

Julia Sophie Miazgowski

Dr. med. dent.

## **Prognostische Bedeutung der rechtsventrikulären Auswurfreserve bei Patient\*innen mit systemischer Sklerose und Screening auf pulmonale Hypertonie**

Fach/Einrichtung: Humangenetik

Doktormutter: Prof. Dr. Christina Alessandra Eichstaedt

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, die prognostische Bedeutung der rechtsventrikulären Funktion und Reserve in Ruhe und unter Belastung bei Patient\*innen mit systemischer Sklerose zu untersuchen, die sich während einer klinischen Screeninguntersuchung auf pulmonale Hypertonie vorstellten. Zur Bewertung wurden zum einen bereits von anderen Patientengruppen bekannte prognostische Parameter aus der transthorakalen Echokardiographie und Rechtsherzkatheteruntersuchung hinzugezogen, zum anderen wurden bisher in diesem Zusammenhang noch nicht untersuchte Parameter evaluiert.

Insgesamt wurden Daten von 280 Patienten mit systemischer Sklerose erfasst, die sich routinemäßigen Untersuchungen zum Screening auf eine pulmonale Hypertonie in der Thoraxklinik Heidelberg vorstellten und eine Echokardiographie und eine Rechtsherzkatheteruntersuchung erhalten hatten. Nach Ausschluss von 55 Patienten wegen fehlender Belastungsdaten wurde die prognostische Relevanz von hämodynamischen Parametern mittels uni- und multivariabler Analysen analysiert. Die Patienten im Kollektiv waren zu 81,3 % weiblich, hatten ein Durchschnittsalter von  $58 \pm 13$  Jahren und wiesen zu 68 % die begrenzte kutane Form der systemischen Sklerose auf. Der Großteil (74 %) ließ sich den funktionellen Klassen II und III der Weltgesundheitsorganisation zuordnen. 24 Patient\*innen wiesen bereits beim Screening eine manifeste pulmonale Hypertonie gemäß der hämodynamischen Definition der PH-Leitlinien von 2015 auf. 23 Patient\*innen zeigten einen  $mPAP \geq 25$  mmHg und einen  $PVR > 2$  WU, 22 Patient\*innen wiesen einen  $mPAP \geq 21$  mmHg und würden daher bereits zu einer manifesten PH der PH-Leitlinien von 2022 zählen.

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse zeigten Patient\*innen mit den echokardiographischen Parametern TAPSE (systolische Exkursion der trikuspidalen

Annulusebene) in Ruhe  $<18$  mm ( $p = 0,001$ ), einem Verhältnis von TAPSE/systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP)  $\leq 0,6$  ml/mmHg ( $p < 0,0001$ ) oder Patient\*innen mit einer eingeschränkten, qualitativ-gemessenen rechtsventrikulären Funktion in Ruhe ( $p < 0,0001$ ) ein schlechteres Überleben. Die in der Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessene rechtsventrikuläre Auswurfreserve (definiert als Anstieg des Herzindex unter Belastung)  $<2$  l/min ( $p < 0,0001$ ), die RV pulmonal vaskuläre Reserve ( $\Delta$  mittlerer Pulmonalarteriendruck/ $\Delta$ Herzzeitvolumen)  $\geq 3$  mmHg/l/min ( $p < 0,0001$ ), eine maximaler Herzindex  $<5,5$  l/min/m<sup>2</sup> ( $p = 0,001$ ) sowie eine pulmonal-arterielle Compliance  $<2$  ml/mmHg ( $p = 0,002$ ) waren ebenfalls signifikant mit einem schlechteren Überleben assoziiert.

In der multivariablen Analyse wurden das TAPSE/sPAP-Verhältnis und der zuvor bekannte, prognostisch relevante Parameter der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid  $\leq 65$  % als unabhängige, signifikante prognostische Faktoren identifiziert. Gemeinsam konnten sie mit einer Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 69 % prognostisch ungünstige Verläufe aufzeigen und die Entwicklung einer pulmonalen Gefäßerkrankung während der Nachbeobachtung vorhersagen. In der Sensitivitätsanalyse, in welcher Patient\*innen mit Krebs als Todesursache ausgeschlossen wurden, zeigten sich zudem die Form der systemischen Sklerose ( $p = 0,004$ ) und die rechtsventrikuläre kardiovaskuläre Reserve ( $p = 0,003$ ) als unabhängige prognostische Prädiktoren.

Wenn nur Patient\*innen in die multivariable Analyse ohne Zeichen einer pulmonalen Gefäßerkrankung eingeschlossen wurden (mittlerer pulmonal arterieller Druck  $< 21$  mmHg oder pulmonal vaskulärer Widerstand  $< 2$  Wood Units), stellte sich die rechtsventrikuläre Auswurfreserve als Anstieg des Herzindex unter Belastung  $< 2$  l/min/m<sup>2</sup> als alleiniger unabhängiger prognostischer Parameter fürs Überleben heraus ( $p = 0,028$ ).

Diese Studie zeigt, dass die Bewertung der rechtsventrikulären Funktion und (Auswurf) Reserve in Ruhe und unter Belastung entscheidende Informationen für Patient\*innen mit systemischer Sklerose liefern kann, die ein hohes Risiko für eine Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie oder einer pulmonal vaskulären Erkrankung haben.