils der ausgewählte A4C, A2C und A3C in das 2D-CPA Subprogramm geladen. In diesem wurde anschließend für jede Schnittebene ein einziger Herzschlag (R-Zacke bis R-Zacke) definiert. In weiterer Folge legt man sowohl visuell als auch mit dem parallel aufgezeichneten EKGs den Zeitpunkt der Enddiastole und der Endsystole fest. Die Enddiastole wird per Definition visuell durch den Klappenschluss der Mitralklappe (A4C, A2C) bzw. der Klappenöffnung der Aortenklappe (A3C) sowie der absteigenden R-Zacke definiert. Die Klappenöffnung der Mitralklappe (A4C, A2C) bzw. der Klappenschluss der Aortenklappe (A3C) sowie das Ende der T-Welle zeigen definitionsgemäß die Endsystole an. Nachdem die Grenzen eingezeichnet

wurden, berechnet das Programm über einen unbekanntem Algorithmus die gewünschten Parameter (EDV, ESV, LVEF, GLS).

Damit beide Messverfahren (TomTec-Arena und 2D-CPA) eine Validität erhalten, wurde jede Analyse bei den verschiedenen Visiten zweifach durchgeführt und aus den ermittelten Werten ein Mittelwert, der für die statistische Auswertung herangezogen wurde, berechnet.

### **Statistische Auswertung**

Für die Diplomarbeit wurden 80 Patientinnen und Patienten nach dem vollständigen Vorhandensein der Echoloops aus allen drei Visiten ausgewählt und analysiert. Die gemessenen Parameter wurden gesammelt und erst nach dem vollständigen Auswerten der jeweiligen Studienmedikation zugeordnet. Anschließend erfolgte eine Übertragung der Daten in das Programm „IBM SPSS Statistics 28“ (IBM Corporation, Armonk/New York, USA), mit welchem die statistische Auswertung durchgeführt wurde. Für die gesamte Auswertung wird ein einseitiger p-Wert (Signifikanzkoeffizient) von 5% angenommen.

In der statistischen Analyse wurden für jede Visite (Baseline, V2, V4), jedes Analyseverfahren (biplan, triplan) und jeden gemittelten Messwert (EDV, ESV, EF, GLS) innerhalb der Gruppen (Empagliflozin, Placebo) deskriptive Statistiken unter anderem mit dem Mittelwert, der Standardabweichung, dem Minimum, dem Maximum, dem Median und der ersten bzw. dritten Quartile erstellt. Zusätzlich wurden Subanalysen anhand des Geschlechtes durchgeführt.

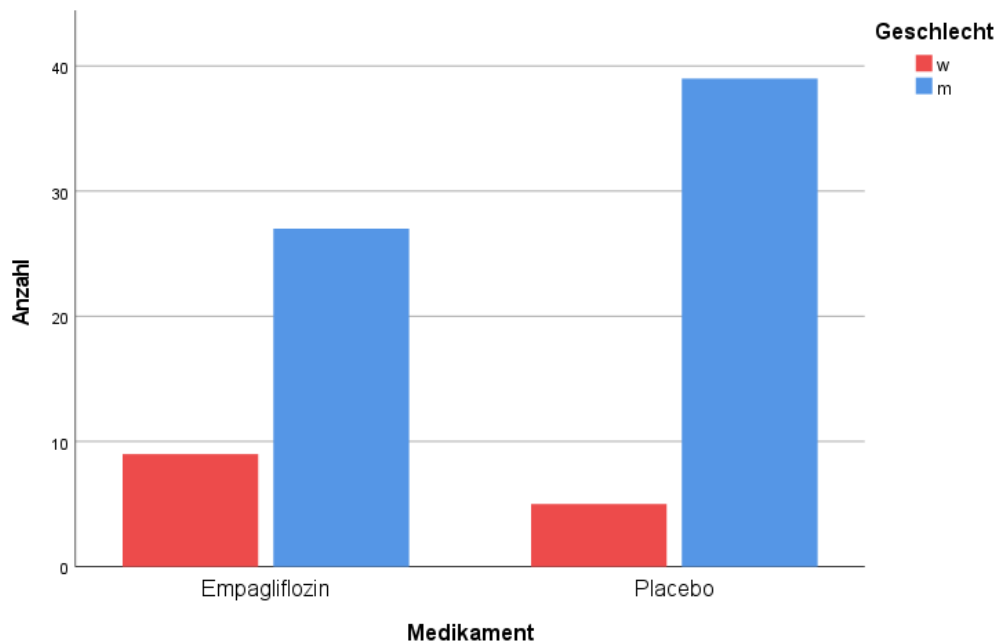
Bei den Tests auf Normalverteilung in den jeweiligen Gruppen bzw. Subgruppen wird bei einer Shapiro-Wilk-Signifikanz über dem gewählten Signifikanzkoeffizienten eine Gaußverteilung angenommen. Sind in den jeweiligen Messgruppen sowohl die Placebogruppe als auch die Empagliflozingrouppe normalverteilt wird ein parametrischer Test mittels T-Test von zwei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Für alle anderen Fälle wird ein nichtparametrischer Test mittels MWU-Tests (Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt.

In der Korrelationsanalyse werden die Zusammenhänge der jeweiligen Messwerte in der Baseline, nach 6 Wochen (V2) und nach 26 Wochen (V4) analysiert. Zusätzlich werden die Zusammenhänge zwischen biplan und triplan betrachtet. Die Pearson Korrelation wird bei linearen, normalverteilten Gruppen verwendet. Die Spearman Korrelation in den restlichen Gruppen.

### 3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

#### 3.1 Deskriptive Statistik

In die statistische Analyse wurden insgesamt 80 Personen eingeschlossen, davon befanden sich 45% (n=36) in der Empagliflozingruppe und 55% (n=44) in der Kontrollgruppe. (**Abbildung 1**). 64,3% (n=9) der Frauen sowie 40,9% (n=27) der Männer wurden der Empagliflozingruppe zugeordnet und 35,7% (n=5) der weiblichen Studienpopulation sowie 59,1% (n=39) der männlichen Studienpopulation der Placebogruppe. Die Empagliflozingruppe setzte sich insgesamt aus 25% Frauen und 75% Männern zusammen. Die Kontrollgruppe bestand aus 11,4% Frauen und 88,6% Männern.



**Abbildung 1: Geschlechterverteilung (w, m) nach der Studiengruppe**

Aufgrund der geringen Frauenbeteiligung gibt es einige Altersbereiche, in denen keine Frau vorhanden ist. Unabhängig von der Medikation befinden sich die meisten teilnehmenden Personen (n=36) in der Altersgruppe 50 – 60 Jahre. An zweiter Stelle finden sich die 60- bis 70-jährigen (n= 26) und an dritter Stelle die

40- bis 50-jährigen (n=11) (**Abbildung 2**). Der Altersbereich 50 – 60 Jahren weist in der Empagliflozingrouppe 16 Patientinnen und Patienten und in der Placebogruppe 20 Personen auf. Mit 12 Probandinnen und Probanden in der Verumgruppe bzw. 14 in der Kontrollgruppe liegt auch hier der Altersbereich der 60- bis 70-jährigen an zweiter Stelle, gefolgt von 5 bzw. 6 Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Alter von 40 bis 50 Jahren (**Abbildung 3**).

