

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

DISSERTATION

Prädiktive Wertigkeit der phasischen linksatrialen Strainanalyse
als neuer Parameter der diastolischen Dysfunktion

Predictive value of phasic left atrial strain analysis as a new
parameter of diastolic dysfunction

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Adrian Johannes Georg Erwin Alfons Wolf

Datum der Promotion: 30.06.2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden als Vortag veröffentlicht in: Brand A, Romero-Dorta E, Blaschke-Waluga D, Wolf A, Stangl K, Dreger H, Seeland U, Regitz-Zagrosek V, Knebel F, Stangl V. Phasic left atrial strain to predict diastolic dysfunction development in women: results from the prospective Berlin Female Risk Evaluation (BEFRI) followup trial. EuroEcho 2021 Congress. 2021.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit als Abstrakt veröffentlicht in: Brand A, Romero Dorta E, Blaschke-Waluga D, Wolf A, Stangl K, Seeland U, Regitz-Zagrosek V, Knebel F, Dreger H, Stangl V. Phasic left atrial strain to predict diastolic dysfunction development in women: results from the prospective Berlin Female Risk Evaluation (BEFRI) follow up trial. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. 2022;23(Supplement_1):jeab289.041.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung angenommen bei: Brand A, Romero Dorta E, Wolf A, Blaschke-Waluga D, Stangl K, Seeland U, Crayen C, Bischoff S, Mattig I, Dreger H, Stangl K, Regitz-Zagrosek V, Landmesser U, Knebel F, Stangl V. Phasic left atrial strain to predict worsening of diastolic dysfunction: results from the prospective Berlin Female Risk Evaluation (BEFRI) follow-up trial. Frontiers in Cardiovascular Medicine-Cardiovascular Imaging.

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	2
TABELLENVERZEICHNIS	7
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
ABSTRAKT	13
ABSTRACT	15
1 EINLEITUNG	17
1.1 Gegenwärtige Problematik bei der Diagnosestellung der diastolischen Dysfunktion	17
1.2 Herzinsuffizienz	18
1.2.1 Definition	18
1.2.2 Epidemiologie und Prognose	19
1.2.3 Leitliniengerechte Diagnose	19
1.2.4 Ausblick	20
1.3 Diastolische Dysfunktion	21
1.3.1 Epidemiologie, Ätiologie und Progredienz zur Herzinsuffizienz	21
1.3.2 Pathophysiologie und echokardiographisches Korrelat	23
1.3.3 Aktuelle leitliniengerechte Diagnostik	27
1.4 Deformationsbildgebung	29
1.4.1 Deformationsanalyse mittels Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE) ..	29
1.4.2 Linksatrialer Strain (LAS): Standardisierung und Normalwerte	31
1.4.3 Studienlage: linksatrialer Strain bei diastolischer Dysfunktion	35
1.5 Fragestellung	36

2	METHODEN	37
2.1	Studiendesign	37
2.2	Studienpopulation und Rekrutierung	37
2.2.1	Teilnehmerinnen der BEFRI-Studie.....	37
2.2.2	Teilnehmerinnen der echokardiographischen Ausgangsuntersuchung 2013/2014	40
2.2.3	Teilnehmerinnen der echokardiographischen Verlaufsuntersuchung 2019/2020	41
2.3	Untersuchungen	42
2.3.1	Erfassung von kardiovaskulärem Risiko und Symptomatik.....	42
2.3.2	Transthorakale Echokardiographie.....	43
2.3.2.1	Standardisierte Bildakquise und Evaluation	43
2.3.2.2	Echokardiographische Einteilung der diastolischen Funktion	50
2.3.3	Offline 2D-Speckle-Tracking-Echokardiographie-basierte Strainanalyse der phasischen linksatrialen Funktion	51
2.4	Auswertung und statistische Analyse	54
2.5	Ethische und rechtliche Grundlagen	55
3	ERGEBNISSE	56
3.1	Studienpopulation	56
3.1.1	Teilnehmeranzahl und Beobachtungszeitraum	56
3.1.2	Klinische und echokardiographische Charakteristika	56
3.2	Entwicklung der diastolischen Funktion	63
3.2.1	Gegenüberstellung klinischer und echokardiographischer Charakteristika zu Studienbeginn, gruppiert nach initialer diastolischer Funktion und Verlauf	63
3.3	Prädiktoren der diastolischen Dysfunktion	79
3.3.1	Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion und initial reduzierter echokardiographischer diastolischer Funktionsparameter	79

3.3.2	Receiver Operating Characteristic Kurvenanalyse des linksatrialen Strains zur Bestimmung der prädiktiven Eigenschaften bei diastolischer Funktionsverschlechterung	83
3.3.3	Multivariate logistische Regressionsanalyse selektierter Charakteristika zur Identifikation relevanter Einflüsse auf die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion.....	84
4	DISKUSSION	89
4.1	Werdegang der Beurteilung der diastolischen Dysfunktion	89
4.2	Linksatrialer Strain und die diastolische Dysfunktion.....	90
4.2.1	Diastolische Dysfunktion: Vergleich von Risikofaktoren, Prävalenz und Verlauf.....	90
4.2.2	Linksatrialer Strain: Entwicklung der linksatrialen Funktion mit zunehmender diastolischer Dysfunktion	95
4.2.3	Linksatrialer Strain und die klinisch-prognostische Relevanz der gegenwärtigen Einteilung der diastolischen Dysfunktion.....	97
4.3	Prädiktion einer diastolischen Dysfunktion.....	100
4.3.1	Linksatrialer Strain als Prädiktor einer diastolischen Dysfunktion	100
4.3.2	Linksatrialer Strain: Deskriptives Risiko einer diastolischen Funktionsverschlechterung im Vergleich zu den Standardparametern	101
4.3.3	Prädiktive Wertigkeit des linksatrialen Strains: Receiver Operating Characteristic Kurve und multivariate logistische Regressionsanalyse	106
5	LIMITATIONEN DIESER ARBEIT	110
6	SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK.....	112
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	113
8	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	123
8.1	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	125

9	LEBENS LAUF	127
10	PUBLIKATIONS LISTE	129
10.1	Veröffentlichungen im Rahmen dieser Dissertation	129
10.1.1	Aktuelle Publikationen	129
10.1.2	Abstrakt Präsentationen	129
10.2	Veröffentlichungen unabhängig von dieser Dissertation	129
11	DANKSAGUNG	130
12	BESCHEINIGUNG DER AKKREDITIERTEN STATISTIKERIN	131

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische und echokardiographische Charakteristika zu beiden Messzeitpunkten.....	57
Tabelle 2: Klinische und echokardiographische Charakteristika der Ausgangsuntersuchung unterteilt nach initialer diastolischer Funktion und Änderung im Verlauf	64
Tabelle 3: Testung auf Normalverteilung für den linksatrialen reservoir Strain	67
Tabelle 4: Testung auf Normalverteilung für den linksatrialen conduit Strain	71
Tabelle 5: Testung auf Normalverteilung für den linksatrialen contraction Strain	75
Tabelle 6: Kreuztabelle des linksatrialen reservoir Strains.....	79
Tabelle 7: Kreuztabelle des linksatrialen Volumenindex	81
Tabelle 8: Kreuztabelle der frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit.....	82
Tabelle 9: Multivariate logistische Regressionsanalyse – Erweitertes Modell zur Analyse des linksatrialen reservoir Strain	85
Tabelle 10: Multivariate logistische Regressionsanalyse – Erweitertes Modell zur Analyse des linksatrialen conduit Strain	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologische Merkmale der diastolischen Dysfunktion.....	27
Abbildung 2: Ausschnitt des Studienprotokolls – Beschreibung der Bildakquise	45
Abbildung 3: Bestimmung der frühdiastolischen Geschwindigkeit des Mitralanulus e' ...	47
Abbildung 4: Bestimmung der frühdiastolischen transmitralen Einflussgeschwindigkeit E	48
Abbildung 5: Bestimmung der maximalen trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit TR-Vmax	49
Abbildung 6: Bestimmung des linksatrialen Volumenindex LAVI	50
Abbildung 7: Bestimmung des linksatrialen phasischen Strains LAS.....	53
Abbildung 8: Linksatrialer reservoir Strain der 3 diastolischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung.....	61
Abbildung 9: Linksatrialer conduit Strain der 3 diastolischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung.....	62
Abbildung 10: Linksatrialer contraction Strain der 3 diastolischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung.....	63
Abbildung 11: QQ-Plot des linksatrialen reservoir Strains.....	68
Abbildung 12: Vergleich des initialen linksatrialen reservoir Strains zwischen Teilnehmerinnen ohne und mit diastolischer Funktionsverschlechterung bei initial unauffälliger diastolischer Funktion (DD0).....	69
Abbildung 13: Vergleich des initialen linksatrialen reservoir Strains zwischen	

Teilnehmerinnen ohne und mit diastolischer Funktionsverschlechterung bei initial reduzierter diastolischer Funktion (DD1)	70
Abbildung 14: QQ-Plot des linksatrialen conduit Strains	72
Abbildung 15: Vergleich des initialen linksatrialen conduit Strains zwischen Teilnehmerinnen ohne und mit diastolischer Funktionsverschlechterung bei initial unauffälliger diastolischer Funktion (DD0).....	73
Abbildung 16: Vergleich des initialen linksatrialen conduit Strains zwischen Teilnehmerinnen ohne und mit diastolischer Funktionsverschlechterung bei initial reduzierter diastolischer Funktion (DD1)	74
Abbildung 17: QQ-Plot des linksatrialen contraction Strains	76
Abbildung 18: Vergleich des initialen linksatrialen contraction Strains zwischen Teilnehmerinnen ohne und mit diastolischer Funktionsverschlechterung bei initial unauffälliger diastolischer Funktion (DD0).....	77
Abbildung 19: Vergleich des initialen linksatrialen contraction Strains zwischen Teilnehmerinnen ohne und mit diastolischer Funktionsverschlechterung bei initial reduzierter diastolischer Funktion (DD1).....	78
Abbildung 20: Vergleich der ROC-Kurven: linksatrialer reservoir Strain, linksatrialer conduit Strain sowie linksatrialer Volumenindex	83
Abbildung 21: Conditional Effect Plot: linksatriale reservoir Strain in Relation zu einer zukünftigen diastolischen Funktionsverschlechterung	88
Abbildung 22: Invasiv bestimmter linksventrikulärer Druckverlauf im Rahmen der Diastole	104

Abkürzungsverzeichnis

95 % KI	95 % Konfidenzintervall
A	spätdiastolische transmitrale Einflussgeschwindigkeit
A2C.....	apikaler Zweikammerblick
A3C.....	apikaler Dreikammerblick
A4C.....	apikaler Vierkammerblick
aHT	arterielle Hypertonie
AICc.....	korrigiertes Akaike-Informationskriterium
ALVDD.....	asymptomatische linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
ALVSD	asymptomatische linksventrikuläre systolische Dysfunktion
Ar	pulmonalvenöse Flussumkehrung bei atrialer Kontraktion
ASE	American Society of Echocardiography
AUC	Fläche unter der Receiver Operating Characteristic Kurve
BEFRI	Berliner Frauen Risikoevaluation
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CVRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
CW.....	Continuous-Wave
DD	diastolische Dysfunktion
DD0	unauffällige diastolische Funktion
DD0P0.....	initial unauffällige diastolische Funktion ohne Funktionsverschlechterung im Verlauf
DD0P1.....	initial unauffällige diastolische Funktion mit Funktionsverschlechterung im Verlauf
DD1	reduzierte diastolische Funktion
DD1P0.....	initial gering eingeschränkte diastolische Funktion ohne Funktionsverschlechterung im Verlauf
DD1P1.....	initial gering eingeschränkte diastolische Funktion mit Funktionsverschlechterung im Verlauf
DD2	diagnostizierte diastolische Dysfunktion
DF	diastolische Funktion
DM	Diabetes mellitus