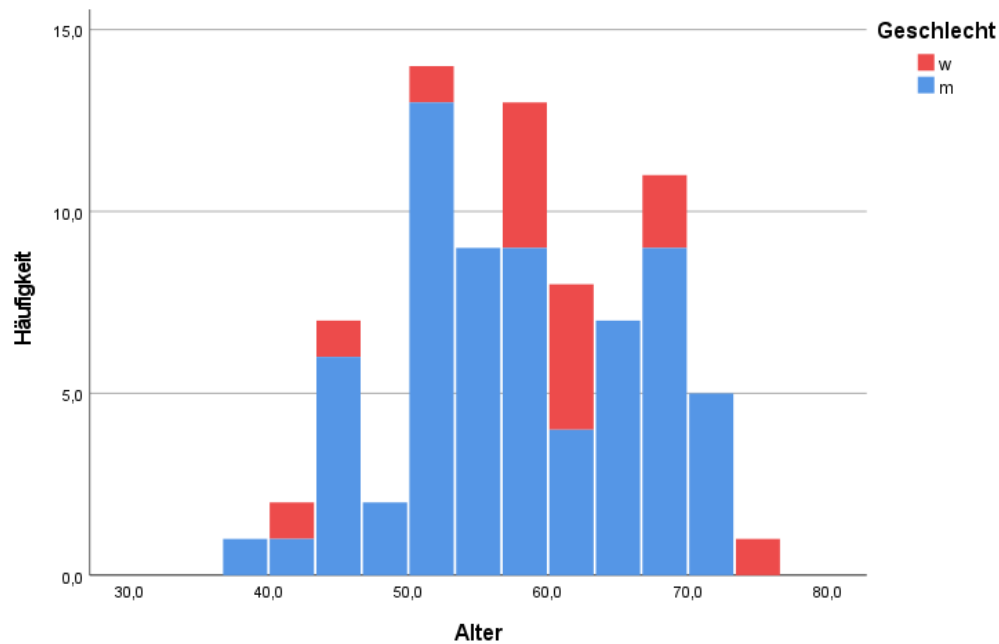


Abbildung 2: Geschlechterverteilung (m, w) nach Alter

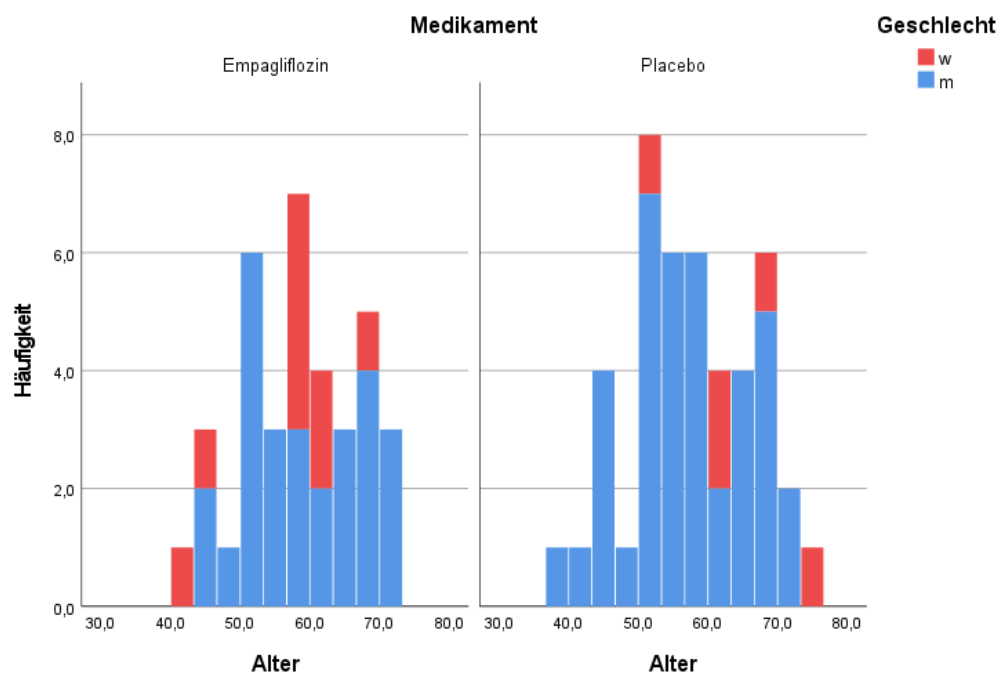
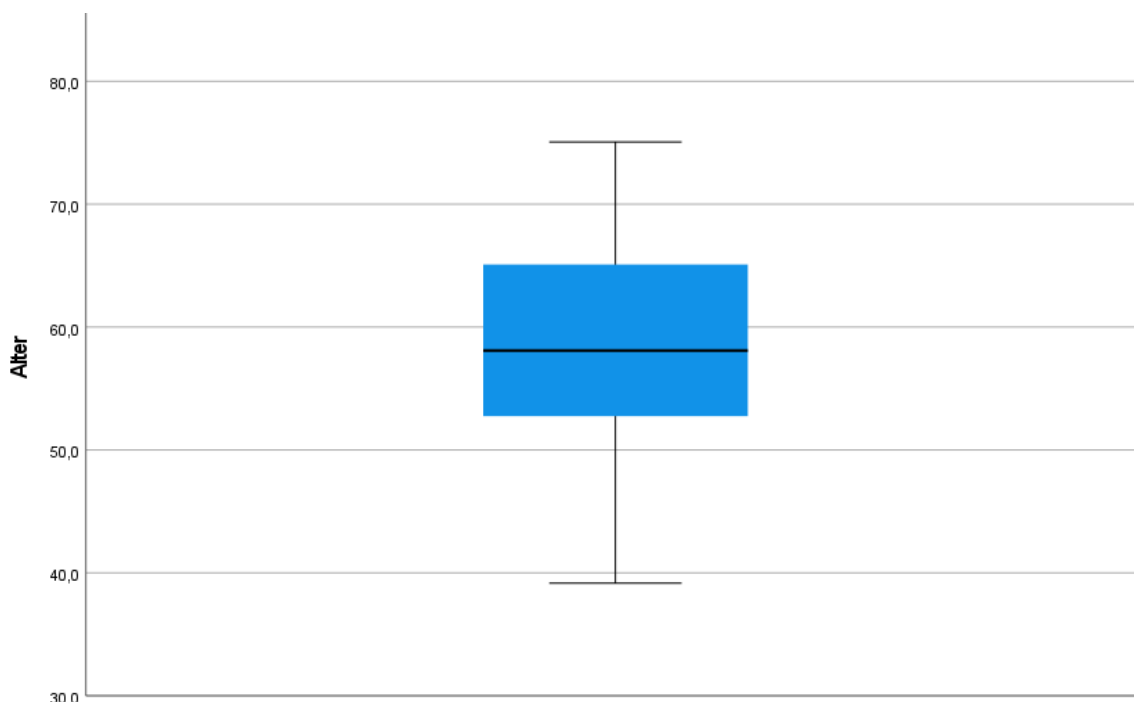


Abbildung 3: Geschlechterverteilung (w, m) nach Alter und Studienmedikament

Das Durchschnittsalter betrug über die gesamte Studienpopulation zu Studienbeginn  $58,2 \pm 8,5$  Jahre. Der Median lag bei 58,1 Jahren. Die erste Quartile lag bei 52,8 Jahren, die dritte Quartile bei 65,1 Jahren. (**Abbildung 4**)

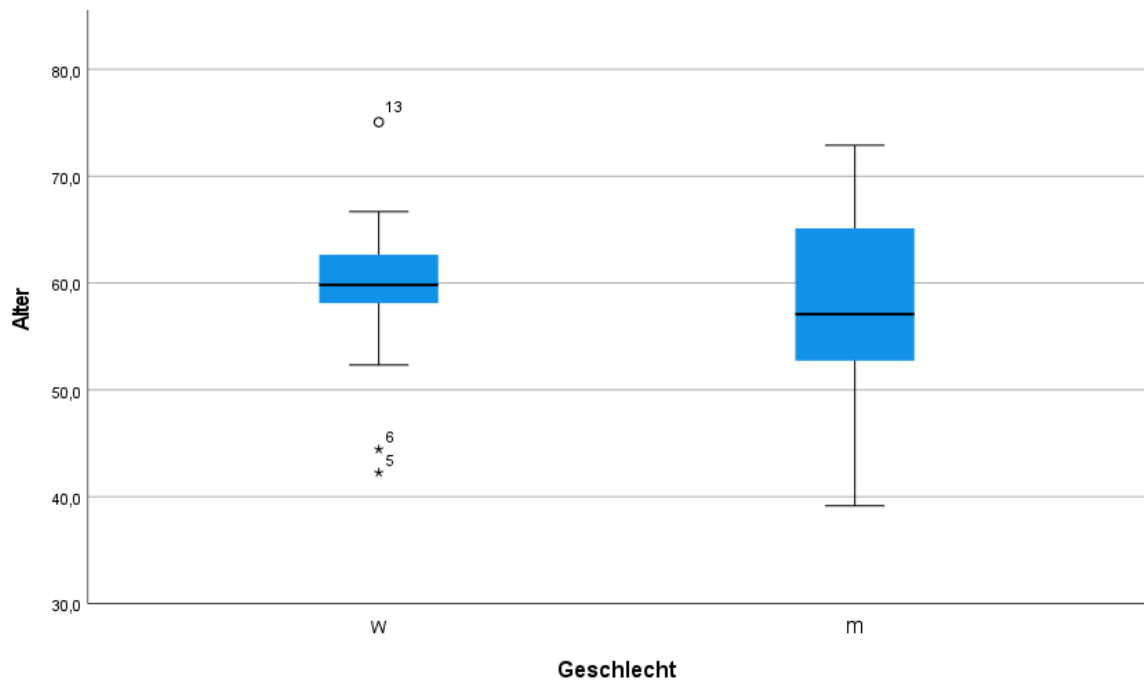


**Abbildung 4: Boxplot nach Alter der gesamten Studienpopulation**

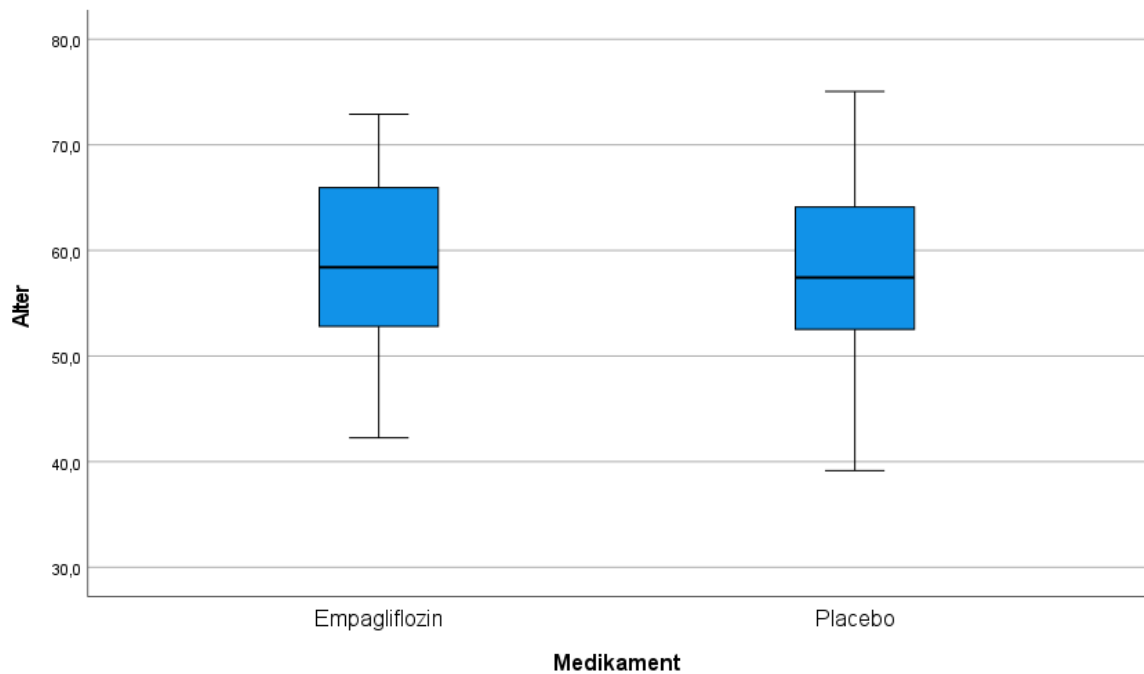
Die Studienteilnehmerinnen wiesen ein höheres Durchschnittsalter auf als die Studienteilnehmer (Frauen:  $59,2 \pm 8,5$  Jahre, Männer:  $58,0 \pm 8,5$  Jahre). Im Hinblick auf den Median ist die weibliche Population 1,7 Jahre älter als die männliche Population (59,8 Jahre bei den Frauen, 57,1 Jahre bei den Männern). Die jüngste Patientin war 42,3 Jahre, der jüngste Patient 39,2 Jahren. Die älteste Patientin war 75,1 Jahren, der älteste Patient 72,9 Jahre. Die erste Quartile bei den Frauen lag bei 58,1 Jahren, bei den Männern hingegen bei 52,7 Jahren. Die dritte Quartile lag bei 62,7 Jahren in der weiblichen Population und bei 65,1 Jahren bei der männlichen Population. (**Abbildung 5**)

In der Empagliflozingrouppe zeigten die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ein Durchschnittsalter von  $58,7 \pm 8,4$  Jahren. Die erste Quartile lag dabei bei 52,8 Jahren, der Median bei 58,4 Jahren und die dritte Quartile bei 66,0 Jahren. In der Placebogruppe zeigte sich ein Altersdurchschnitt von

57,8 ± 8,6 Jahren, die Quartilen wurden bei 52,5 Jahren und bei 64,1 Jahren berechnet. Der Median der Placebogruppe war bei 57,4 Jahren. (**Abbildung 6**)



**Abbildung 5: Boxplot nach Alter unterteilt in Frauen (w) und Männer (m)**



**Abbildung 6: Boxplot nach Alter unterteilt in Empagliflozin und Placebo**

### **3.2 Normalverteilung**

Eine Normalverteilung konnte sowohl in der Empagliflozingruppe als auch in der Placebogruppe bei der gesamten Studienpopulation in der Baseline bei biplan EDV und GLS sowie triplan LVEF und GLS nachgewiesen werden. Die weiteren Aufschlüsselungen nach Geschlecht zeigten bei den Frauen und Männern in den Gruppen biplan EDV, LVEF, GLS eine Normalverteilung. Bei den triplanen Subgruppen zeigte sich bei den Frauen bei EDV, ESV und GLS sowie bei den Männern bei LVEF und GLS eine Gaußverteilung.

Bei der zweiten Visite wurde in der Empagliflozin und Placebogruppe eine Glockenkurve in den Gruppen biplan GLS sowie triplan LVEF und GLS nachgewiesen. Frauen zeigten dabei mit einer Ausnahme der biplanen LVEF in allen Subgruppen eine Normalverteilung. Männer waren nur in der biplanen und triplanen GLS-Gruppe normalverteilt.

26 Wochen nach dem Studienstart konnte bei der vierten Visite in der Gesamtpopulation eine gaußsche Verteilung nur in der biplanen LVEF und GLS-Gruppe in der Empagliflozingruppe und in der Kontrollgruppe gezeigt werden. Die Frauenpopulation zeigte bei biplan ESV, LVEF und GLS sowie bei triplan LVEF und GLS eine Normalverteilung. Männer waren hingegen nur bei biplan LVEF und GLS sowie triplan LVEF normalverteilt.

### **3.3 Enddiastolisches Volumen**

Das EDV wurde in der Baseline bei der biplanen Auswertmethode mit einem Durchschnitt von  $125,8 \pm 27,0$  ml (Frauen:  $109,6 \pm 28,6$  ml, Männer:  $131,1 \pm 24,7$  ml) in der Empagliflozingruppe gemessen. In der Kontrollgruppe war das durchschnittliche EDV bei  $137,4 \pm 36,4$  ml (Frauen:  $86,6 \pm 23,3$  ml, Männer:  $143,9 \pm 32,6$  ml) Der p-Wert erreichte dabei zwischen Empagliflozin und Placebo in keiner der Gruppen eine statistische Signifikanz ( $p= 0,116$ ).

Bei der triplanen Analyse wurde in der Baseline das EDV mit  $129,1 \pm 26,9$  ml (Frauen:  $110,2 \pm 28,7$  ml, Männer:  $135,4 \pm 23,6$  ml) in der Empagliflozingruppe ermittelt. Die Kontrollgruppe zeigte einen Durchschnitt von  $133,3 \pm 35,1$  ml (Frauen:  $92,2 \pm 21,8$  ml, Männer:  $138,6 \pm 33,1$  ml). Auch hier zeigte sich kein signifikantes Ergebnis ( $p=0,772$ ).

Bei der zweiten Visite, sechs Wochen später, lag der Durchschnitt des EDVs bei der biplanen Analyse in der Empagliflozingruppe bei  $138 \pm 28,1$  ml (Frauen:  $126,2 \pm 27,7$  ml, Männer:  $142,7 \pm 27,5$  ml). In der Placebogruppe lag der Durchschnitt bei  $146,3 \pm 37,4$  ml (Frauen:  $111,4 \pm 20,2$  ml, Männer:  $150,7 \pm 36,9$  ml). Eine statistische Signifikanz wurde nicht erzielt. ( $p=0,474$ )

Bei der triplanen Analyse wurde für die Empagliflozingruppe ein mittleres Ergebnis von  $140 \pm 29,6$  ml (Frauen:  $129,7 \pm 28,1$  ml, Männer:  $143,4 \pm 29,7$  ml) gemessen. Die Kontrollgruppe wies ein durchschnittliches EDV von  $145,2 \pm 38,1$  ml (Frauen:  $110,7 \pm 21$  ml, Männer:  $149,6 \pm 37,6$  ml) auf. Die statistische Signifikanz lag über dem Cutoff. ( $p=0,622$ )

26 Wochen nach Studienbeginn wurde in der vierten Visite bei dem biplanen Analyseverfahren in der Empagliflozingruppe ein durchschnittliches EDV von  $140,9 \pm 23,6$  ml (Frauen:  $126,6 \pm 25,8$  ml; Männer:  $145,7 \pm 21,2$  ml) gemessen. In der Kontrollgruppe wurden  $152,3 \pm 40,6$  ml (Frauen:  $123,3 \pm 24,3$  ml, Männer:  $156 \pm 41$ ) ermittelt. Hier zeigte sich bei einem p-Wert von 0,368 kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo.

In der 2D-CPA Analyse zeigte sich ein Mittelwert von  $139,5 \pm 28,5$  ml (Frauen:  $127,7 \pm 32$  ml, Männer:  $143,4 \pm 26,7$  ml) in der Empagliflozingruppe. In der Placebogruppe wurde ein durchschnittliches EDV von  $150,3 \pm 43,1$  ml (Frauen:  $118,9 \pm 25,3$  ml, Männern:  $154,4 \pm 43,5$  ml) gemessen. Dabei wurde keine Signifikanz erreicht. ( $p=0,363$ )

Ein signifikant positiv starker Zusammenhang ergab sich sowohl bei der biplanen Messmethode als auch bei der triplanen Messmethode nur mit dem ESV zu allen drei Zeitpunkten. Zusätzlich zeigte sich bei der vierten Visite eine signifikant negativ starke Korrelation zu LVEF. ( $p=<0,001$ ) (**Tabelle 3 – 8** im Anhang)

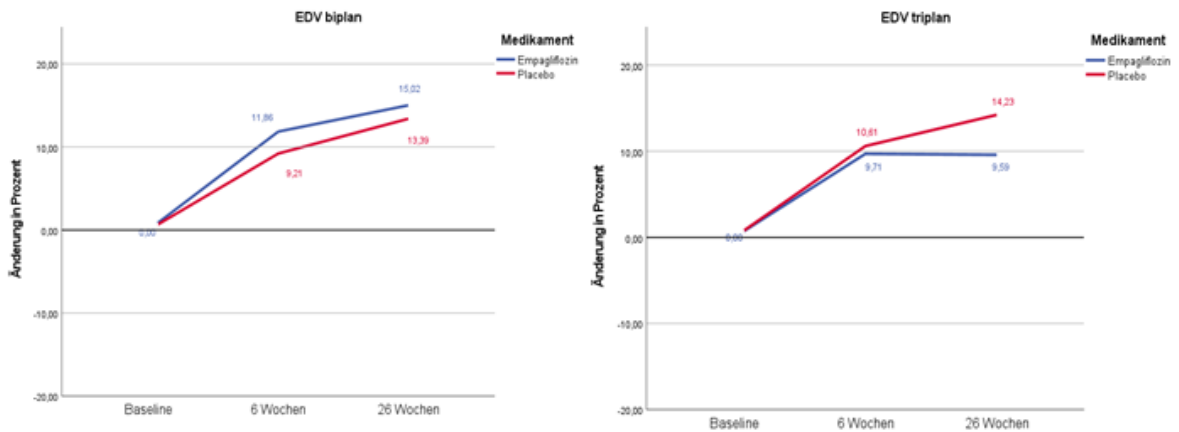


Abbildung 7: prozentuelle Änderung EDV

### 3.4 Endsystolisches Volumen

Das ESV wurde in der Baseline biplan in der Empagliflozingruppe mit  $67,4 \pm 19,6$  ml (Frauen:  $61,7 \pm 22,1$  ml, Männer:  $69,3 \pm 18,8$  ml) berechnet. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein durchschnittlicher Wert von  $76,3 \pm 27,9$  ml (Frauen:  $45,2 \pm 15,8$  ml, Männer:  $80,3 \pm 26,6$  ml). Hier zeigte sich nur in der männlichen Subgruppe ein statistischer Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo ( $p=0,049$ ). Jedoch in der gesamten Studienpopulation kein signifikantes Ergebnis ( $p=0,081$ ).

Das triplane Analyseverfahren lieferte einen Durchschnittswert von  $66,6 \pm 19,6$  ml (Frauen:  $61,6 \pm 21,8$  ml, Männer:  $68,3 \pm 18,9$  ml) in der Empagliflozingruppe. In der Kontrollgruppe wurde ein Mittelwert von  $72,2 \pm 27,3$  ml (Frauen:  $48,2 \pm 14,2$  ml, Männer:  $75,3 \pm 27,1$  ml) berechnet. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo. ( $p=0,343$ ).

Sechs Wochen nach Studienbeginn zeigte sich in der Empagliflozingruppe bei biplaner Analyseverfahren ein durchschnittliches ESV von  $67,4 \pm 20,0$  ml (Frauen:  $64,2 \pm 22,9$  ml, Männer:  $68,4 \pm 19,3$  ml). Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in der Placebogruppe wiesen dabei  $74,6 \pm 27,9$  ml (Frauen:  $53,5 \pm 17,4$  ml, Männer:  $77,3 \pm 28$  ml) im Durchschnitt auf. Es wurde kein signifikantes Ergebnis zwischen den beiden Gruppen erzielt. ( $p=0,182$ )

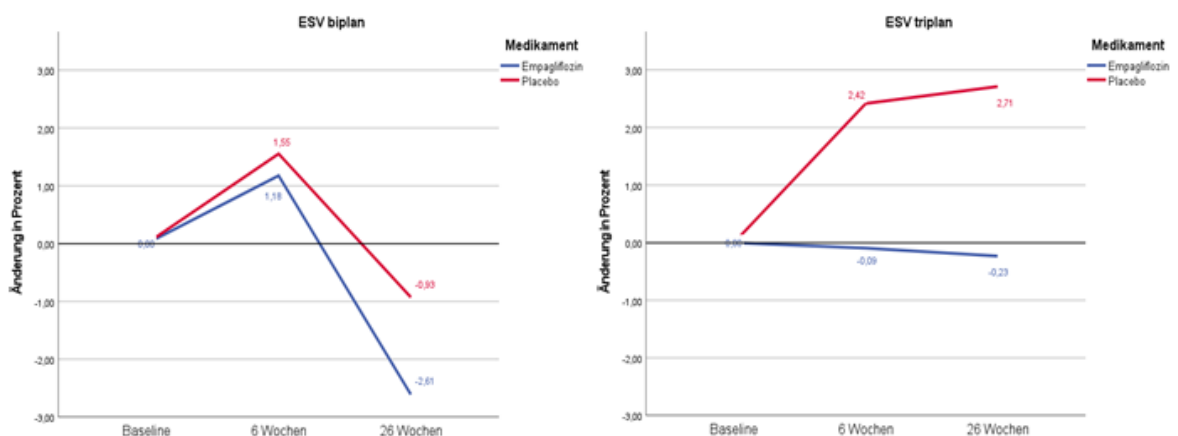
Die triplane Methode lieferte für das ESV in der Empagliflozingruppe einen Mittelwert von  $66 \pm 20,6$  ml (Frauen:  $65,9 \pm 24,1$  ml, Männer:  $66 \pm 19,8$  ml). In der

Kontrollgruppe wurde ein Durchschnitt von  $72,5 \pm 28,5$  ml (Frauen:  $53,4 \pm 18,7$  ml, Männer:  $75 \pm 28,8$  ml) berechnet. Mit einem p-Wert von 0,227 zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied.