DT	Dezelerationszeit
E	frühdiaastolische transmitrale Einflussgeschwindigkeit
e'	frühdiaastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
EACVI.....	European Association of Cardiovascular Imaging
EAE	European Association of Echocardiography
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GLSLV	globaler longitudinaler systolischer linksventrikulärer Strain
HbA1c.....	glykiertes Hämoglobin
HF	Herzinsuffizienz
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
IVR.....	isovolumetrische Relaxation
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	linksatrial
LAEF.....	linksatriale Ejektionsfraktion
LAExF.....	volumetrische linksatriale Reservoirfunktion
LAP.....	linksatrialer Druck
LAS	linksatrialer Strain
LAScd.....	linksatrialer conduit Strain
LASct	linksatrialer contraction Strain
LASr.....	linksatrialer reservoir Strain
LAVI.....	linksatrialer Volumenindex
LL.....	Leitlinie
LV	linksventrikulär
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVH.....	linksventrikuläre Hypertrophie
LVMI	linksventrikulärer Massenindex
MHz	Megahertz

MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
m/s	Meter pro Sekunde
NORRE.....	Normal Reference Ranges for Echocardiography
NTproBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA.....	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
P0	kein Progress
P1	Progress
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCWP.....	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PVI.....	Pulmonalvenenisolation
PW.....	Pulsed-Wave
RAP	rechtsatrialer Druck
ROC.....	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
RV-RA Δ	rechtsventrikuläre-rechtsatriale Druckdifferenz
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2
SD.....	Standardabweichung
SE	Standardfehler
sPAP	systolischer pulmonal-arterieller Druck
STE.....	Speckle-Tracking-Echokardiographie
TDI.....	Gewebedoppler-Echokardiographie
TR.....	Trikuspidalinsuffizienz
TR-Vmax	maximale trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit
TTE	transthorakale Echokardiographie
Vmax	Spitzengeschwindigkeit
WHR.....	Taille-Hüft-Verhältnis

Abstrakt

Hintergrund: Der aktuellen Leitlinie zur Evaluation der diastolischen Funktion (DF) gelang durch Fokussierung auf fortgeschrittene Fälle eine Steigerung der klinisch-prognostischen Relevanz. Problematisch ist die Zunahme unklarer Fälle. Die Analyse des linksatrialen Strains (LAS) stellt nachgewiesenermaßen ein sensitives Verfahren mit diagnostischen und prognostischen Vorteilen dar. Bei weiterhin fehlenden prognoserelevanten Therapieansätzen für die Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) scheint die Prädiktion einer zukünftigen Entwicklung oder Verschlechterung einer diastolischen Dysfunktion (DD) von zentraler Bedeutung. Die prädiktiven Eigenschaften eines reduzierten LAS für den Verlauf der DD wurden bisher nicht evaluiert.

Ziel und Methoden: Nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 6.8 Jahren wurden bei 249 der ehemals 449 Teilnehmerinnen der **Berliner Frauen Risikoevaluation (BEFRI)** Echo-Substudie erneut klinische und echokardiographische Daten erhoben. Ziel war die Beschreibung der DF und des Stellenwerts eines initial reduzierten LAS für die Entstehung oder Progression einer DD in einem prospektiven longitudinalen Studiendesign. Neben deskriptiven Kreuztabellen und Analysen von Mittelwertsunterschieden wurde diese Beziehung mittels Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurvenanalyse und multivariaten logistischen Regressionsmodellen untersucht und mit anderen Standardparametern der DD verglichen.

Ergebnisse: 40 Teilnehmerinnen entwickelten eine diastolische Funktionsverschlechterung (16,1 %). Von diesen zeigten initial 22,5 % einen vergrößerten linksatrialen Volumenindex (LAVI), 57,5 % eine reduzierte Mitralanulusgeschwindigkeit e' und 90,0 % einen reduzierten linksatrialen reservoir Strain (LASr). Der linksatriale conduit Strain (LAScd) zeigte sich in der Ausgangsuntersuchung bei Frauen mit initial unauffälliger DF, die im Verlauf eine DD entwickelten, signifikant ($p < 0,0001$) reduziert ($-13,2 \% \pm 5,1$) im Vergleich zu jenen mit anhaltend unauffälliger DF ($-25,4 \% \pm 9,1$). Auch der LASr unterschied sich signifikant ($28,0 \% \pm 7,0$ vs. $41,9 \% \pm 8,5$; $p < 0,0001$). LASr bot mit einer Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) von 0,88 (95 % KI: 0,82–0,94) und LAScd mit 0,84 (95 % KI: 0,79–0,89) eine höhere diagnostische

Wertigkeit, um zwischen stabiler DF und zukünftiger Verschlechterung zu differenzieren als LAVI (AUC 0,63; 95 % KI: 0,54–0,73) und die übrigen DD Parameter. Für LASr betrug der optimale Cut-off < 34 % (Sensitivität 90 %; Spezifität 78 %), für LAScd > –17,5 % (Sensitivität 83 %; Spezifität 73 %). In der multivariaten logistischen Regression zeigten einzig LASr und LAScd eine signifikante Assoziation mit einer zukünftigen diastolischen Funktionsverschlechterung.

Schlussfolgerung: Neben einer bereits beschriebenen frühen Diagnosestellung der DD und einer deutlichen Reduktion unklarer Fälle ermöglicht die Analyse des LAS die Vorhersage einer zukünftigen Verschlechterung der DF.

Abstract

Background: Recent recommendations for the evaluation of diastolic function (DF) achieved an improvement in clinical and prognostic relevance by focusing on advanced cases. Problematic seems an increase of indeterminate cases. Left atrial strain (LAS) analysis represents a sensitive method, reportedly offering better diagnostic and prognostic significance. While evidence-based prognostically relevant therapy is still lacking in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), identification of individuals who are at risk for future development or progression of diastolic dysfunction (DD) seems of particular importance. The predictive value of a reduced LAS for the future course of DF has not been yet evaluated.

Aim and Methods: After a mean follow-up period of 6,8 years 249 of previously 449 female participants of a former echocardiographic sub study (baseline exam) of the **Berlin Female Risk Evaluation (BEFRI)** study have been reevaluated by a comprehensive clinical and echocardiographic examination. The aims have been the description of DF and evaluation of the significance of an initially reduced LAS for subsequent development and progression of DD in a prospective longitudinal study design. In addition to contingency tables and analyses of differences of mean, this relation was additionally evaluated and compared to established echocardiographic DD parameters by receiver operating characteristic (ROC) curve analyses and multivariate logistic regression analyses.

Results: 40 participants developed a deterioration of DF (16,1%). Of those 22,5% showed initially an enlarged left atrial volume index (LAVI), 57,5% a reduced mitral annulus early diastolic velocity e' and 90,0% a reduced left atrial reservoir strain (LASr). The initial left atrial conduit strain (LAScd) was significantly ($p < 0,0001$) reduced ($-13,2\% \pm 5,1$) in women who showed normal DF at baseline but deteriorated over time compared to women whose DF remained normal ($-25,4\% \pm 9,1$). LASr differed markedly as well ($28,0\% \pm 7,0$ vs. $41,9\% \pm 8,5$; $p < 0,0001$). With an area under the ROC-curve (AUC) of 0,88 (95% CI: 0,82–0,94) and 0,84 (95% CI: 0,79–0,89), LASr and LAScd presented higher discriminatory power to differentiate between stable and future deterioration of DF than LAVI (AUC 0,63; 95% CI: 0,54–0,73) and all other established DD parameters. The optimal calculated cut-off for LASr was $< 34\%$ (sensitivity 90%; specificity 78%). For

LAScd it was $> -17,5\%$ (sensitivity 83%; specificity 73%) respectively. In multivariate logistic regression analyses only LASr and LAScd remained significant predictors for a deterioration of DF.

Conclusion: In addition to the previously described early diagnosis of DD and the marked reduction of indeterminate DD cases, LAS has the ability to predict a future deterioration of DF.

1 Einleitung

1.1 Gegenwärtige Problematik bei der Diagnosestellung der diastolischen Dysfunktion

Die linksventrikuläre (LV) diastolische Dysfunktion (DD) wird als Beeinträchtigung der myokardialen Relaxation und/oder Zunahme der Herzkammersteife definiert (1, 2). Daraus resultiert die Unfähigkeit des linken Ventrikels, sich mit normalen Füllungsdrücken während der Diastole mit dem notwendigen enddiastolischen Volumen zu füllen (3). Das American College of Cardiology und die American Heart Association unterteilen das klinische Syndrom der Herzinsuffizienz (HF) anhand von Entstehung und Fortschreiten in 4 Stadien (4). Die asymptomatischen Stadien A und B stellen per se noch keine HF dar, sondern vielmehr eine Kumulation von Risikofaktoren, die für die Entwicklung einer HF prädisponieren (4). So entspricht ein Patient mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie einem Stadium A, solange keine strukturelle Herzerkrankung nachweisbar ist. Gelingt der Nachweis, befindet sich der Patient nunmehr in Stadium B. Ein Übergang zu Stadium C erfolgt mit Auftreten der typischen Symptome einer HF (4). Stadium D ist schließlich durch eine therapierefraktäre Symptomatik gekennzeichnet (4). Die asymptomatische DD entspricht Stadium B und nimmt eine Schlüsselstellung in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ein (1). Jedoch ist kein einzelner echokardiographischer Parameter allein in der Lage, die DD ausreichend zu erfassen (5). Erst die Kombination verschiedener diastolischer Funktionsparameter ermöglicht die Diagnose und erlaubt die Graduierung nach Schweregrad (5). Im Jahr 2016 veröffentlichte die American Society of Echocardiography (ASE) und European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) eine neue Leitlinie (LL) zur Evaluation der LV-diastolischen Funktion, nachdem die LL aus dem Jahr 2009 aufgrund einer Vielzahl von zum Teil widersprüchlichen Parametern als zu komplex erachtet wurde (6). Im ersten Schritt wird hierbei die Diagnose einer DD bei Patient*innen mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) gestellt (6). Es erfolgt dann eine Klassifizierung in normale diastolische Funktion, diagnostizierte DD oder unklare diastolische Funktion (6). Ein Vergleich beider LL durch Almeida et al. bestätigte eine hohe Praktikabilität für die neuen Empfehlungen, jedoch zeigte sich ein deutlicher Abfall der Prävalenz der DD (7). Zudem nahm die Anzahl an unklaren Fällen, von welchen der Großteil zuvor noch als DD geführt wurde, signifikant zu (7). Die

Autor*innen schlussfolgerten, dass der neue DD-Diagnose-Algorithmus eine höhere Spezifität offenbar auf Kosten der Sensitivität aufweist (7). Viele der unklaren Fälle hatten wahrscheinlich eine gering ausgeprägte Form der DD, die nicht durch die neuen ASE/EACVI-Kriterien erkannt wurde (7). Sherif F. Nagueh, einer der Hauptautoren der aktuellen Empfehlungen, hebt in Bezug auf die abnehmende Prävalenz eine Studie besonders hervor, die eine niedrige Ereignisrate (HF, kardiovaskuläre Ereignisse) bei Patienten mit normaler diastolischer Funktion nach der Klassifizierung von 2016 zeigte, die vormals als DD Grad 1 geführt wurden und untermauert damit die erhöhte Rate an richtig negativen Diagnosen (8, 9). Edvardsen und Smiseth geben eine erhöhte Spezifität als Intention der neuen ASE/EACVI-Empfehlungen an und bestätigen die Schlussfolgerung von Almeida et al. dahingehend, dass mildere Formen der DD anhand der gegenwärtigen Empfehlungen schwieriger einzustufen sind und viele dieser Fälle nun als unklar klassifiziert werden (10). Bei der optimalen Kombination von diastolischen Funktionsparametern, zur besseren Differenzierung zwischen normaler und abnormaler diastolischer Funktion, sehen sie weiteren Spielraum für Verbesserung (10).