In der letzten Visite zeigte sich bei Empagliflozin in der biplanen Analyse­methode ein Mittelwert von  $63,6 \pm 16,2$  ml (Frauen:  $59,4 \pm 20,5$  ml, Männer:  $65 \pm 14,7$  ml). Die Placebogruppe hatte ein durchschnittliches ESV von  $73,0 \pm 29,1$  ml (Frauen:  $57,8 \pm 24,8$  ml, Männer:  $74,9 \pm 29,3$  ml). Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied. ( $p=0,187$ )

Im 2D-CPA konnte in der Empagliflozin ein Mittelwert von  $65,2 \pm 20,3$  ml (Frauen:  $63,3 \pm 25,5$  ml, Männer:  $65,8 \pm 18,8$  ml) berechnet werden. In der Kontrollgruppe wurde  $73,3 \pm 32,1$  ml (Frauen:  $56,3 \pm 21,7$  ml, Männer:  $75,4 \pm 32,7$  ml) als Ergebnis ermittelt. Statistisch unterschied sich Empagliflozin dabei nicht von der Placebogruppe. ( $p=0,195$ )

Das ESV korrelierte signifikant positiv stark in jeder Visite bei beiden Messverfahren mit den Parametern EDV und GLS. Eine signifikant negative starke Korrelation wurde in allen drei Messpunkten sowohl biplan als auch triplan bei LVEF beobachtet. ( $p<0,001$ ) (**Tabelle 3 – 8** im Anhang)



**Abbildung 8: prozentuelle Änderung ESV**

### **3.5 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion**

In der ersten Untersuchung wurde in der Empagliflozingruppe mit der biplanen Analyseemethode ein durchschnittliche LVEF von  $46,9 \pm 5,8\%$  (Frauen:  $44,4 \pm 6,7\%$ , Männer:  $47,7 \pm 5,4\%$ ) ermittelt. In der Placebogruppe wurde ein Mittelwert von  $45,6 \pm 7,5\%$  (Frauen:  $49,1 \pm 8\%$ , Männer:  $45,1 \pm 7,4\%$ ) berechnet. Die Gruppen unterschieden sich dabei statistisch nicht voneinander. ( $p=0,242$ )

In der triplanen Analyse lieferte das Programm für die LVEF in der Empagliflozingruppe einen Durchschnittswert von  $48,9 \pm 6,6\%$  (Frauen:  $45 \pm 6,9\%$ , Männer:  $50,2 \pm 6,1\%$ ). Die Kontrollgruppe erreichte dabei durchschnittliche Werte von  $46,8 \pm 8,1\%$  (Frauen:  $49 \pm 5,1\%$ , Männer:  $46,5 \pm 8,4\%$ ). Ein signifikanter Unterschied wurde dabei nicht erreicht. ( $p=0,209$ )

Sechs Wochen nach Studienbeginn zeigte sich in der biplanen Analyse in der Empagliflozingruppe eine durchschnittliche LVEF von  $52,0 \pm 5,9\%$  (Frauen:  $50,1 \pm 6,9\%$ , Männer:  $52,6 \pm 5,5\%$ ). Die Kontrollgruppe wies  $49,9 \pm 6,9\%$  (Frauen:  $52,7 \pm 8,4\%$ , Männer:  $49,6 \pm 6,7\%$ ) als Vergleichswert auf. Die Gruppen unterschieden sich dabei statistisch aber nicht. ( $p=0,136$ )

Triplan konnte ein Mittelwert von  $53,5 \pm 7,1\%$  (Frauen:  $50,1 \pm 8,9\%$ , Männer:  $54,7 \pm 6,2\%$ ) in der Empagliflozingruppe ermittelt werden. In der Placebogruppe zeigte sich ein Durchschnitt von  $51 \pm 6,8\%$  (Frauen:  $52,8 \pm 8,6\%$ , Männer:  $50,8 \pm 6,6\%$ ). Dabei konnte nur im Vergleich der männlichen Population ein signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p=0,027$ ). Ein Unterschied zwischen der gesamten Studienpopulation zwischen Empagliflozin und Placebo konnte nicht gezeigt werden. ( $p=0,104$ )

26 Wochen nach der ersten Untersuchung wurde für die biplane Analyseemethode eine durchschnittliche LVEF in der Empagliflozingruppe von  $55,3 \pm 5,6\%$  (Frauen:  $54,2 \pm 6,8\%$ , Männer:  $55,7 \pm 5,2\%$ ) gemessen werden. Die Kontrollgruppe wies dabei einen Mittelwert von  $53,2 \pm 7,5\%$  (Frauen:  $54,9 \pm 14\%$ , Männer:  $53 \pm 6,5\%$ ) auf. Statistisch konnte dabei kein Unterschied gezeigt werden. ( $p=0,155$ )

Bei der triplanen Methode wurde ein Durchschnittswert von  $54,1 \pm 6,3\%$  (Frauen:  $52,2 \pm 7,4\%$ , Männer:  $54,7 \pm 5,9\%$ ) für die Empagliflozingruppe berechnet. Die

Placebogruppe wies eine durchschnittliche linksventrikuläre EF von  $52,5 \pm 7,3\%$  (Frauen:  $54,2 \pm 11,4\%$ , Männer:  $52,3 \pm 6,8\%$ ) auf. Die Gruppen zeigten dabei keinen signifikanten Unterschied. ( $p=0,192$ )

Das LVEF zeigte eine signifikant negativ starke Korrelation bei allen Visiten und beiden Messverfahren zu den Parametern ESV und GLS. Zusätzlich wurde bei der vierten Visite ein negativ starker Zusammenhang zwischen LVEF und EDV beobachtet. ( $p<0,001$ ) (**Tabelle 3 – 8** im Anhang)

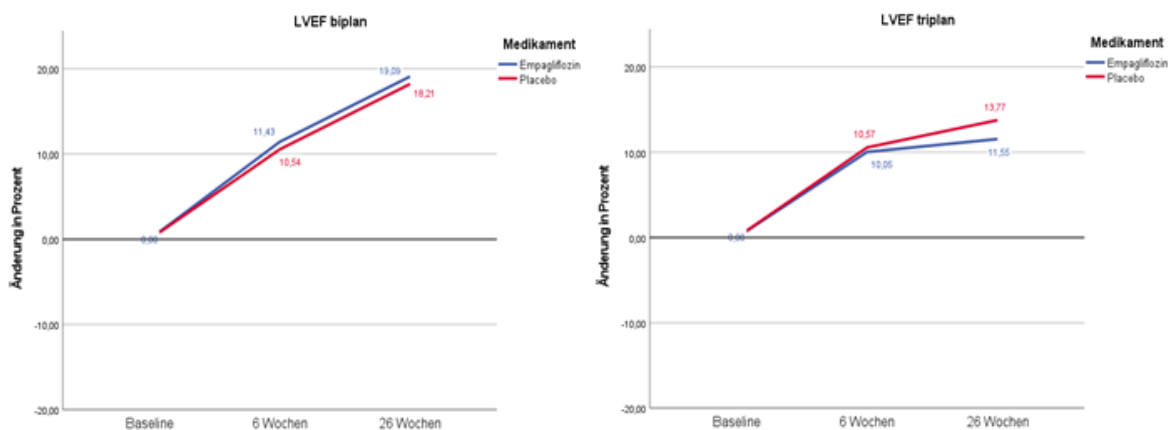


Abbildung 9: prozentuelle Änderung LVEF

### 3.6 Globaler Longitudinaler Strain

Der durchschnittliche GLS wurde in der Baseline mit dem biplanen Verfahren in der Empagliflozingruppe von  $-16,6 \pm 3,5\%$  (Frauen:  $-15,5 \pm 4,2\%$ , Männer:  $-17 \pm 3,3\%$ ) berechnet. Die Kontrollgruppe zeigte dabei einen Mittelwert von  $-16,0 \pm 3,8\%$  (Frauen:  $-17,7 \pm 3,9\%$ , Männer:  $-15,7 \pm 3,8$ ). Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen den Gruppen nicht detektiert werden. ( $p=0,437$ )

Triplan konnte in der Empagliflozingruppe ein GLS von  $-15,8 \pm 4,4\%$  (Frauen:  $-14,2 \pm 4,7\%$ , Männer:  $-16,3 \pm 4,3\%$ ) ermittelt werden. Die Placebogruppe wies dabei  $-15,4 \pm 4,7\%$  (Frauen:  $-16,8 \pm 5,2\%$ , Männer:  $-15,2 \pm 4,7\%$ ) als Durchschnitt auf. Auch hier konnte keine Signifikanz erreicht werden. ( $p=0,687$ )

Bei der zweiten Visite wurde ein mittlerer GLS von  $-19,2 \pm 3,6\%$  (Frauen:  $-17,8 \pm 4,1\%$ , Männer:  $-19,7 \pm 3,4\%$ ) in der Empagliflozingruppe bei biplaner

Analysemethode ermittelt. Die Kontrollgruppe zeigte einen Durchschnitt von  $-18,5 \pm 3,3\%$  (Frauen:  $-19,8 \pm 3,8\%$ , Männer:  $-18,3 \pm 3,3\%$ ). Ein signifikanter Unterschied konnte dabei nicht erreicht werden. ( $p=0,320$ )

Triplan konnte ein Mittelwert von  $-18,4 \pm 4,4\%$  (Frauen:  $-16,6 \pm 4,6\%$ , Männer:  $-19 \pm 4,3\%$ ) berechnet werden. Die Kontrollgruppe wies für den GLS einen Durchschnittswert von  $-17,7 \pm 3,7\%$  (Frauen:  $-19 \pm 4,5\%$ , Männer:  $-17,6 \pm 3,6\%$ ) auf. Die beiden Gruppen unterschieden sich statistisch nicht. ( $p=0,475$ )

26 Wochen nach dem Studienbeginn zeigte sich in der Empagliflozingrouppe bei biplaner Analyse ein durchschnittlicher GLS von  $-20,4 \pm 3,6\%$  (Frauen:  $-19,2 \pm 4,6\%$ , Männer:  $-20,8 \pm 3,3\%$ ). In der Placebogruppe wurde ein Durchschnittswert von  $-19,7 \pm 3,3\%$  (Frauen:  $-20,4 \pm 4,3\%$ , Männer:  $-19,6 \pm 3,2\%$ ) berechnet. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. ( $p=0,347$ )

In der Empagliflozingrouppe bei der Analyse über das Subprogramm 2D-CPA zeigte sich ein GLS von  $-18,8 \pm 4,2\%$  (Frauen:  $-17,7 \pm 5,6\%$ , Männer:  $-19,2 \pm 3,7\%$ ). Die Kontrollgruppe errechnete für den GLS einen Durchschnittswert von  $-18,7 \pm 3,5\%$  (Frauen:  $-19,9 \pm 4,9\%$ , Männer:  $-18,5 \pm 3,3\%$ ). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. ( $p=0,517$ )