1.2 Herzinsuffizienz

1.2.1 Definition

Die European Society of Cardiology (ESC) definiert die HF gegenwärtig als klinisches Syndrom, charakterisiert durch typische Symptome (Dyspnoe, Orthopnoe, Müdigkeit, Belastungsintoleranz), gegebenenfalls begleitet durch typische Zeichen (erhöhter Jugularvenendruck, pulmonale Rasselgeräusche, Unterschenkelödeme) (11). Verursacht wird dies durch eine pathologische kardiale Struktur und/oder Funktion, welche zu einer reduzierten Auswurfleistung und/oder erhöhten intrakardialen Drücken in Ruhe oder unter Belastung führt (11). Die LVEF, definiert als prozentualer Anteil des LV-Schlagvolumens vom LV-enddiastolischen Volumen, dient hierbei der Einteilung in drei Entitäten: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) und HFpEF (11). Diese Einteilung ist aufgrund von unterschiedlicher Ätiologie und Therapieansprechen von entscheidender Bedeutung (11).

1.2.2 Epidemiologie und Prognose

Die ESC gibt in ihrer aktuellen LL die Gesamtprävalenz der HF in den Industrienationen mit 1–2 % der erwachsenen Bevölkerung an und beschreibt einen deutlichen Anstieg auf über 10 % bei über 70-Jährigen (11-13). Eine Substudie der Framingham Studie mit 12857 Proband*innen beschreibt innerhalb der letzten drei Jahrzehnte eine Zunahme der HFpEF von 41 % auf 56,17 %, während die HFrEF-Prävalenz von 44,1 % auf 31,06 % abnahm (14). Diese Tendenz wird mit der veränderten Prävalenz von Risikofaktoren für die jeweilige Entität begründet: niedrigere Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bei steigender Häufigkeit der arteriellen Hypertonie (aHT) (14). Der Rückgang der kardiovaskulären Mortalität um 30-40 % in den letzten 20 Jahren deutet auf eine gesteigerte Effektivität der verbesserten evidenzbasierten Therapieoptionen bei HFrEF hin (14). Zugleich ist das Statement der ESC-LL zu der HFpEF/HFmrEF Therapie eindeutig: *„No treatment has yet been shown, convincingly, to reduce morbidity or mortality in patients with HFpEF or HFmrEF.“* (11) In der EMPEROR-PRESERVED Studie konnte zwar die Hospitalisierungsrate bei HFpEF und HFmrEF durch die Gabe von Empagliflozin signifikant reduziert werden, prognoserelevante Therapieprinzipien bei HFrEF (ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker, Sacubitril/Valsartan, SGLT2-Inhibition, Betablocker oder Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten) konnten jedoch in keiner klinischen Studie eine Senkung der Mortalität bei der HFpEF bewirken (15-17). Durch die Annäherung besteht aktuell insgesamt eine ähnliche Sterblichkeit für HFpEF und HFrEF (14).

1.2.3 Leitliniengerechte Diagnose

Patient*innen mit einer reduzierten LVEF < 40 %, auch HFrEF genannt, weisen ein ausgeprägtes LV-Kontraktionsproblem auf (18). Für die Diagnose einer HFrEF genügt nach aktueller ESC-LL eine entsprechende Symptomatik, kombiniert mit dem echokardiographischen Nachweis einer LVEF < 40 % (11). Beim Krankheitsbild der HFpEF zeigt sich eine normale LVEF > 50 % (11). Jedoch bestehen eine myokardiale diastolische Funktionsstörung und ein Anstieg des LV-Füllungsdrucks (1, 18, 19). Die Diagnose einer HFpEF ist anspruchsvoller. So werden neben der typischen Symptomatik und dem echokardiographischen Nachweis einer normalen LVEF ≥ 50 %, erhöhte Werte

des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) > 35 pg/ml und/oder seines biologisch inaktiven Signalpeptids N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NTproBNP) >125 pg/ml gefordert, die als kardiale Marker Einzug in die Herzinsuffizienzdiagnostik gehalten haben (11, 20). Zusätzlich muss entweder eine relevante strukturelle Herzerkrankung durch Vergrößerung des linken Vorhofs, gemessen als linksatrialer Volumenindex (LAVI) > 34 ml/m² beziehungsweise als linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), gemessen als linksventrikulärer Massenindex (LVMI) ≥ 115 g/m² für Männer und ≥ 95 g/m² für Frauen, oder eine DD, definiert als E/e'-Quotient ≥ 13 oder gemittelte septale und laterale frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit e' < 9 cm/s, nachgewiesen werden (11). Bei fortbestehender Unsicherheit wird entweder ein physiologischer echokardiographischer Stresstest mit einem belastungsinduzierten Anstieg von E/e' ≥ 15 oder die invasive Bestimmung erhöhter LV-Füllungsdrücke, gemessen entweder als pulmonalkapillärer Wedge-Druck (PCWP) ≥ 15 mmHg in Ruhe bzw. ≥ 25 unter Belastung, oder ein linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) ≥ 16 mmHg unter Ruhebedingungen zur Bestätigung der Diagnose empfohlen (11, 21). Bis 2016 stellten Patient*innen mit einer HF und einer LVEF von 40–49 % einen Graubereich dar (11). Dieser wurde mit Einführung der neuen LL als HFmrEF definiert (11). Die HFmrEF weist am ehesten eine primär milde systolische Funktionsstörung mit Merkmalen der DD auf (11). Die Diagnosekriterien entsprechen weitestgehend denen der HFpEF, wobei echokardiographisch eine LVEF von 40–49 % gefordert wird (11).

1.2.4 Ausblick

Infolge des demographischen Wandels mit zunehmender Alterung der Bevölkerung ist von einem weiteren Anstieg der HFpEF-Inzidenz auszugehen (12, 14). Bei weiterhin fehlenden therapeutischen Optionen, jedoch ähnlicher Mortalität hospitalisierter HFpEF- und HFmrEF-Patient*innen, gilt unter anderem die Prävention dieses symptomatischen Stadiums der HF als logische Konsequenz und Priorität in der kardiovaskulären Medizin (2, 14, 16).

1.3 Diastolische Dysfunktion

1.3.1 Epidemiologie, Ätiologie und Progredienz zur Herzinsuffizienz

In ihrer Querschnittstudie (2042 Teilnehmer*innen mit einem Lebensalter ≥ 45 Jahre) gaben Redfield et al. die Prävalenz der DD in ihrer Kohorte mit 20,8 % für die leichte, 6,6 % für die moderate und 0,7 % für die schwere Form an (22). Die Prävalenz stieg mit zunehmendem Lebensalter und war bei Patient*innen mit Diabetes mellitus (DM), arteriellem Hypertonus (aHT), kardiovaskulären Erkrankungen sowie eingeschränkter systolischer LV-Funktion erhöht (22). Das Geschlecht hatte keinen Einfluss (22). In einer weiteren Querschnittstudie (1275 Teilnehmer*innen, 60–86 Jahre) von Abhayaratna et al. wurden mit 23,5 % einer milden DD und 5,6 % einer moderat bis schweren DD ähnliche Beobachtungen gemacht (23). Zusätzlich wurde Adipositas als klinischer Prädiktor einer DD identifiziert (23). Eine moderat bis schwere DD war mit einem vergrößerten LAVI und erhöhten Konzentrationen des biochemischen Markers NTproBNP assoziiert, was auf zunehmende myokardiale Füllungsdrücke hindeutet (23). Zudem war mit zunehmender Schwere der DD ein progredientes LV-Remodeling mit steigendem LVMI und eine abnehmende longitudinale systolische LV-Funktion, gemessen als reduzierte systolische Mitralanulusgeschwindigkeit s' , bei konstanter LVEF zu beobachten (23). Lam et al. bezifferten die Prävalenz der DD mit 36 % (1038 Teilnehmer*innen mit einem Durchschnittsalter von 76 Jahren) (24). Auf die Änderung der Prävalenz mit Einführung der gegenwärtigen Empfehlungen der ASE/EACVI wurde bereits anfangs in Kürze eingegangen. Eine weitere Vertiefung findet im Rahmen der Diskussion mit Gegenüberstellung unserer Ergebnisse statt.

Die DD kann sich verschlechtern und zu einer symptomatischen HFpEF voranschreiten (2). So nahm der Anteil bestätigter Herzinsuffizienzfälle mit steigender Einschränkung der diastolischen Funktion bei den Beobachtungen von Redfield et al. kontinuierlich zu (22). Gleichzeitig wies in der Studie von Abhayaratna et al. die Mehrheit mit moderater bis schwerer DD keine HF auf (23). Abhayaratna et al. identifizierten eine reduzierte LVEF, erhöhte serologische NTproBNP-Spiegel sowie einen vergrößerten enddiastolischen LV-Diameter und einen erhöhten LAVI als Marker für die Progression einer präklinischen DD zur manifesten HF (23). Bei 2042 Teilnehmer*innen (≥ 45 Jahre) der Olmsted County Heart Function Studie untersuchten Kane et al. die Veränderung der DD über einen

Zeitraum von vier Jahren (25). Während eines Follow-ups von 6,3 Jahren beobachteten sie das Risiko einer darauffolgenden HF (25). So zeigte sich bei normaler diastolischer Funktion eine HF-Inzidenz von 2,6 %, bei milder DD von 7,8 % und bei moderat bis schwerer DD von 12,2 % (25). Eine neu aufgetretene HF war mit dem Alter, aHT, DM, KHK und mit einer persistierenden oder sich verschlechternden DD assoziiert (25). Lam et al. konnten bei 248 Patient*innen in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 11 Jahren zeigen, dass das Risiko eine HF zu entwickeln durch eine vorangehende asymptomatische linksventrikuläre systolische Dysfunktion (ALVSD) um das Zweifache und durch eine asymptomatische linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (ALVDD) um 30 % erhöht wurde (24). Eine ALVSD war mit einer zukünftigen HFrEF und eine ALVDD mit der Entwicklung einer HFpEF assoziiert (24). Noch wichtiger war jedoch der Nachweis einer Assoziation zwischen Komorbiditäten wie einer Anämie und chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung und Progression zur klinisch overt HF (24). Nachdem man etablierte Risikofaktoren einer HF und die präklinische kardiale Dysfunktion berücksichtigte, ergaben sich für erhöhte Kreatininwerte im Serum, für einen reduzierten Tiffeneau-Index in der Lungenfunktionsprüfung sowie für niedrigere Hämoglobinkonzentrationen jeweils ein 30 % erhöhtes Risiko für das Auftreten einer HF (24). Während Niereninsuffizienz und Anämie mit einer höheren HFrEF-Inzidenz assoziiert waren, erhöhte die Obstruktion der Atemwege das Risiko einer HFpEF (24). Eine ähnliche Beobachtung publizierten Vogel et al. bei 388 Proband*innen (67 ± 12 Jahre) (26). Die Wahrscheinlichkeit, aus einer vorbestehenden DD eine manifeste HF zu entwickeln, wurde nach einem Jahr mit 2,2 %, nach zwei Jahren mit 5,7 % und nach drei Jahren kumuliert mit 11,6 % beziffert (26). Neben dem Alter und dem rechtsventrikulären systolischen Druck war eine Niereninsuffizienz unabhängig mit diesem Voranschreiten assoziiert (26). Das Verständnis der DD und deren Übergang in eine manifeste HF ist äußerst komplex und bis dato unzureichend geklärt (2, 27, 28). Die Komplexität der Progression entsteht durch die Tatsache, dass verschiedenste kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) wie ein aHT, voranschreitendes Lebensalter, DM, Adipositas, KHK und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) zur Entstehung von DD und HF beitragen (2, 24). Gleichzeitig beschleunigen neben den klassischen CVRF weitere Komorbiditäten insbesondere eine Limitation des Atemstroms und eine subklinische renale Beeinträchtigung den Progress zur HF (24, 26). Durch den Einfluss der extrakardialen Komorbiditäten wird das Syndrom der HF zu einer systemischen Erkrankung (24). Unterschiedlich ausgeprägte Schweregrade sowie verschiedene

Kombinationen dieser Determinanten könnten eine mögliche Erklärung dafür sein, dass nicht alle Patient*innen mit dem gleichen Schweregrad einer DD zur HF voranschreiten (2).

1.3.2 Pathophysiologie und echokardiographisches Korrelat

Der linke Ventrikel hat mit dem systolischen Auswurf und der diastolischen Füllung zwei alternierende Funktionen (29). Für eine optimale Leistung ist der Wechsel zwischen einer nachgiebigen Herzkammer in der Diastole und einem schnellen Druckanstieg in der Systole entscheidend (29). Die Diastole, als Zeitintervall zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenschluss definiert, wird in 4 Phasen unterteilt (30). Mit Schluss der Aortenklappe beginnt die erste Phase, isovolumetrische Relaxation (IVR) genannt (30). Hierbei fällt der intrakavitäre Druck durch den aktiven Prozess der myokardialen Relaxation rasch ab, gleichzeitig bleibt das LV-Volumen so lange konstant bis der LV-Druck den linksatrialen Druck (LAP) unterschreitet (30). Die frühdiastolische rasche Füllung beginnt mit Öffnung der Mitralklappe (30). Während diese zweite Phase nur etwa 30% der Diastolenzeit einnimmt, erzeugt sie bei Herzgesunden circa 70-80% der ventrikulären Füllung (30). Hauptmotor ist das positive atrio-ventrikuläre Druckgefälle, welches sich aus einem Überdruck auf atrialer Seite durch vorangegangenen kontinuierlichen pulmonalvenösen Fluss gegen die geschlossene Mitralklappe und einem Unterdruck durch aktive myokardiale Relaxation und LV-Rückstellkräfte auf ventrikulärer Seite zusammensetzt (31). Während die initiale frühdiastolische Füllung vor allem von der aktiven myokardialen Relaxation abhängt, bestimmen im weiteren Verlauf und vor allem spät-diastolisch passive Füllungseigenschaften die LV-Füllung (29). Diese Eigenschaften beschreibt man entweder als Steife (Druckänderungen bezogen auf Volumenänderungen: $\Delta P/\Delta V$) oder mit deren Kehrwert Compliance ($\Delta V/\Delta P$) (29). Sie werden durch Zunahme der Myokardsteife, zum Beispiel durch Vernarbungen, infiltrative Erkrankungen und Veränderungen der LV-Wandstärke sowohl durch das Myokard selbst als auch durch umgebende Strukturen, wie dem Herzbeutel und dem rechtsventrikulären Druck, bestimmt (29). Die Diastase schließt sich mit ihrer deutlich langsameren Füllung als dritte Phase an (30). Hier erfolgt durch den anhaltenden Pulmonalvenenfluss nur noch eine geringe weitere ventrikuläre Füllung (30). Ein tachykarder Herzrhythmus verkürzt die

Diastolenzeit, wobei die Reduktion dieser Phase am ausgeprägtesten ausfällt (30). Die spätdiastolische Füllung durch die Vorhofkontraktion stellt die vierte Phase dar (30). Während sie normalerweise nur zu 15–20 % an der ventrikulären Füllung beteiligt ist, nimmt der Anteil unter Sinustachykardien oder Relaxationsstörungen auf bis zu 40 % zu (30). Sie endet mit dem Mitralklappenschluss und dem Beginn der ventrikulären Systole (30).

Eine intakte diastolische Funktion beschreibt die Fähigkeit des linken Ventrikels, unter niedrigen Füllungsdrücken ein adäquates Füllungsvolumen zu generieren, das ausreicht, um im Rahmen der Systole das jeweils benötigte Schlagvolumen zu erzeugen (3, 32). Die DD ist pathophysiologisch das Ergebnis einer gestörten myokardialen Relaxation, eines Verlustes der Rückstellkräfte und/oder einer reduzierten diastolischen Compliance (6). Es resultiert ein kompensatorischer Anstieg des Füllungsdruckes, um weiterhin eine adäquate LV-Füllung für das benötigte Schlagvolumen sicherzustellen (31). Der Begriff Füllungsdruck kommt in der Literatur vielfältig zum Einsatz, da während der Diastole eine offene Kommunikation zwischen dem linken Ventrikel, dessen Vorhof sowie den dahinterliegenden Pulmonalgefäßen besteht, sodass der LVEDP grob dem LAP sowie dem PCWP entspricht (32). Als Goldstandard ist eine Messung der erhöhten Füllungsdrücke mittels Rechtsherzkatheter für den PCWP oder mittels Linksherzkatheter für den LVEDP möglich. Ein invasiv bestimmter PCWP >12 mmHg oder ein LVEDP >16 mmHg gelten als erhöht (29). Aufgrund der Invasivität der Methode mit potenziellen periprozeduralen Risiken ist zuvor ein Ausschöpfen anderer diagnostischer Modalitäten indiziert. Daher kommt neben der Bestimmung der kardialen Marker BNP und NTproBNP, deren Hauptstimulus die myokardiale Druckbelastung ist, in erster Linie der transthorakalen Echokardiographie (TTE) eine entscheidende Rolle zu (33). An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass strukturelle Veränderungen auch mittels kardialer Magnetresonanztomographie (MRT) evaluiert werden können, jedoch das TTE aufgrund seiner Kostengünstigkeit und universellen Verfügbarkeit Mittel der Wahl bleibt (34). Im Jahr 1982 veröffentlichten Kitabatake et al. mit seinem Artikel „Transmitral Blood Flow Reflecting Diastolic Behavior of the Left Ventricle in Health and Disease: A Study by Pulsed Doppler Technique : SYMPOSIUM ON HEART MECHANICS IN DIASTOLE“ (35) eine der ersten Untersuchungen der diastolischen LV-Funktion durch Messung des transmitralen Einstromprofils mittels transthorakaler Pulsed-Wave (PW)-Doppler-Echokardiographie (31). Dabei zeigten sie, dass das normale Füllungsmuster mit großer dominanter E-Welle (E), die den frühen diastolischen Einstrom darstellt, und kleiner A-

Welle (A), die den späten diastolischen Einstrom durch die atriale Kontraktion widerspiegelt, bei aHT und bestimmten kardialen Erkrankungen umgekehrt war (31, 35). Mit diesen Daten demonstrierten Kitabatake et al. erstmals, dass das transmitrale Einflussprofil eines der Hauptkriterien zur Einschätzung der Füllungsdrücke und des Schweregrades der DD darstellt (6, 31). Bildgebende Verfahren sind nicht in der Lage, Füllungsdrücke direkt zu messen, sodass deren Bestimmung über Fluss- und myokardiale Gewebegeschwindigkeiten immer nur eine Abschätzung der diastolischen LV-Drücke darstellt (32). Bei der echokardiographischen Evaluation der DD sollte nach den pathophysiologischen Kennzeichen der DD gesucht werden (6). Keiner der echokardiographischen Parameter erlaubt eine direkte Messung aller Charakteristika und erst die Kombination ermöglicht eine fundierte Aussage (5, 32).

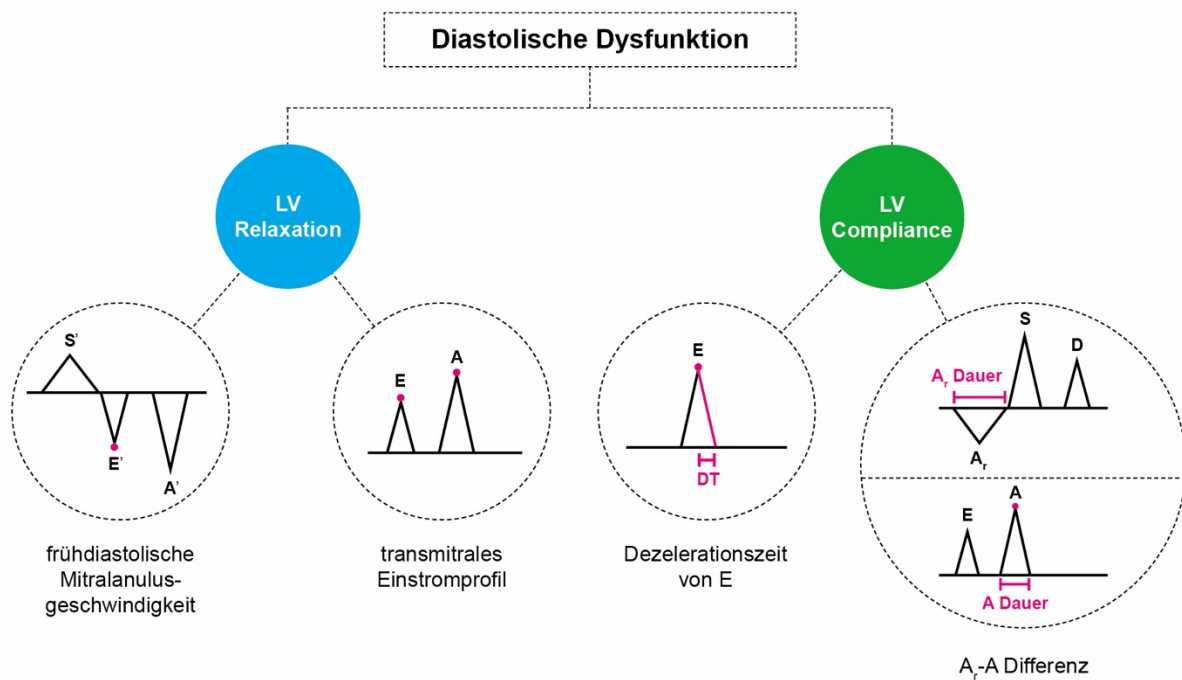
Relaxation und Rückstellkräfte werden gegenwärtig nichtinvasiv mittels Gewebedoppler-Echokardiographie (TDI) über die frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit (e') abgeschätzt (5). Ein e' septal < 7 cm/s oder ein e' lateral < 10 cm/s gelten als pathologisch erniedrigt (36). Durch den gleichzeitigen Ablauf von Relaxation und Rückstellkräften gibt es keine Möglichkeit, diese separat zu messen (31). Der invasive Goldstandard zur Abschätzung der LV-Relaxation, die Zeitkonstante Tau des isovolumetrischen LV-Druckabfalls, zeigt eine signifikante inverse Beziehung zu e' (37). Des Weiteren kann eine gestörte Relaxation im transmitralen Einstromprofil evaluiert werden. Es zeigt sich eine Umkehr des E/A-Quotienten ($E/A < 0,8$) mit verlängerter Dezelerationszeit von E (DT) (5, 32).