Der GLS korrelierte sowohl bei der biplanen als auch triplanen Analyse bei allen drei Messpunkten positiv stark mit dem ESV und negativ stark mit dem LVEF. ( $p<0,001$ ) (**Tabelle 3 – 8** im Anhang)

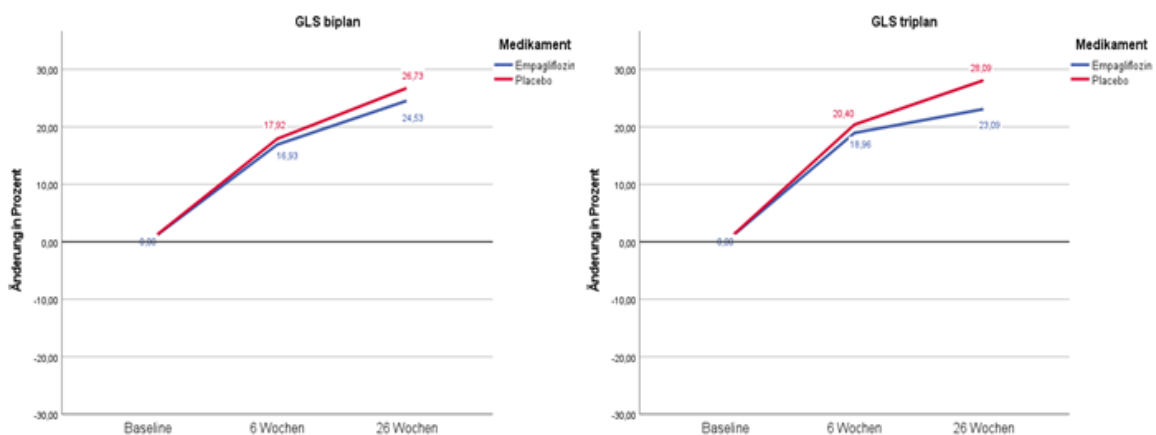


Abbildung 10: prozentuelle Änderung GLS

		<b>Biplan</b>								
		<b>Baseline</b>			<b>6 Wochen</b>			<b>26 Wochen</b>		
		Empagliflozin	Placebo	p	Empagliflozin	Placebo	p	Empagliflozin	Placebo	p
<b>EDV</b> <b>[ml]</b>		125,8±27,0	137,4±36,4	0,116	138,5±28,1	146,3±37,4	0,474	140,9±23,6	152,3±40,6	0,368
	♀	109,6±28,6	86,6±23,3	0,151	126,2±27,7	111,4±20,2	0,319	126,6±25,8	123,3±24,3	0,789
	♂	131,1±24,7	143,9±32,6	0,090	142,7±27,5	150,7±36,9	0,442	145,7±21,2	156±41	0,481
<b>ESV</b> <b>[ml]</b>		67,4±19,6	76,3±27,9	0,081	67,4±20,0	74,6±27,9	0,182	63,6±16,2	73,0±29,1	0,187
	♀	61,7±22,1	45,2±15,8	0,317	64,2±22,9	53,5±17,4	0,383	59,4±20,5	57,8±24,8	0,899
	♂	69,3±18,8	80,3±26,6	0,049	68,4±19,3	77,3±28	0,146	65±14,7	74,9±29,3	0,213
<b>LVEF</b> <b>[ml]</b>		46,9±5,8	45,6±7,5	0,242	52,0±5,9	49,9±6,9	0,136	55,3±5,6	53,2±7,5	0,155
	♀	44,4±6,7	49,1±8	0,263	50,1±6,9	52,7±8,4	0,641	54,2±6,8	54,9±14	0,899
	♂	47,7±5,4	45,1±7,4	0,135	52,6±5,5	49,6±6,7	0,075	55,7±5,2	53±6,5	0,07
<b>GLS</b> <b>[%]</b>		-16,6±3,5	-16,0±3,8	0,437	-19,2±3,6	-18,5±3,3	0,320	-20,4±3,6	-19,7±3,3	0,347
	♀	-15,5±4,2	-17,7±3,9	0,353	-17,8±4,1	-19,8±3,8	0,386	-19,2±4,6	-20,4±4,3	0,621
	♂	-17±3,3	-15,7±3,8	0,175	-19,7±3,4	-18,3±3,3	0,091	-20,8±3,3	-19,6±3,2	0,128

**Tabelle 1: biplane Mittelwerte (EDV – enddiastolisches Volumen, ESV – endsystolisches Volumen, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GLS – globaler longitudinaler Strain)**

		<b>Triplan</b>								
		<b>Baseline</b>			<b>6 Wochen</b>			<b>26 Wochen</b>		
		Empagliflozin	Placebo	P	Empagliflozin	Placebo	P	Empagliflozin	Placebo	p
<b>EDV</b> <b>[ml]</b>		129,1±26,9	133,3±35,1	0,772	140±29,6	145,2±38,1	0,622	139,5±28,5	150,3±43,1	0,363
	♀	110,2±28,7	92,2±21,8	0,25	129,7±28,1	110,7±21	0,215	127,7±32	118,9±25,3	0,739
	♂	135,4±23,6	138,6±33,1	0,964	143,4±29,7	149,6±37,6	0,553	143,4±26,7	154,4±43,5	0,372
<b>ESV</b> <b>[ml]</b>		66,6±19,6	72,2±27,3	0,343	66±20,6	72,5±28,5	0,227	65,2±20,3	73,3±32,1	0,195
	♀	61,6±21,8	48,2±14,2	0,242	65,9±24,1	53,4±18,7	0,337	63,3±25,5	56,3±21,7	0,463
	♂	68,3±18,9	75,3±27,1	0,292	66±19,8	75±28,8	0,165	65,8±18,8	75,4±32,7	0,161
<b>LVEF</b> <b>[%]</b>		48,9±6,6	46,8±8,1	0,209	53,5±7,1	51±6,8	0,104	54,1±6,3	52,5±7,3	0,192
	♀	45±6,9	49±5,1	0,436	50,1±8,9	52,8±8,6	0,587	52,2±7,4	54,2±11,4	0,683
	♂	50,2±6,1	46,5±8,4	0,054	54,7±6,2	50,8±6,6	0,027	54,7±5,9	52,3±6,8	0,138
<b>GLS</b> <b>[%]</b>		-15,8±4,4	-15,4±4,7	0,687	-18,4±4,4	-17,7±3,7	0,475	-18,8±4,2	-18,7±3,5	0,517
	♀	-14,2±4,7	-16,8±5,2	0,361	-16,6±4,6	-19±4,5	0,369	-17,7±5,6	-19,9±4,9	0,466
	♂	-16,3±4,3	-15,2±4,7	0,329	-19±4,3	-17,6±3,6	0,156	-19,2±3,7	-18,5±3,3	0,265

**Tabelle 2: triplane Mittelwerte (EDV – enddiastolisches Volumen, ESV – endsystolisches Volumen, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GLS – globaler longitudinaler Strain)**

## 4 Diskussion

Der AMI ist ein ernstzunehmender Notfall in der Medizin mit dem jede Ärztin und jeder Arzt in der Laufbahn ihrer/seiner Karriere konfrontiert werden kann. Das linksventrikuläre Remodeling sowie die systolische Dysfunktion nach einem AMI erhöhen das Risiko in weiterer Folge an einer HI und der damit verbundenen Einschränkung der Lebensqualität zu erkranken. (31) Durch die pharmakologische Wirkung der verschiedenen Substanzen kann aber die Herzleistung verbessert und der Umbauprozess verlangsamt werden.

In der heutigen Medizin ist die Sonographie in der kardialen Diagnostik die einfachste und kostengünstigste Bildgebung. Sie ist beliebig oft wiederholbar und hat keine negativen Auswirkungen auf die Patientinnen und Patienten, dennoch zeigen sich durch den routinemäßigen Einsatz in gewissen Situationen immer wieder die Limitationen des Ultraschalls. So können kleine linke Ventrikel bei gleichem Schlagvolumen oder Cardiac Output eine größere LVEF aufweisen als größere Ventrikel. Klappenvitien (Aortenklappenstenose oder Mitralklappeninsuffizienz) können durch ihre Pathophysiologie ebenfalls die EF verfälschen. Der GLS könnte ein weiterer Parameter sein, der die linksventrikuläre Funktion zusätzlich zur LVEF beschreibt.

### 4.1 Gruppenanalyse

Die Patientinnen und Patienten wiesen sowohl bei der biplanen als auch bei der triplanen Analyseverfahren insgesamt eine leicht reduzierte LVEF, ein mild bis moderat vergrößertes ESV sowie einen leicht reduzierten GLS auf und erhielten nach der Rekanalisierung eine adäquate Herzinsuffizienztherapie mit einer Kombination von ACE-Inhibitoren/ARB/ARNI, Betablockern und Statinen.

Unter Betrachtung aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kann in keiner Gruppe nach 6 Wochen oder 26 Wochen, unabhängig mit welcher Analyseverfahren die Echoloops ausgewertet wurden, ein signifikanter Unterschied

zwischen der Empagliflozingruppe und der Placebogruppe gezeigt werden. In der detaillierteren Aufschlüsselung nach dem Geschlecht (weiblich, männlich) zeigte sich zum Zeitpunkt der Baseline in einer biplan analysierten männlichen Subgruppe bei dem ESV ein signifikanter Unterschied. Da die verschiedenen Echoloops alle vor der Gabe des Studienpräparats aufgezeichnet wurden, lässt dies trotz der suboptimalen Wahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer auf eine ähnliche Verteilung der Studienpopulation hindeuten. Nach 6 Wochen zeigte sich in einer triplan analysierten männlichen Subgruppe bei der LVEF erneut ein signifikanter Unterschied. Sourij C et al. zeigte in einer Geschlechteranalyse der EMMY Studie in Bezug auf die Echoparameter (EDV, ESV, LVEF), dass es zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen Frauen und Männern kam, was den Ergebnissen der Diplomarbeit entspricht. Als Gründe dafür wird der relativ hohe Spiegel der CK von >800 U/L und ein hs TnT von über dem 10-fachen Wert der oberen Grenze bei bekannten geschlechterspezifischen Unterschieden der Biomarker genannt. (96)

Die gewonnenen Ergebnisse spiegeln nicht die gleichen Ergebnisse der EMMY-Studie (79) wider, die signifikante Unterschiede in Bezug auf das EDV, das ESV und die LVEF unabhängig vom Geschlecht ermittelt hat.

Große Fallzahlen schließen den statistischen Zufall besser aus als kleine Fallzahlen. Die Hauptstudie hat im Vergleich zur Diplomarbeit ca. das 6-fache an Patientinnen und Patienten eingeschlossen und in weiterer Folge auch analysiert. Zusätzlich können bei kleinen Stichproben kleine Veränderungen in den Parametern zu signifikanten Veränderungen in der Auswertung führen. Dies könnte ein weiterer Grund für die einmalige statistische Signifikanz unter Empagliflozin sein. Da aber in keiner weiteren Studiengruppe bzw. Subgruppe das Signifikanzniveau von 5% unterschritten wurde, liegt es nahe, dass es sich bei dieser einmaligen Signifikanz um einen Zufall handelt.