Ein grundlegendes Problem bei der echokardiographischen Evaluation der diastolischen Funktion und eine Ursache für die Notwendigkeit multipler Evaluationsparameter stellt die U-förmige Beziehung ebengenannter Parameter im Krankheitsverlauf dar (5). Mit voranschreitender DD erhöht sich kompensatorisch der LAP und führt erneut zur vermehrten frühdiastolischen raschen Füllung mit Normalisierung des E/A-Quotienten und der DT (32). Man bezeichnet dies als Pseudonormalisierung ($1 < E/A < 2$) des transmitralen Einstromprofils, da die relativen Druckverhältnisse wiederhergestellt sind (32). Im Unterschied zu E zeigt das deutliches reduziertes e' der anhaltend gestörten myokardialen Relaxation eine wesentlich geringere Abhängigkeit vom LAP und weist damit auf die Pseudonormalität hin (37).

Eine reduzierte diastolische LV-Compliance, beschreibt das verschobene Verhältnis zwischen einer Änderung der Kammerfüllung und der dazugehörigen Änderung des intrakavitären Drucks und somit die reduzierte Dehnbarkeit des LV-Cavums (38). Es

existieren keine nichtinvasive Methoden zur direkten Messung der Compliance, jedoch weisen bestimmte Parameter auf den raschen Druckanstieg bei geringer Zunahme der Füllung hin (32). Eine Verkürzung der DT < 150 Millisekunden (ms) ist vereinbar mit einer eingeschränkten LV-Compliance (Normwert DT 160-200 ms), insbesondere, wenn im transmitralen Einstromprofil ein restriktives Füllungsmuster mit einem E/A-Verhältnis von > 2 vorliegt (32). Auch junge Herzgesunde mit sehr hoher E-Welle können eine DT < 150 ms aufweisen, sodass die DT nicht als alleiniger Indikator einer gestörten Compliance verwendet werden sollte (31, 32). Durch die nicht-lineare Beziehung zwischen Druck und Volumen nimmt die ohnehin reduzierte Compliance mit steigender Volumenbelastung weiter ab (39). Durch die spätdiastolische Füllung (A-Welle) kommt es zu einem deutlichen weiteren Druckanstieg, sodass der antegrade mitrale Fluss (A-Welle) rasch abbricht und das Blut stattdessen in die weniger steifen Pulmonalvenen zurückgedrückt wird (Ar) (31). Im PW-Doppler Signal zeigt sich eine Ar-A Differenz von ≥ 30 ms (31, 37). Versagt im weiteren Krankheitsverlauf die Vorhoffunktion, lassen sich keine korrekten Rückschlüsse mehr ziehen (31). Die pathophysiologischen Bestandteile der DD sind in Abbildung 1 veranschaulicht.

Die pathophysiologische Konsequenz der DD ist die Erhöhung der LV-Füllungsdrücke (29). Bei gestörter myokardialer Relaxation wird die frühdiaastolische Füllung vor allem durch den LAP bestimmt (32). Daher kann mit der Kombination aus hoher E-Welle und niedrigem e' auf erhöhte LV-Füllungsdrücke geschlossen werden (32). Ein E/ e' -Quotient >14 ist signifikant mit erhöhten LV-Füllungsdrücken und somit mit einer DD assoziiert (6, 37). Bei einem Quotienten < 8 liegen normale geschätzte Füllungsdrücke vor (5). Werte dazwischen stellen eine Grauzone dar und können mithilfe der Mitral- und Pulmonalvenenflussprofile weiter interpretiert werden (5). Ein restriktives transmitrales Einstromprofil ist mit einem erhöhten LAP vereinbar, solange dieses Muster durch eine gestörte myokardiale Relaxation bedingt ist (6, 29). Auch die bereits bekannte Ar-A Differenz ≥ 30 ms lässt auf erhöhte Füllungsdrücke schließen (37). Eine weitere Möglichkeit ist die Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Druckes (sPAP) (34). Mittels Continuous-Wave (CW)-Doppler-Echokardiographie wird über der Trikuspidalklappe die maximale Geschwindigkeit (V_{max}) des Trikuspidalinsuffizienzjets (TR) abgeleitet (40). Dieser erlaubt mittels simplifizierter Bernoulli-Gleichung ($V_{max}^2 \times 4$) die Abschätzung des sPAP (40). Der biplan bestimmte maximale LAVI spiegelt die chronische Auswirkung eines erhöhten LAP wider (31). Ein LAVI von 34 ml/m² gilt dabei als oberer Normalwert (6).



Patophysiologische Bestandteile der diastolischen Dysfunktion und ihre Evaluation

E': frühdiastrische Mitralannulusgeschwindigkeit; A': spätdiastrische Mitralannulusgeschwindigkeit; LV: linksventrikulär; S': systolische Mitralannulusgeschwindigkeit; E und A: früh- und spätdiastrische transmitrale Einflussgeschwindigkeit; DT: Dezelerationszeit; A_r: Geschwindigkeit der pulmonalvenösen Flussumkehr während der atrialen Kontraktion; S: Geschwindigkeit des pulmonalvenösen Flusses während der Systole; D: Geschwindigkeit des pulmonalvenösen Flusses während der Diastole; A Dauer: Dauer des spätdiastrischen transmitralen Einflusses.

Abbildung 1: Pathophysiologische Merkmale der diastolischen Dysfunktion. Eigene graphische Darstellung in Anlehnung an Smiseth et al. (31) unter Beachtung des Copyrights.

1.3.3 Aktuelle leitliniengerechte Diagnostik

Begonnen wird mit der Erhebung von Anamnese, Herzfrequenz und -rhythmus, Blutdruck, der echokardiographischen Bestimmung des LV-Volumens und der Wandstärke, der LVEF, des LAVI und der Beurteilung von Mitralklappenpathologien (34). Die echokardiographischen diastolischen Funktionsparameter müssen immer im klinischen Kontext und anderen 2D- und Doppler-Messungen interpretiert werden, da kein einzelner diastolischer Funktionsparameter für sich genommen die Diagnosestellung einer DD ermöglicht (34).

Bei erhaltener LVEF wird in einem ersten Schritt anhand von 4 festgelegten Parametern zwischen normaler und abnormaler diastolischer Funktion unterschieden (6). In einem

zweiten Schritt werden dann bei Patient*innen mit abnormaler diastolischer Funktion Füllungsdrücke und Grad der DD bestimmt (6). Bei Patient*innen mit reduzierter LVEF wird direkt mit Schritt 2 begonnen, da die DD als gesichert gilt (6). Die 4 empfohlenen Parameter und ihre entsprechenden Cut-off Werte sind: die frühdiastolische Geschwindigkeit des Mitralanulus e' (septal < 7 cm/s oder lateral < 10 cm/s), ein gemittelter E/e' -Quotient > 14 , ein LAVI > 34 ml/m² und eine TR-Spitzengeschwindigkeit (TR-Vmax) $> 2,8$ m/s (6). Die diastolische LV-Funktion ist als normal anzusehen, wenn über die Hälfte der Parameter unauffällig sind (6). Zeigen sich mehr als zwei Kriterien erfüllt, liegt eine DD vor (6). Sind 2 Werte normal und die anderen 2 pathologisch, gilt die Untersuchung als uneindeutig im Hinblick auf eine manifeste DD (6). Vor der Beurteilung sollen Einschränkungen der genannten Parameter berücksichtigt werden (34). So kann eine erhöhte TR-Vmax auch im Rahmen einer präkapillären pulmonalen Hypertonie auftreten (34). Der Parameter e' weist eine starke Altersabhängigkeit auf (6). Im natürlichen Alterungsprozess führen eine verlangsamte LV-Relaxation sowie ein steiferer linker Ventrikel zu einer gewissen „physiologischen“ DD (6). So gleichen Veränderungen des E/A Quotienten sowie e' denen einer milden DD in jüngeren Jahren (6). Dementsprechend muss das Alter immer mit in die Beurteilung der DD eingeschlossen werden. (6)

Der zweite Schritt, die echokardiographische Abschätzung der LV-Füllungsdrücke und die Graduierung der DD, beginnt mit der Messung der transmitralen Einstromgeschwindigkeiten (6). Bei einem E/A Quotienten von $\leq 0,8$ zusammen mit einer maximalen Geschwindigkeit der frühdiastolischen Füllung E von ≤ 50 cm/s ist der durchschnittliche LAP normal (6). Korrespondierend ergibt sich Grad 1 einer DD (6). Bei einem E/A Quotient ≥ 2 ist der durchschnittliche LAP erhöht und Grad 3 der DD liegt vor (6). Bei einem E/A Quotienten von $\leq 0,8$, bei dem jedoch die maximale Geschwindigkeit von E bei > 50 cm/s liegt beziehungsweise bei einem E/A-Quotienten im Bereich $> 0,8$ und < 2 , müssen weitere Parameter für eine korrekte Aussage herangezogen werden (6). Empfohlen wurden hierfür ein gemittelter E/e' Quotient > 14 , ein LAVI > 34 ml/m² und eine TR-Vmax $> 2,8$ m/s (6). Liegen alle 3 Parameter vor und 2 der 3 oder alle 3 zeigen sich unauffällig, ist der LAP normal und Grad 1 einer DD liegt vor (6). Umgekehrt ist der LAP erhöht und Grad 2 der DD liegt vor, wenn 2 oder alle 3 Parameter pathologisch ausfallen (6).

Da sich eine DD initial vor allem unter Belastung bemerkbar macht, soll abschließend auf die Empfehlung eines diastolischen Stresstests eingegangen werden. Während bei

normalem e' in Ruhe keine weiterführende Testung indiziert ist, stellt eine erstgradige DD die ideale Indikation dar (6). In Ruhe werden E, e' sowie TR-Vmax aufgezeichnet (6). Dies wird entweder während oder 1-2 Minuten nach einer Belastung wiederholt (6). Der Test gilt als positiv und die DD als ursächlich für die Symptomatik, wenn alle 3 Messungen: $E/e' > 14$ (> 15 wenn nur septal bestimmtes e' verwendet), $TR-Vmax > 2,8$ m/s und septales $e' < 7$ cm/s pathologisch ausfallen (6) (34).

1.4 Deformationsbildung

1.4.1 Deformationsanalyse mittels Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE)

Die echokardiographische Analyse der systolischen LV-Funktion ist ein zentraler Bestandteil der Diagnostik, Therapie und Risikostratifizierung der HF (41). Gegenwärtig wird zur Untersuchung der globalen systolischen LV-Funktion das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) sowie das endsystolische Volumen (LVESV) durch 2D-Planimetrie mit Scheibchensummationsmethode nach Simpson ermittelt und die LVEF mit folgender Gleichung berechnet: $LVEF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV$ (41). Die LV-Kontraktion ist aufgrund der sich überkreuzenden Myokardfasern komplex und kann in 3 Komponenten unterteilt werden (42). So führt die longitudinale Kontraktion zur Verkürzung in der Längsachse, während die zirkumferentielle Kontraktion in der Kurzachse zur Abnahme der Kammerquerschnittsfläche führt und die radiale Kontraktion eine systolische Wanddickenzunahme in Richtung des Kammerzentrums bewirkt (42). Die durch die LVEF beschriebenen Volumenveränderungen spiegeln im größeren Ausmaß die radiale und zirkumferentielle Myokardverformung wider (43). Da sich eine myokardiale Dysfunktion jedoch meist initial in einer eingeschränkten longitudinalen Funktion manifestiert, kann die systolische LV-Funktion trotz normaler LVEF bereits signifikant eingeschränkt sein (43). Hierdurch werden die Grenzen der echokardiographischen Standardparameter aufgezeigt, eine subklinische myokardiale Dysfunktionen ausreichend zu erkennen (6, 43). Des Weiteren wurden lokale, durch Ischämie bedingte Einschränkungen der myokardialen Funktion lange Zeit nur visuell und somit subjektiv mittels sogenanntem „eyeballing“ als Wandbewegungsstörungen beschrieben (44). Eine korrekte Beurteilung war stark abhängig von der erreichten Bildqualität sowie der Erfahrung des Untersuchers (44). Der Wunsch nach einem

sensitiveren und gleichzeitig einfach anwendbaren Verfahren, das eine detaillierte objektive Beurteilung der regionalen und globalen Funktion des linken Ventrikels ermöglicht, führte zur Erforschung und Weiterentwicklung der semi-automatisierten Gewebedeformationsanalyse (44). Der dimensionslose Strain beschreibt die Deformation eines myokardialen Segments in Relation zur Ausgangslänge (45). Er wird in Prozent angegeben (45). Ein negatives Vorzeichen spiegelt dabei eine Kontraktion oder Verdünnung wider, während ein positives Vorzeichen für eine Dilatation oder Verdickung steht (45). Entsprechend der 3 Bestandteile der myokardialen Kontraktion kann man einen negativen longitudinalen, einen positiven radialen und einen negativen zirkumferentiellen Strain messen (45). Der longitudinale Strain ist aufgrund der niedrigen Interobserver- und Intraobserver-Variabilität am robustesten und wird klinisch vorrangig angewendet (45). Berechnet als Lagrangian Strain gibt er anhand untenstehender Gleichung die relative Längenveränderungen des Myokards zu einem zeitlich festgelegten Punkt $L(t)$, bezogen auf die Ausgangslänge $L(0)$, wieder (46).

$$\text{Strain \%} = (L_t - L_0)/L_0$$

Prinzipiell kann die Deformationsanalyse mit verschiedenen Untersuchungsverfahren erfolgen; so stehen aktuell die kardiale MRT, das TDI sowie die STE zur Verfügung (44, 45). Das kardiale MRT wurde rasch als Standard zur Deformationsanalyse gepriesen (44). Bekannte Limitationen des MRTs, wie die lange Dauer der Untersuchung auf engem Raum, die hohen Kosten und die fehlende universelle Verfügbarkeit führten zur Entwicklung echokardiographischer Methoden zur Deformationsanalyse. Die zunächst verfügbare echokardiographische TDI-Strainanalyse bietet den Vorteil einer hohen zeitlichen Auflösung, die Messergebnisse sind jedoch stark abhängig vom Einschallwinkel des Ultraschallstrahls (44, 45). Somit ist das Verfahren technisch herausfordernd und zeitintensiv und die Reproduzierbarkeit gering (44). Des Weiteren verhindert das sogenannte „Tethering“ die suffiziente Detektion von avitalen Segmenten, da diese durch die Zugkräfte der benachbarten vitalen Segmente mitbewegt werden (44). Im Gegensatz dazu ermöglicht die zweidimensionale (2D)-STE als Post-Processing-Verfahren eine einfache, computergestützte quantitative myokardiale Deformationsmessung anhand der gewöhnlichen 2D-echokardiographischen Graustufenbilder (44, 45). Neben der Winkelunabhängigkeit können avitale Segmente ohne intrinsische Längenveränderung erkannt werden (44). Die Reproduzierbarkeit ist

sehr hoch (44, 45). Zudem wurde die Wertigkeit von STE-basierten Messungen durch vergleichende MRT Messungen festgestellt (44). Bei der Speckle-Tracking-Technologie werden mehrere, als „Speckles“ bezeichnete, natürliche akustische Marker im Myokard, die durch die Streuung der Ultraschallstrahlen an myokardialen Strukturen entstehen und so jedem Myokardabschnitt ähnlich einem Fingerabdruck eine spezifische Struktur verleihen, über den gesamten Herzzyklus verfolgt (45, 47). Dabei bewegen sich die „Speckles“ relativ zu- beziehungsweise voneinander, sodass aus der räumlichen Verlagerung durch eine Software, nach zuvor genannter Gleichung, ein Strainwert pro Segment oder für den gesamten linken Ventrikel (global) errechnet wird (45, 47). Die Analyse des globalen longitudinalen linksventrikulären Strains (GLSLV) hat bereits seit längerem in den klinischen Alltag Einzug gehalten und sich beispielsweise als sensitiver Standardparameter zur Risikoevaluation einer Chemotherapie-assoziierten Kardiotoxizität etabliert (45, 48). Eine Abnahme des GLSLV um mehr als 15 % im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung stellt einen Marker einer frühen subklinischen LV-Dysfunktion dar und sagt eine darauffolgende Abnahme der LVEF akkurat vorher (45, 48). Bei der Abklärung der LVH stellt die LV-Strainanalyse besonders bei der kardialen Amyloidose einen spezifischen und somit wegweisenden Befund dar. Das sogenannte „apical sparing“-Muster beschreibt die durch die Amyloidablagerungen bedingte initial bedeutend stärkere Einschränkung der longitudinale Funktion der basalen Segmente im Vergleich zu den apikalen Abschnitten (45). Im „Bull’s eye view“, in dem die Software die segmental berechneten Strainwerte farbkodiert in einem 16-18 Segmentmodell zusammenfasst, wird dies als dunkelroter Apex mit hellrot- bis rosafarbenen mittleren und basalen Segmenten dargestellt (45). Regionale Wandbewegungsstörungen bei KHK sind durch die segmentale 2D-STE-basierte Strainanalyse auch für ungeübte Anwender schnell objektivierbar (44). Auch in der gegenwärtigen LL der EACVI/ASE zur Evaluation der DD fand der GLSLV Erwähnung (6). Ursprünglich wurde die STE für den linken Ventrikel entwickelt, jedoch ist eine Analyse des rechten Ventrikels und der Vorhöfe ebenso möglich und eröffnet neue diagnostische Möglichkeiten.

1.4.2 Linksatrialer Strain (LAS): Standardisierung und Normalwerte

Während der LAS bereits vor über 10 Jahren als TDI-basiertes Verfahren vielversprechende Ergebnisse lieferte, waren jedoch die technischen Anforderungen

auch für geübte Anwender herausfordernd (49). Mit der Entwicklung der STE wurde ein einfach anwendbares Verfahren geschaffen, das eine breite Anwendung ermöglicht. Hierdurch ging der atriale globale longitudinale Strain als neuer Parameter hervor, der das Potential hat, die diagnostischen und prognostischen Eigenschaften der Echokardiographie bei verschiedenen Pathologien weiter zu verbessern (50). Neben der DD und der HFpEF, die im nächsten Kapitel genauer beleuchtet werden, lieferten zahlreiche Studien Informationen über die diagnostischen und prognostischen Eigenschaften der 2D-STE-basierten Strainanalyse bei unterschiedlichen kardiovaskulären Erkrankungen. Eine LA-Vergrößerung gilt als hypertoniebedingter Organschaden. Mondillo et al. konnten bei Patient*innen mit aHT zeigen, dass 2D-STE-basierte LA-Strainwerte bereits reduziert waren, während die Vorhofgröße noch unauffällig war (51). Bei ischämischer Herzkrankheit sagt ein reduzierter linksatrialer reservoir Strain (LASr) ein erhöhtes Risiko für ein neu auftretendes Vorhofflimmern nach Koronararterienbypass-Operation voraus (52). Übereinstimmend konnten Cameli et al. zeigen, dass ein präoperativ eingeschränkter LASr bei Patient*innen mit operativem Aortenklappenersatz ein postoperativ auftretendes Vorhofflimmern von allen beobachteten klinischen und echokardiographischen Parametern am genauesten vorhersagte (53). Bei Patient*innen mit asymptomatischer schwerer Mitralklappeninsuffizienz sagte ein reduzierter LASr bei einer Studie von Yang et al. eine schlechtere Prognose vorher, sodass hierdurch ein früheres operatives Vorgehen abgeleitet werden kann (54). Obokata et al. beschreiben in ihrer Beobachtungsstudie bei Patient*innen mit Vorhofflimmern den zusätzlichen diagnostischen Nutzen eines reduzierten LASr für die Risikostratifikation für einen akuten kardioembolischen Schlaganfall mittels CHA2DS2-VASc-Score (55). So konnte ein globaler LASr $< 15,4\%$ Patient*innen mit akutem kardioembolischen Schlaganfall mit einer AUC von 0.83 ($p < 0,0001$) von den Kontrollen unterscheiden (55). In einer multivariaten Analyse war der LASr unabhängig mit einem akuten kardioembolischen Schlaganfall assoziiert und lieferte einen Mehrwert für den CHA2DS2-VASc-Score (55). Ein Hindernis für eine breite klinische Anwendung stellte die fehlende Standardisierung der zu messenden Parameter und die fehlende spezifische, einheitliche Software für diese Messungen dar (56). Im Jahr 2018 erschien in der Folge ein Konsensuspapier der EACVI, ASE und einer Arbeitsgruppe der Industrie zur Standardisierung der LA-, rechtsventrikulären- und rechtsatrialen Deformationsanalyse mittels 2D-STE (56), das im folgenden Text lediglich als Konsensuspapier bezeichnet wird. Das Konsensuspapier empfiehlt die myokardiale