In der SUGAR-DM-HF-Studie (Empagliflozin bei DMT2 und HFrEF) wird wie in der EMMY-Studie eine Reduktion von EDV und ESV in der Empagliflozingruppe beschrieben, jedoch bleibt der GLS dabei unverändert. Unter der Annahme, dass die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in der Diplomarbeit die gleichen Verteilungen wie in der EMMY-Studie aufweisen (CAVE: Limitationen), zeigen sich bei dem Vergleich der Einschluss- und Ausschlusskriterien zwischen

EMMY-Studie bzw. Diplomarbeit und SUGAR-DM-HF-Studie einige Unterschiede, die sich auf die Echoparameter ausgewirkt haben könnten. Während die Probandinnen und Probanden bei Ersteren keine bestehende HI aufweisen mussten, wurde eine HFrEF unter bereits bestehender stabiler Dosierung mit ACE-Inhibitoren/ARB/ARNI oder Betablockern bei Letzteren als Einschlusskriterium vorausgesetzt. Bei der genauen Betrachtung der Medikation zeigten sich beachtliche Unterschiede (ACE/ARB: EMMY 96% und SUGAR-DM-HF 61%, ARNI 1,9% und 34,3%, Schleifendiuretika 11% und 57,1%, MRA 38% und 60%). Lediglich die Einnahme von Betablockern war in beiden Studien annähernd gleich (96% und 91%). Zusätzlich unterschieden sich diese Studien im Vorhandensein eines AMI oder akuten Koronarsyndroms. Im Bereich der eGFR gab es nur leichte Unterschiede (EMMY  $>45$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, SUGAR-DM-HF  $>30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). In beiden Studien wurde zwar jede andere Form außer DMT2 ausgeschlossen, jedoch musste DMT2 nicht zwingen für die EMMY Studie vorhanden sein. (94, 97)

#### **4.1.1 Enddiastolisches und endsystolisches Volumen**

Bei der Betrachtung der prozentuellen Änderung zur Baseline sowohl biplan als auch triplan zeigt sich ein positiver Trend. Das EDV nimmt über die Zeit zu, was auch den physiologischen Verlauf in der Kontrollgruppe entspricht. Zusätzlich sieht man, dass die Empagliflozin-Kurve zwischen der 6. Woche und dem Studienende in der 26. Woche eine geringere Steigung aufweist als die Kontrollkurve oder die Kurve in den ersten 6 Wochen. In der triplanen Analyse ist dieser Verlauf noch deutlicher zu sehen. (**Abbildung 7**)

Der graphische Verlauf der Änderung des ESV ist in den Diagrammen unterschiedlich. Biplan zeigt sich in den ersten 6 Wochen eine Vergrößerung des Volumens sowohl in der Verum- als auch in der Kontrollgruppe, mit folgender Reduktion des ESVs. Während unter Placebo die Zunahme größer ist, ist unter Empagliflozin die anschließende Abnahme größer. Im Vergleich zur triplanen Analyse bleibt das ESV unter Empagliflozin annähernd gleich groß, lediglich eine Änderung von -0,23% wird sichtbar. Unter Placebo zeigt sich zuerst eine steilere

und ab der zweiten Visite eine flachere Zunahme des ESV über einen Zeitraum von 26 Wochen. (**Abbildung 8**)

Der Grund dafür können unter anderem kleinere oder größere Abweichungen in der eingezeichneten Kontur in den verschiedenen Schnittebenen (A4C, A2C, A3C sowohl biplan als auch triplan) gewesen sein. Weitere denkbare Gründe für die Abweichungen insbesondere bei dem ESV kann die Einbeziehung des A3Cs zur Volumenberechnung, der nur in der triplanen Analyse benötigt wurde, sein. Da zu den verschiedenen Patientinnen und Patienten keine Befunde zu dem verschlossenen Gefäß erhoben worden sind, könnte auch hier eine unterschiedliche Lokalisation oder Größe der Infarktareale vorliegen.

#### **4.1.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion und globaler longitudinaler Strain**

Bei der prozentuellen Änderung der LVEF über die Zeit zeigte sich eine weitgehend konstante Zunahme in der biplanen Analyse. Dieser Trend ist sowohl für Empagliflozin als auch für Placebo gleich. In der triplanen Analyse zeigte sich bis zur zweiten Visite ein nahezu identischer Verlauf zwischen Verum und Placebo, jedoch stieg anschließend die Kontrollgruppe stärker an als die Empagliflozingrouppe. (**Abbildung 9**)

Ein Grund dafür könnte, wie bereits bei der Volumenberechnung von EDV und ESV genannt, die Miteinbeziehung des A3Cs sein. Ein weiterer Grund könnte die Berechnung der LVEF durch die Formel „ $LVEF = (EDV - ESV) / EDV$ “ sein. Ein steigendes EDV sowie ein abnehmendes ESV erhöhen die EF. Da das EDV in der triplanen Analyse nach 26 Wochen jedoch gleichbleibt und das ESV sich kaum ändert, könnte dies Auswirkungen auf den Verlauf der EF haben.

Bei dem GLS zeigte sich im Diagramm ein ähnliches Bild zwischen Empagliflozin und Placebo in der biplanen Analyse. Im Zeitraum von der Baseline bis zur zweiten Visite nahm der GLS fast identisch zu. Zwischen der 6. Woche und dem Studienende in der 26. Woche stieg die Kurve leicht abgeschwächt weiter an.

Triplan zeigte sich bis zur zweiten Visite ein ähnliches Bild, anschließend zeigte sich eine deutlichere Abflachung der Kurve unter Empagliflozin. (**Abbildung 10**)

Der Grund für den unterschiedlichen Verlauf zwischen biplan und triplan könnte das Einzeichnen der Konturen in den verschiedenen Analyseprogrammen sein. Da bei jeder Studienteilnehmerin und jedem Studienteilnehmer insgesamt pro Visite vier verschiedene Analysen (je zwei Messungen mit TomTec-Arena bzw. 2D-CPA) durchgeführt wurden, können kleine Veränderungen in der Kontur, größere Auswirkungen auf den GLS zur Folge haben.

## **4.2 Korrelation**

In den Korrelationsanalysen zeigte sich ein ESV, das mit allen anderen Parametern stark korreliert (**Tabelle 3 – 8** im Anhang). Bei Betrachtung der Physiologie des Herzens wird dies auch offensichtlich. Ein über der Norm großes ESV deutet in der Regel auf eine Schädigung (zB. durch eine Ischämie) der Herzzellen hin, was auch zeitgleich eine Dysfunktion der Muskelfasern und somit des Muskeltonus während der Enddiastole bedeutet und ein erhöhtes EDV zur Folge hat. Die starke Korrelation zwischen ESV und LVEF bzw. GLS lässt sich damit erklären, dass die beiden Werte eine prozentuelle Veränderung von Volumen (EF) und Länge (GLS) sind. Erst wenn sich die Kardiomyozyten während der Systole zusammenziehen, können die Verhältnisse ermittelt werden. In Anbetracht der Formel  $(EDV - ESV) / EDV$  bedeutet ein kleines ESV eine gute Pumpfunktion was in einer numerisch hohen LVEF resultiert, aus diesem Grund ist die Korrelation zwischen den Beiden negativ. Bei dem GLS handelt es sich um eine Verkürzung des Durchmessers der mit der Formel  $(Länge_{ED} - Länge_{ES}) / Länge_{ED}$  berechnet und als negativer Wert ausgegeben wird. Je größer (näher beim Nullpunkt) dieser ist, desto pathologischer ist der GLS. Ein kleines ESV bedeutet also folglich eine gute Herzmuskelkontraktion und damit einen kleinen (besseren) GLS. Aus diesem Grund ist die Korrelation zwischen ESV und GLS positiv. Das EDV korrelierte nur in V4 bei triplaner Analyse negativ stark mit dem LVEF, da ein vergrößertes EDV auch mit einer Zellschädigung einherging und eine schlechte Pumpfunktion zur Folge hat. Die

Pearson-Korrelation von  $-0,55$  war dabei nur knapp über dem Cut-off für eine starke Korrelation. Höchstwahrscheinlich liegt hier eine zufällige günstige Verteilung der Messwerte zu Grunde, die die Korrelation bei der Berechnung beeinflussen und als stark erscheinen lassen. (98)

Bei der Betrachtung der Zusammenhänge zwischen biplaner und triplaner Analyseverfahren bei den verschiedenen Echoparametern (EDV, ESV, LVEF, GLS) zeigten sich zum Zeitpunkt der verschiedenen Messpunkte (Baseline, V2, V4) jeweils starke positive Zusammenhänge. Die Korrelationskoeffizienten vergrößerten sich bei dem EDV, dem ESV und dem LVEF über die Zeit. Die berechneten Zusammenhänge bei dem GLS sanken nur leicht über den zeitlichen Verlauf, waren aber weiterhin im Bereich der starken Korrelation. (**Tabelle 9 – 11** im Anhang). Da bei beiden Programmen bei der Ermittlung des GLS alle drei Schnittebenen (A4C, A3C, A2C) verwendet wurden und der Korrelationskoeffizient zu den Visiten annähernd die höchste Korrelation aufwies, liegt es nahe, dass der A3C einen, wenn auch nur geringen Einfluss, auf die Berechnung von ESV, EDV und LVEF hat.

### **4.3 Stärken und Limitationen der Diplomarbeit**

In Anbetracht der geringen Fallzahl von nur 80 eingeschlossenen Personen ist es sehr schwierig für eine größere oder sogar weltweite Bevölkerung klare Ergebnisse liefern zu können. Die Studienpopulation wurde zwar nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, jedoch wurden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Visiten oder Echoloops mit schlechten Schallbedingungen im Vorfeld ausgeschlossen. Dennoch wurde ein akzeptables Verhältnis zwischen Empagliflozin und Placebo getroffen (45% bzw. 55%).

Leider sind zu den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer keine weiteren Informationen über Komorbiditäten, aktueller Dauermedikation, Vitalparameter, Gewicht oder laborchemische Verläufe in die Diplomarbeit eingeflossen. Diese Parameter können einen Einfluss auf die jeweiligen Echoparameter aufweisen und die Ergebnisse unterschiedlich beeinflusst haben.

Die Probandinnen und Probanden der Studie wurden initial im Herzkatheterlabor der Univ. Klinik Graz akutversorgt und in weiterer Folge an der diesigen kardiologischen Ambulanz betreut und statuiert. Externe Patientinnen und Patienten aus anderen teilnehmenden Zentren wurden für die Diplomarbeit nicht berücksichtigt.

Betrachtet man die Geschlechterverteilung der Studienpopulation, so fällt sehr schnell auf, dass diese sich aus überwiegend Männern (82,5%) zusammensetzt. Dies entspricht zwar der gleichen prozentuellen Verteilung wie bei der EMMY-Studie, jedoch lassen sich Schlussfolgerung für Frauen anhand der Diplomarbeit nur eingeschränkt formulieren. Zusätzlich werden die Symptome eines AMI bei Frauen häufig falsch gedeutet und folglich übersehen, was eine weitere Ursache für die geringere Frauenquote sein könnte.

Das korrekte Einzeichnen der Kontur zwischen Endokard und Blutvolumen in den verschiedenen Echoloops gestaltete sich durchaus anspruchsvoll, was auf teilweise suboptimale Schallbedingungen, der Schallqualität oder dem Zeitpunkt in der Lernkurve geschuldet war. Weiters zeigten bereits geringe Unterschiede in der Kontur größere Auswirkungen auf die Echoparameter insbesondere GLS.

#### **4.4 Konklusion**

Die SGLT2-Inhibitoren haben in verschiedenen Studien ihren positiven Effekt auf die Überlebensrate und die NT-proBNP - Werte bei der HI (75–78, 80) bzw. AMI (79, 81) bewiesen. Der genaue Mechanismus ist noch nicht eindeutig geklärt, jedoch zeigte sich in einer Metaanalyse der EMPA-REG-Outcome-Studie (99), dass die Veränderung des Blutvolumens ohne Aktivierung des RAAS eine offensichtliche Rolle spielt. Ein ähnlicher Effekt wird auch in der Studie Hallow et al. beschrieben. (100) Weiters wird in der Metaanalyse auch von den Veränderungen des Hämoglobins bzw. des Hämatokrit-Wertes gesprochen und dies als möglicher bzw. zusätzlicher Einflussfaktor vorgeschlagen. (99) Dieser Effekt konnte aber nicht sicher nachgewiesen werden.

Die EMMY-Studie war die erste Studie die Empagliflozin beim AMI unabhängig vom DMT2 Status verwendet und zusätzlich sonographische Messungen durchgeführt und ausgewertet hat.

Die Forschungsfrage, ob die Therapie mit 10 mg Empagliflozin bei AMI eine Auswirkung auf die gemessenen Echoparameter insbesondere den GLS hat, kann somit nicht eindeutig beantwortet werden. Es zeigt sich aber ein Trend zur Verbesserung der Parameter, jedoch ist dieser statistisch nicht signifikant. Zusätzlich scheint es einen kleinen Einfluss durch den A3C auf die Berechnung zu geben, trotzdem liefern TomTec-Arena und 2D-CPA annähernd vergleichbare Werte.

Um die Forschungsfragen sicher beantworten zu können, benötigt es weitere multizentrische randomisierte doppelverblindete Placebo kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen und Vergleiche mit Laborparametern, um die Wirksamkeit von SGLT2-Inhibitoren beim AMI und die Wirkung auf das Remodeling in der Sonographie insbesondere dem GLS zu erforschen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin 2021. Köln: Herold, Gerd; 2020.
2. Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, Rasoulpoor S, Khaleghi AA, Hezarkhani LA et al. The global prevalence of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2023; 23(1):206.
3. Lu L, Liu M, Sun R, Zheng Y, Zhang P. Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72(3):865–7.
4. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44(38):3720–826.
5. Chobanian AV. Pathophysiology of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1992; 70(17):3G-7G.
6. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111(25):3481–8.
7. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Kirk JD et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97(4):437–42.
8. Gray AJ, Roobottom C, Smith JE, Goodacre S, Oatey K, O'Brien R et al. Early computed tomography coronary angiography in patients with suspected acute coronary syndrome: Randomised controlled trial. *BMJ* 2021; 374:n2106.
9. Kulkarni AU, Brown R, Ayoubi M, Banka VS. Clinical use of posterior electrocardiographic leads: A prospective electrocardiographic analysis during coronary occlusion. *Am Heart J* 1996; 131(4):736–41.
10. Asatryan B, Vaisnora L, Manavifar N. Electrocardiographic Diagnosis of Life-Threatening STEMI Equivalents: When Every Minute Counts. *JACC Case Rep* 2019; 1(4):666–8.
11. Winter RJ de, Verouden NJW, Wellens HJJ, Wilde AAM. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008; 359(19):2071–3.

12. Miner B, Grigg WS, Hart EH. StatPearls: Wellens Syndrome. Treasure Island (FL); 2023.
13. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med* 1996; 334(8):481–7.
14. Maloy KR, Bhat R, Davis J, Reed K, Morrissey R. Sgarbossa Criteria are Highly Specific for Acute Myocardial Infarction with Pacemakers. *West J Emerg Med* 2010; 11(4):354–7.
15. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med* 2012; 60(6):766–76.
16. Schmitt C, Lehmann G, Schmieder S, Karch M, Neumann FJ, Schömig A. Diagnosis of acute myocardial infarction in angiographically documented occluded infarct vessel: Limitations of ST-segment elevation in standard and extended ECG leads. *Chest* 2001; 120(5):1540–6.
17. Yamaji H, Iwasaki K, Kusachi S, Murakami T, Hiramami R, Hamamoto H et al. Prediction of acute left main coronary artery obstruction by 12-lead electrocardiography. ST segment elevation in lead aVR with less ST segment elevation in lead V(1). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(5):1348–54.
18. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. *The Lancet* 1996; 348(9030):771–5.
19. Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(2):102–10.

20. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360(26):2705–18.
21. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(4):634–41.
22. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31(20):2501–55.
23. Stone GW, Witzensbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann F-J, Metzger DC et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): A prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382(9892):614–23.
24. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014; 35(4):209–15.
25. Aradi D, Komócsi A, Vorobcsuk A, Rideg O, Tokés-Füzesi M, Magyarlaki T et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010; 160(3):543–51.
26. Marino M, Rizzotti D, Leonardi S. Cangrelor: Review of the drug and the CHAMPION programme (including PHOENIX). *Curr Cardiol Rep* 2014; 16(6):493.
27. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J* 2019; 40(31):2632–53.
28. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11):1045–57.
29. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20):2001–15.

30. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36):3599–726.
31. Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, Bengel FM, Bauersachs J. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: Pathophysiology, imaging, and novel therapies. *Eur Heart J* 2022; 43(27):2549–61.
32. Frederix I, Dendale P, Schmid J-P. Who needs secondary prevention? *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(3\_suppl):8–13.
33. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28(5):460–95.
34. Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, van de Werf F et al. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2011; 39(1):78–83.
35. Liang JJ, Fender EA, Cha Y-M, Lennon RJ, Prasad A, Barsness GW. Long-Term Outcomes in Survivors of Early Ventricular Arrhythmias After Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2016; 117(5):709–13.
36. Mehta RH, Yu J, Piccini JP, Tcheng JE, Farkouh ME, Reiffel J et al. Prognostic significance of postprocedural sustained ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI Trial). *Am J Cardiol* 2012; 109(6):805–12.
37. Masuda M, Nakatani D, Hikoso S, Suna S, Usami M, Matsumoto S et al. Clinical Impact of Ventricular Tachycardia and/or Fibrillation During the Acute Phase of Acute Myocardial Infarction on In-Hospital and 5-Year Mortality Rates in the Percutaneous Coronary Intervention Era. *Circ J* 2016; 80(7):1539–47.
38. Podolecki T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, Jedrzejczyk-Patej E, Chodor P, Mazurek M et al. Prognostic Significance of Complex Ventricular Arrhythmias

- Complicating ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2018; 121(7):805–9.
39. Friedman BM, Dunn MI. Postinfarction ventricular aneurysms. *Clin Cardiol* 1995; 18(9):505–11.
40. Nadlacki B, Horton D, Hossain S, Hariharaputhiran S, Ngo L, Ali A et al. Long term survival after acute myocardial infarction in Australia and New Zealand, 2009-2015: A population cohort study. *Med J Aust* 2021; 214(11):519–25.
41. El-Menyar A, Zubaid M, AlMahmeed W, Sulaiman K, AlNabti A, Singh R et al. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: Insight from a multicenter registry. *Am J Emerg Med* 2012; 30(1):97–103.
42. Milwidsky A, Greidinger D, Frydman S, Hochstadt A, Ifrach-Kashtan N, Mizrachi M et al. Echocardiographic Killip Classification. *J Am Soc Echocardiogr* 2022; 35(3):287–94.
43. Go AS, Barron HV, Rundle AC, Ornato JP, Avins AL. Bundle-branch block and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *Ann Intern Med* 1998; 129(9):690–7.
44. Shlipak MG, Go AS, Frederick PD, Malmgren J, Barron HV, Canto JG. Treatment and outcomes of left bundle-branch block patients with myocardial infarction who present without chest pain. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3):706–12.
45. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* 2017; 3(1):7–11.
46. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113(6):646–59.
47. Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and Heart Failure. *Heart Fail Clin* 2019; 15(4):531–41.
48. Fan Y, Pui-Wai Lee A. Valvular Disease and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin* 2021; 17(3):387–95.
49. Hinton RB, Ware SM. Heart Failure in Pediatric Patients With Congenital Heart Disease. *Circ Res* 2017; 120(6):978–94.

50. LaCombe P, Jose A, Basit H, Lappin SL. StatPearls: Physiology, Starling Relationships. Treasure Island (FL); 2023.
51. Usman A, Gandhi J, Gupta G. StatPearls: Physiology, Bowditch Effect. Treasure Island (FL); 2023.
52. Manolis AA, Manolis TA, Manolis AS. Neurohumoral Activation in Heart Failure. *Int J Mol Sci* 2023; 24(20).
53. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2021; 227:107863.
54. Tomita Y, Kasai T, Kisaka T, Rossiter HB, Kihara Y, Wasserman K et al. Altered breathing syndrome in heart failure: Newer insights and treatment options. *Curr Heart Fail Rep* 2015; 12(2):158–65.
55. Clark AL, Cleland JGF. Causes and treatment of oedema in patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10(3):156–70.
56. La Franca E, Manno G, Ajello L, Di Gesaro G, Minà C, Visconti C et al. Physiopathology and Diagnosis of Congestive Heart Failure: Consolidated Certainties and New Perspectives. *Curr Probl Cardiol* 2021; 46(3):100691.
57. Hayes D, Anstead MI, Ho J, Phillips BA. Insomnia and chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2009; 14(3):171–82.
58. Du Bois P, Pablo Tortola C, Lodka D, Kny M, Schmidt F, Song K et al. Angiotensin II Induces Skeletal Muscle Atrophy by Activating TFE $\beta$ -Mediated MuRF1 Expression. *Circ Res* 2015; 117(5):424–36.
59. Aistrup GL, Balke CW, Wasserstrom JA. Arrhythmia triggers in heart failure: The smoking gun of Ca<sup>2+</sup> dysregulation. *Heart Rhythm* 2011; 8(11):1804–8.
60. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: Which features are any use? *QJM* 1997; 90(5):335–9.
61. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95(8):948–54.
62. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with

modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009; 13(32):1-207, iii.

63. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G et al. 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(12):1301–10.

64. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(1):1-39.e14.

65. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18):1450–6.

66. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100(23):2312–8.

67. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5):293–302.

68. Carson P, Tognoni G, Cohn JN. Effect of Valsartan on hospitalization: Results from Val-HeFT. *J Card Fail* 2003; 9(3):164–71.

69. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362(9386):772–6.

70. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11):993–1004.

71. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106(17):2194–9.
72. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *The Lancet* 1999; 353(9169):2001–7.
73. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10):709–17.
74. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1):11–21.
75. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* 2019; 139(11):1384–95.
76. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21):1995–2008.
77. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4):326–36.
78. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021; 144(16):1284–94.
79. Lewinski D von, Kolesnik E, Tripolt NJ, Pferschy PN, Benedikt M, Wallner M et al. Empagliflozin in acute Myocardial Infarction: The EMMY trial. *Eur Heart J* 2022.

80. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund P, Boer RA de et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8(1):56–65.
81. James S, Erlinge D, Storey RF, McGuire DK, Belder M de, Eriksson N et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evidence* 2023.
82. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744):875–85.
83. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: A meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82(2):149–58.
84. Bavendiek U, Großhennig A, Schwab J, Berliner D, Liu X, Maier L et al. Simple and safe digitoxin dosing in heart failure based on data from the DIGIT-HF trial. *Clin Res Cardiol* 2023; 112(8):1096–107.
85. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362(9386):777–81.
86. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(17):1609–20.
87. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: The ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006; 114(5):397–403.
88. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370(15):1383–92.
89. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival

between 1986 and 2003: A population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009; 119(4):515–23.

90. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2018; 6(8):678–85.

91. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014; 35(1):25–32.

92. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, Eynatten M von et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: An exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(8):610–21.

93. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117–28.

94. Tripolt NJ, Kolesnik E, Pferschy PN, Verheyen N, Ablasser K, Sailer S et al. Impact of EMPagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute MYocardial infarction-The EMMY trial. *Am Heart J* 2020; 221:39–47.

95. James S, Erlinge D, Storey RF, McGuire DK, Belder M de, Björkgren I et al. Rationale and design of the DAPA-MI trial: Dapagliflozin in patients without diabetes mellitus with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2023; 266:188–97.

96. Sourij C, Aziz F, Tripolt NJ, Siller-Matula J, Pferschy PN, Kolesnik E et al. Effects of empagliflozin in women and men with acute myocardial infarction: An analysis from the EMMY trial. *Hellenic J Cardiol* 2023.

97. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021; 143(6):516–25.

98. Oleynikov VE, Dushina EV, Golubeva AV, Barmenkova JA. Early Predictors of Heart Failure Progression in Patients After Myocardial Infarction. *Kardiologia* 2020; 60(11):1309.
99. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018; 41(2):356–63.
100. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(3):479–87.

## 6 Anhang

### 6.1 Korrelationstabellen

**Baseline biplan Korrelationen - Pearson UND Spearman**

		EDV	ESV	LVEF	GLS
EDV	Pearson-Korrelation	1	,936**	-,381**	,416**
	P (2-seitig)		<,001	<,001	<,001
	N	80	80	80	80
ESV	Pearson-Korrelation	,938**	1	-,650**	,566**
	P (2-seitig)	<,001		<,001	<,001
	N	80	80	80	80
LVEF	Pearson-Korrelation	-,521**	-,760**	1	-,653**
	P (2-seitig)	<,001	<,001		<,001
	N	80	80	80	80
GLS	Pearson-Korrelation	,466**	,603**	-,710**	1
	P (2-seitig)	<,001	<,001	<,001	
	N	80	80	80	80

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

**Tabelle 3: Korrelation Baseline biplan** (EDV – enddiastolisches Volumen, ESV – endsystolisches Volumen, LVEF – linksventrikuläre Ejektion Fraktion, GLS – globaler longitudinaler Strain)

### Baseline triplan Korrelationen - Pearson UND Spearman

		EDV	ESV	LVEF	GLS
EDV	Pearson-Korrelation	1	,874**	-,323**	,307**
	P (2-seitig)		<,001	,004	,006
	N	80	80	80	80
ESV	Pearson-Korrelation	,918**	1	-,715**	,580**
	P (2-seitig)	<,001		<,001	<,001
	N	80	80	80	80
LVEF	Pearson-Korrelation	-,412**	-,717**	1	-,702**
	P (2-seitig)	<,001	<,001		<,001
	N	80	80	80	80
GLS	Pearson-Korrelation	,346**	,549**	-,725**	1
	P (2-seitig)	,002	<,001	<,001	
	N	80	80	80	80

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

**Tabelle 4: Korrelation Baseline triplan** (EDV – enddiastolisches Volumen, ESV – endsystolisches Volumen, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GLS – globaler longitudinaler Strain)

### V2 biplan Korrelationen - Pearson UND Spearman

		EDV	ESV	LVEF	GLS
EDV	Pearson-Korrelation	1	,902**	-,377**	,356**
	P (2-seitig)		<,001	<,001	<,001
	N	80	80	80	80
ESV	Pearson-Korrelation	,933**	1	-,700**	,581**
	P (2-seitig)	<,001		<,001	<,001
	N	80	80	80	80
LVEF	Pearson-Korrelation	-,545**	-,789**	1	-,720**
	P (2-seitig)	<,001	<,001		<,001
	N	80	80	80	80
GLS	Pearson-Korrelation	,417**	,587**	-,740**	1
	P (2-seitig)	<,001	<,001	<,001	
	N	80	80	80	80

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

**Tabelle 5: Korrelation V2 biplan** (EDV – enddiastolisches Volumen, ESV – endsystolisches Volumen, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GLS – globaler longitudinaler Strain)

### V2 triplan Korrelationen - Pearson UND Spearman

		EDV	ESV	LVEF	GLS
EDV	Pearson-Korrelation	1	,878**	-,355**	,345**
	P (2-seitig)		<,001	<,001	,002
	N	80	80	80	80
ESV	Pearson-Korrelation	,929**	1	-,731**	,599**
	P (2-seitig)	<,001		<,001	<,001
	N	80	80	80	80
LVEF	Pearson-Korrelation	-,497**	-,755**	1	-,739**
	P (2-seitig)	<,001	<,001		<,001
	N	80	80	80	80
GLS	Pearson-Korrelation	,434**	,616**	-,788**	1
	P (2-seitig)	<,001	<,001	<,001	
	N	80	80	80	80

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

**Tabelle 6: Korrelation V2 triplan** (EDV – enddiastolisches Volumen, ESV – endsystolisches Volumen, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GLS – globaler longitudinaler Strain)

### V4 biplan Korrelationen - Pearson UND Spearman

		EDV	ESV	LVEF	GLS
EDV	Pearson-Korrelation	1	,894**	-,487**	,413**
	P (2-seitig)		<,001	<,001	<,001
	N	80	80	80	80
ESV	Pearson-Korrelation	,943**	1	-,801**	,651**
	P (2-seitig)	<,001		<,001	<,001
	N	80	80	80	80
LVEF	Pearson-Korrelation	-,564**	-,784**	1	-,783**
	P (2-seitig)	<,001	<,001		<,001
	N	80	80	80	80
GLS	Pearson-Korrelation	,467**	,639**	-,782**	1
	P (2-seitig)	<,001	<,001	<,001	
	N	80	80	80	80

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

**Tabelle 7: Korrelation V4 biplan** (EDV – enddiastolisches Volumen, ESV – endsystolisches Volumen, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GLS – globaler longitudinaler Strain)

### V4 triplan Korrelationen - Pearson UND Spearman

		EDV	ESV	LVEF	GLS
EDV	Pearson-Korrelation	1	,893**	-,550**	,434**
	P (2-seitig)		<,001	<,001	<,001
	N	80	80	80	80
ESV	Pearson-Korrelation	,950**	1	-,845**	,656**
	P (2-seitig)	<,001		<,001	<,001
	N	80	80	80	80
LVEF	Pearson-Korrelation	-,605**	-,794**	1	-,771**
	P (2-seitig)	<,001	<,001		<,001
	N	80	80	80	80
GLS	Pearson-Korrelation	,490**	,642**	-,816**	1
	P (2-seitig)	<,001	<,001	<,001	
	N	80	80	80	80

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

**Tabelle 8: Korrelation V4 triplan** (EDV – enddiastolisches Volumen, ESV – endsystolisches Volumen, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GLS – globaler longitudinaler Strain)

### Baseline biplan/triplan Korrelationen

		EDV biplan	ESV biplan	LVEF biplan	GLS biplan
EDV triplan	Spearman-Korrelation	,840**			
	P (2-seitig)	<,001			
	N	80			
ESV triplan	Spearman-Korrelation		,876**		
	P (2-seitig)		<,001		
	N		80		
LVEF triplan	Spearman-Korrelation			,830**	
	P (2-seitig)			<,001	
	N			80	
GLS triplan	Pearson-Korrelation				,924**
	P (2-seitig)				<,001
	N				80

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

**Tabelle 9: Korrelation Baseline biplan/triplan** (EDV – enddiastolisches Volumen, ESV – endsystolisches Volumen, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GLS – globaler longitudinaler Strain)

### V2 biplan/triplan Korrelationen

		EDV biplan	ESV biplan	LVEF biplan	GLS biplan
EDV triplan	Spearman-Korrelation	,894**			
	P (2-seitig)	<,001			
	N	80			
ESV triplan	Spearman-Korrelation		,868**		
	P (2-seitig)		<,001		
	N		80		
LVEF triplan	Spearman-Korrelation			,856**	
	P (2-seitig)			<,001	
	N			80	
GLS triplan	Pearson-Korrelation				,905**
	P (2-seitig)				<,001
	N				80

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

**Tabelle 10: Korrelation V2 biplan/triplan** (EDV – enddiastolisches Volumen, ESV – endsystolisches Volumen, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GLS – globaler longitudinaler Strain)

### V4 biplan/triplan Korrelationen

		EDV biplan	ESV biplan	LVEF biplan	GLS biplan
EDV triplan	Spearman-Korrelation	,906**			
	P (2-seitig)	<,001			
	N	80			
ESV triplan	Spearman-Korrelation		,921**		
	P (2-seitig)		<,001		
	N		80		
LVEF triplan	Spearman-Korrelation			,842**	
	P (2-seitig)			<,001	
	N			80	
GLS triplan	Spearman-Korrelation				,901**
	P (2-seitig)				<,001
	N				80

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

**Tabelle 11: Korrelation V4 biplan/triplan** (EDV – enddiastolisches Volumen, ESV – endsystolisches Volumen, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GLS – globaler longitudinaler Strain)