LA-Deformation mittels globalem atrialen longitudinalen Strain zu evaluieren (56). Dieser wird aus der Längenveränderung des gesamten linken Atriums in tangentialer Ausrichtung zur atrialen Endokardgrenze in apikaler Anlotung definiert (56). Der segmentale longitudinale Strain wird nicht berücksichtigt (56). Die LA-Deformation wird über den Herzzyklus hinweg zeitlich als LA-Strainkurve dargestellt (50). Sie ist durch eine monophasische systolische Dehnung und eine frühe diastolische Verkürzung, einer Diastase und einer späten diastolischen Verkürzung gekennzeichnet (50). Auf der LA-Strainkurve werden entsprechend der Empfehlung des Konsensuspapiers 3 Phasen durch 3 Messzeitpunkte charakterisiert und die Deformation für jede dieser Phasen als Differenz zwischen zwei Messzeitpunkten, als sogenannter phasischer LAS, berechnet (56). Die Reservoirphase beschreibt die LA-Aufnahme von Blut während der Systole (50, 56, 57). Sie beginnt mit dem Ende der LV-Diastole, also dem Schluss der Mitralklappe und endet mit ihrer Wiedereröffnung (50, 56, 57). Während der LA-Reservoirphase findet die LV-iso-volumetrische Kontraktion, der LV-Auswurf und die iso-volumetrische Relaxation statt (50, 56, 57). Da das einströmende Blut aus den Pulmonalvenen zu einer Dehnung der LA-Wand führt, ist der LASr stets positiv (57). Die Conduitphase entspricht der passiven LV-Füllung während der frühdiastolischen raschen Füllung und der Diastase (50, 56, 57). Sie beginnt mit der Öffnung der Mitralklappe und erstreckt sich bis zum Beginn der LA-Kontraktion (50, 56, 57). Da das im linken Atrium aufgestaute Blut im Rahmen der Conduitphase den linken Ventrikel befüllt und so die Dehnung der LA-Wand abnimmt, ist der linksatriale conduit Strain (LAScd) stets negativ (57). Im Vergleich zum Sinusrhythmus besteht bei Individuen mit Vorhofflimmern keine LA-Kontraktion, entsprechend fällt bei diesen die Kontraktionsphase weg und die Conduitphase hält bis zum Ende der Diastole an (56, 57). Somit entspricht hier der LAScd dem LASr, jedoch mit einem negativen Vorzeichen (56, 57). Die Kontraktionsphase beschreibt die aktive LV-Füllung durch LA-Kontraktion im Rahmen der späten diastolischen Füllung (50, 56, 57). Sie startet mit Beginn der aktiven LA-Kontraktion und erstreckt sich bis zum Ende der LV-Diastole (50, 56, 57). Da durch die aktive LA-Kontraktion das verbliebene Blut in den linken Ventrikel gedrückt wird und die Myokardlänge des linken Vorhofs weiter abnimmt, besitzt der linksatriale contraction Strain (LASct) ebenfalls ein negatives Vorzeichen (57). Die korrekte Position der Messpunkte auf der LA-Strainkurve und die Berechnung des phasischen LAS anhand dieser wird im Methodenteil, Kapitel 2.3.3, durch Abbildung 7 veranschaulicht und dort näher erläutert. Die initial fehlende Standardisierung führte zu einer großen Schwankung bei den berichteten Normalwerten

(49). So wurde neben dem jetzt empfohlenen singulären apikalen Vierkammerblick (A4C) häufig die Kombination von apikalem Zweikammerblick (A2C) und A4C gewählt (49). Der prozentuale Strain, der sich für eine bestimmte Längenveränderung ergibt, hängt von der Ausgangslänge ab, auf welche er sich bezieht (46, 56). Der früher häufig verwendete Beginn der LA-Kontraktion resultierte in generell niedrigeren Strainwerten (56). Das Konsensuspapier empfiehlt das Ende der LV-Diastole als zeitlichen Referenzpunkt, um die LA-Ausgangslänge L₀ zu definieren (56, 57). Die LA-Wand ist hier am kürzesten und bietet im Vergleich zu dem früher ebenfalls angewendeten Referenzpunkt zu Beginn der atrialen Kontraktion den Vorteil, dass der LAS auch bei Patient*innen mit Vorhofflimmern, also ohne atriale Kontraktion, bestimmbar ist (56). Zudem wird die Messung des bis dato am meisten verwendeten LASr deutlich vereinfacht, da dieser nun dem positiven systolischen Spitzenwert der LA-Strainkurve gleich und somit einfach abgelesen werden kann (56). Das Ende der Diastole ist durch den Schluss der Mitralklappe im mitralen Einstromprofil gekennzeichnet. Die R-Welle im EKG markiert im klinischen Alltag ungefähr das Ende der Diastole (56, 57). Auch beeinflusst die Breite der Region of Interest (ROI) die Trackingergebnisse (56, 57). So führte eine über die jetzt empfohlenen 3 Millimeter hinausgehende ROI-Breite meist zum Einschluss des stehenden Perikards, was in niedrigeren Strainwerten resultierte (56). Im Jahr 2017 veröffentlichten Pathan et al. Referenzwerte für den LAS, die durch eine Metaanalyse von 40 Studien mit 2542 gesunden Teilnehmer*innen ermittelt wurden (58). Der normale Referenzbereich lag für den LASr bei 39 % (95 % Konfidenzintervall (95 % KI) 38–41 %), für LAScd bei 23% (95 % KI 21–25 %) und für LASct bei 17 % (95 % KI 16–19 %) (58). Im Jahr 2018 erschien Normal Reference Ranges for Echocardiography (NORRE) Studie der EACVI (371 gesunde Proband*innen, Durchschnittsalter 45 Jahre) (59). Es wurden folgende Normalwerte erhoben: LASr 42,5 % (Standardabweichung (SD) 36,1–48,0) mit dem niedrigsten zu erwartenden Wert von 26,1 % ± Standardfehler (SE) 0,7; LAScd 25,7 % (SD 20,4–31,8) mit 12 % ± SE 0,5 und LASct 16,3 % (SD 12,9–19,5) mit 7.7 % ± SE 0.3 (59). Eine multivariable Analyse zeigte, dass das Alter unabhängig mit dem LAS assoziiert ist, was die Berücksichtigung bei der Evaluation der LA-Funktion unterstreicht (59). Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden nicht beobachtet (59). Zu beachten sind die positiven Vorzeichen für die Referenzwerte, die für LAScd und LASct aus der EACVI Norre Studie und anderen Veröffentlichungen hervorgingen. Dies beruht auf der Tatsache das bei der Berechnung von LAScd und LASct Minuend und Subtrahend getauscht waren, was jedoch nicht zur Änderung des Absolutwerts führt. Nielsen et al.

publizierten im Oktober 2021 Referenzwerte von 1641 gesunden Teilnehmer*innen der fünften Copenhagen City Heart Studie (60). Der mittlere LASr betrug 39,4 % mit den dazugehörigen Grenzwerten der Normalität von 23,0–67,6 % (60). Für LAScd ergab sich 23,7 % mit 8,8–44,8 % und für LASct 15,5 % mit 6,4–28,0 % (60).

1.4.3 Studienlage: linksatrialer Strain bei diastolischer Dysfunktion

Das linke Atrium nimmt eine Schlüsselrolle bei der Anpassung der LV-Füllung ein und trägt so durch Modulation der LV-Vorlast bis zu einem Drittel der kardialen Auswurfleistung bei (50, 61). Während die Strainanalyse des linken Ventrikels bereits fest in der klinischen Routine etabliert ist und hier wichtige ergänzende Informationen über die systolische LV-Funktion liefert, wird bei der Evaluation der diastolischen Funktion bis dato lediglich das LA-Volumen berücksichtigt, ohne die myokardiale Funktion des linken Atriums zu beachten (49). Die phasische LA-Funktion kann neben der Strainanalyse mittels 2D-STE oder TDI ebenfalls volumetrisch mittels 3D-Echokardiographie beurteilt werden (49). Boyd et al. beobachtete bereits 2011, dass sich der TDI-basierte atriale Strain und die Strain-Rate, welche der Veränderung des Strains pro Zeiteinheit entspricht, bei altersbezogenen Veränderungen der diastolischen LV-Funktion lange vor den echokardiographischen Standardparametern verändert zeigen (45). Darüber hinaus gingen die Veränderungen der atrialen systolischen sowie der frühdiastolischen Strain-Rate den entsprechenden Veränderungen der volumenbasierten atrialen Funktion etwa eine Dekade voraus (62). Viele Studien legen nahe, dass bei der Evaluation der DD die eigentliche Analyse der Vorhoffunktion der Bestimmung der maximalen LA-Größe überlegen ist (49, 63-65). Dementsprechend zeigten Brecht et al. und Singh et al. eine frühe Reduktion des LAS im Rahmen der DD und eine kontinuierliche Abnahme mit zunehmender Schwere der DD (66, 67). Im Jahr 2020 veröffentlichten Frydas et al. eine retrospektive Untersuchung zur Assoziation zwischen dem 2D-STE-basierten LASr und der DD bei 300 Patient*innen mit einer HF (HF_rEF und HF_pEF). Der LAVI zeigte sich bei 29,7 % der Teilnehmer*innen normal, wovon 60,6 % einen abnormalen LASr < 23 % aufwiesen (68). Des Weiteren zeigte sich das Ausmaß der LASr Einschränkung signifikant mit dem Schweregrad der DD assoziiert (68). Die Graduierung der DD erfolgte hierbei entsprechend der gegenwärtigen ASE/EACVI Empfehlungen von 2016. Grad I: LASr $22,2 \pm 6,6$ %; Grad II: LASr $16,6 \pm 7,4$ %; Grad III: LASr $11,1 \pm 5,4$ %; mit $p < 0,01$

(68). Übereinstimmend zeigte sich die Prävalenz von jeglichem abnormalen LASr signifikant mit dem DD Schweregrad assoziiert: Grad I: 62,9 %; Grad II: 88,6 %; Grad III: 95,7 %; $p < 0,01$ (68). LASr zeigte sowohl bei HFpEF als auch HFrEF im Vergleich zu LAVI und E/e' eine höhere Diskriminierungsfähigkeit, eine schwere DD festzustellen: AUC 0,83 (95 % KI 0,77–0,88), Cut-off 14,1 %, Sensitivität 80 %, Spezifität 77,8 % (68). Ebenfalls wurde bereits gezeigt, dass invasiv bestimmte LV-Füllungsdrücke deutlich mit dem LAS korrelieren (69, 70). Schließlich zeigte Morris et al. im Jahr 2017, dass eine Integration des LAS in den diagnostischen DD-Algorithmus der aktuellen ASE/EACVI-Empfehlungen zu einem signifikanten Anstieg der Detektionsrate sowie zu einer verbesserten Kategorisierung der unklaren Fälle führt (65).

1.5 Fragestellung

Ein Großteil der vormals als DD geführten Fälle wurde durch die neue ASE/EACVI-LL als unauffällig reklassifiziert (7, 10). Eine erhöhte Spezifität wurde augenscheinlich auf Kosten der Sensitivität erzielt (10). Durch Fokussierung auf fortgeschrittene Fälle gelang eine Steigerung der klinischen und prognostischen Relevanz (8, 71). Jedoch fällt der gegenwärtigen LL eine Einschätzung von mildereren Einschränkungen der diastolischen Funktion schwer, was sich in der deutlichen Zunahme – im Vergleich zur früheren Klassifikation – der unklaren Fälle widerspiegelt (10). Dies ist dahingehend kritisch, da für die HFpEF bei zunehmender Prävalenz weiterhin keine evidenzbasierte prognoserelevante Therapie besteht und eine frühe Identifikation von Individuen, die durch die zukünftige Entwicklung oder Verschlechterung einer DD gefährdet sind, neue Therapieansätze oder Präventionsmaßnahmen ermöglichen könnte (27, 28). Die 2D-STE- basierte LA-Strainanalyse gilt mittlerweile als einfaches und sensibles Verfahren in der Diagnostik der DD (49). Prospektive Studien, welche die prädiktive Wertigkeit der phasischen LA-Strainanalyse für den eigentlichen DD Verlauf untersuchen, stehen aus. Ziel dieser prospektiv angelegten longitudinalen Studie war die Untersuchung der Bedeutung eines reduzierten phasischen LAS für die zukünftige Entwicklung der diastolischen Funktion.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die **Berliner Frauen Risikoevaluation (BEFRI)** Studie war eine Querschnittsstudie unter der weiblichen Bevölkerung der Hauptstadt Berlin, welche durch Institut für Geschlechterforschung in der Medizin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin geleitet wurde (72). Ziel war die Identifikation von Prädiktoren einer inkorrekten subjektiven Wahrnehmung des persönlichen kardiovaskulären Risikos bei der weiblichen Allgemeinbevölkerung, um so Gesundheitskompetenzen gezielter anbieten zu können (72). Neben standardisierten Fragebögen kam eine ausführliche klinische Untersuchung einschließlich der Bestimmung serologischer Parameter zum Einsatz (72).

In der aktuellen prospektiv angelegten Längsschnittstudie erfolgte bei einer Subgruppe der Teilnehmerinnen der BEFRI-Studie, welche 2013/14 bereits an einer zusätzlichen echokardiographischen Untersuchung zur LA-Funktion in der präklinischen DD teilnahmen (Ausgangsuntersuchung; BEFRI echo study), nun eine Verlaufsuntersuchung (66). LASr und LAScd zeigten in der Ausgangsuntersuchung, bei signifikanter Assoziation zur DD, eine deutlich höhere diagnostische Genauigkeit, eine frühe DD zu detektieren, als der bisher in der DD-LL verwendete LAVI (66). Ziel der gegenwärtigen Datenerhebung war die Evaluation der prädiktiven Wertigkeit des LAS für die weitere Entwicklung/Verschlechterung der diastolischen myokardialen Funktion im longitudinalen Verlauf. Neben einem standardisierten TTE mit leitliniengerechter Einteilung der DD lag das Augenmerk auf der 2D-STE-basierten LA-Strainanalyse und der Erhebung des kardiovaskulären Risikoprofils durch Anamnese und eine klinische Untersuchung.

2.2 Studienpopulation und Rekrutierung

2.2.1 Teilnehmerinnen der BEFRI-Studie

Die BEFRI Studie wurde so konzipiert, dass sie die gesamte Bevölkerung Berlins mit seinen 12 Bezirken und deren unterschiedlichen Sozialstrukturen sowie der jeweiligen Bevölkerungsdichte adäquat repräsentierte (72). Bei einer Zielpopulationsgröße von 1000 Frauen ging man auf Basis von Antwortraten zwischen 30 und 40 % bei bisherigen

deutschen Studien mit aufwendigeren Rekrutierungsstrategien von einer Antwortrate zwischen 20 bis 30 % aus und lud 3600 Frauen ein (72). Die Teilnehmerinnen wurden zufällig durch die Einwohnermeldeämter ausgewählt (72). Einschlusskriterien waren neben dem Alter zwischen 25 und 74 Jahren, aufgeteilt in fünf Gruppen mit gleicher Größe, die proportionale Repräsentation der Bevölkerungsdichte der 12 Bezirke (72). Alle zufällig ausgewählten Frauen erhielten ein Einladungsschreiben sowie eine Erinnerung auf regulärem Postweg mit Angaben zum Studienzweck und den geplanten Untersuchungen (72). Bei Interesse an der Teilnahme oder an vorangehenden näheren Informationen wurde die telefonische, postalische oder elektronische Kontaktaufnahme per E-Mail mit der Studienkoordination empfohlen (72). Alle Frauen (n=1199), die ihr Interesse an der Studienteilnahme erklärten, erhielten einen Fragebogen, eine Einverständniserklärung und weitere Informationen schriftlich zugesandt (72). Hiervon erklärten sich letztlich 1066 mit der Studienteilnahme einverstanden (72). Drei Frauen mussten jedoch aufgrund des Überschreitens der Altersgrenze zum Einschlusszeitpunkt sowie eine weitere Frau aufgrund einer ausgeprägten Lese- und Rechtschreibschwäche mit resultierender Unfähigkeit die Fragebögen adäquat auszufüllen, ausgeschlossen werden (72). Schlussendlich resultierte eine definitive Anzahl von 1062 Teilnehmerinnen (72).

Alle Teilnehmerinnen erhielten einen speziell gestalteten Fragebogen zur Beurteilung verschiedener Bereiche: soziodemographische Merkmale, familiäre und persönliche Krankengeschichte, gynäkologische Vorkommnisse, körperliche Fitness, psychosoziale Situation und vorangegangene Präventionsmaßnahmen einschließlich der persönlichen Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands, der Lebensqualität und dem absoluten kardiovaskulären Risiko innerhalb der nächsten 10 Jahre (72). Schwerpunkte bei der Erhebung der detaillierten Krankengeschichte waren die Dokumentation von kardiovaskulären Vorerkrankungen wie einem zurückliegender Myokardinfarkt, Apoplex oder anderen thromboembolischen Ereignissen in der Eigen- und Familienanamnese, das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren, die Manifestation spezifischer kardiovaskulärer Symptome oder Zeichen und die Einnahme kardiovaskulär wirksamer Medikamente (72).

Die klinische Untersuchung im Rahmen der BEFRI-Studie erfolgte standardisiert und war wie folgt definiert: Das Körpergewicht wurde im leicht bekleideten Zustand ohne Schuhwerk auf einer Standard Bosch Körpergewichtswaage (Axxence Spirit, Bosch GmbH, Stuttgart, Deutschland) ermittelt und bis auf 0,1 kg auf- beziehungsweise

abgerundet (72). Die Körpergröße wurde mittels Stadiometer (Seca 216, Hamburg, Deutschland) in komplett aufrechter Körperposition ebenfalls ohne Schuhwerk bestimmt und auf 1 Millimeter auf- beziehungsweise abgerundet. Fettleibigkeit wurde mittels zweier verschiedener Kriterien untersucht: dem Body-Mass-Index (BMI) und dem Taille-Hüft-Verhältnis (WHR), um der erhöhten pathologischen Relevanz von abdomineller Fettleibigkeit Rechnung zu tragen (72). Der BMI wurde entsprechend der Formel Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die quadrierte Körpergröße in Meter errechnet. Der Taillenumfang wurde mittels nicht dehnbarem Standardmaßband durch Messung des geringsten Umfangs zwischen dem Rippenbogen und dem Beckenkamm bestimmt, der Hüftumfang entsprach dem größten Umfang auf Höhe des Gesäßes. Die Division ergab den Quotienten. Ein BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ und ein WHR $> 0,86$ galten als pathologisch (72). Die standardisierte Aufzeichnung eines 12-Kanal-EKGs (AT-10plus, Schiller, Baar, Schweiz) erfolgte im liegenden Zustand (72). Die Messung des arteriellen Blutdrucks an beiden Armen und Beinen sowie der Gefäßsteifigkeit erfolgte mittels Arteriographen (TensioMed Ltd., Budapest, Ungarn), nachdem die Teilnehmerinnen mindestens 10 Minuten ruhig lagen (72). Die venöse Blutentnahme erfolgte je nach Teilnehmerinnenpräferenz in liegender oder aufrechter Position mit einem Monovetten-System (Sarstedt AG, Nümbrecht, Deutschland) (72). Es wurde jeweils eine Ethylendiamintetraessigsäure- sowie eine Citratmonovette befüllt, welche unverzüglich im Kühlschrank bei 4°C gelagert wurden, bis sie auf Trockeneis oder Kühlpads zur laborchemischen Analyse transportiert wurden (72). Diese erfolgte stets innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme (72). Die Parameter: großes Blutbild, Nierenfunktion, Lipidstoffwechsel, glykiertes Hämoglobin (HbA1c), BNP und Sexualhormone wurden in einem externen Labor (Hospital Laborverbund Berlin-Brandenburg, Bernau, Deutschland) untersucht (72). Diagnosen der aHT und des DM erfolgten anhand international akzeptierter Kriterien (72-74). Das subjektiv wahrgenommene Risiko wurde mittels direkter Frage zur persönlichen Einschätzung des absoluten kardiovaskulären Risikos innerhalb der nächsten 10 Jahre evaluiert (72). Auf einer Likert-Skala konnte niedrig, mittel oder hoch ausgewählt werden (72). Die Antwort wurde mit dem auf Grundlage des Framingham-Scores für Frauen ermittelten tatsächlichen kardiovaskulären Risiko verglichen (72). Die gesamten Daten der Teilnehmerinnen wurden im Rahmen der Akquise mittels Seriennummer pseudonymisiert (72). Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt

(Ethikkommission, EA2/116/12) (72). Alle Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie (72).

2.2.2 Teilnehmerinnen der echokardiographischen Ausgangsuntersuchung 2013/2014

Bei 473 Probandinnen der BEFRI-Studie wurde eine transthorakale echokardiographische Untersuchung durchgeführt (66). Blutdruck und weitere Messungen erfolgten exakt wie zuvor beschrieben (66, 72). Eine aHT wurde als in Ruhe gemessener systolischer Druck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Druck ≥ 90 mmHg oder durch die Einnahme von antihypertensiver Medikation definiert (66). Einschränkungen der physischen Leistungsfähigkeit wurden entsprechend der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation eingeteilt (66). Im Zeitraum von April 2013 bis Februar 2014 erfolgte eine umfangreiche standardisierte transthorakale echokardiographische Untersuchung bei den 473 Teilnehmerinnen mit einem Vivid E9 Ultraschallsystem von GE (Vivid E9, GE, Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen) mit einem M5S 1.5 bis 4,5 Megahertz (MHz) Schallkopf (66). Für jede Anlotung mit den entsprechenden Blicken wurden jeweils 2 Herzzyklen aufgezeichnet (66). Die echokardiographische Untersuchung erfolgte übereinstimmend mit den gegenwärtigen Empfehlungen der ASE und EACVI (75). Anhand der fünf Parameter: frühe (E) und späte (A) Flussgeschwindigkeit des diastolischen transmitralen Einstroms, DT von E, gemittelte septale und laterale frühe Mitralanulusgeschwindigkeit e' , LAVI und dem E/e' Quotienten wurde die DD entsprechend der damals gültigen Empfehlung der ASE evaluiert und graduiert (DD1 gestörte Relaxation, DD2 pseudonormale Füllung) (29, 66). Für die 2D-STE-basierte Strainanalyse des linken Atriums wurden 2 Herzzyklen eines A4C unter angehaltener Atmung als 2D-Bildschleife aufgezeichnet (66). Der Fokus lag dabei auf dem interatrialen Septum und der Vermeidung eines sogenannten „foreshortenings“, also einer Verkürzung des linken Atriums (66). Für die Bildakquise wurde eine Bildwiederholungsrate von 60-80/s verwendet (66). Die LAS Analyse erfolgte offline mittels EchoPAC-Software (EchoPAC PC; GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen) an einer Workstation anhand der zuvor abgespeicherten 2D Bildschleifen (66). Der Referenzpunkt für einen Strain von Null wurde zu Beginn des QRS-Komplexes, also enddiastolisch, gesetzt (QRS-getriggerte Analyse) (66). Nach manueller Nachverfolgung der LA-Endokardgrenze erfolgte eine automatische Bestimmung der ROI

(66). Im Falle eines inadäquaten Trackings erfolgten manuelle Anpassungen zur Optimierung (66). Wie eingangs bei der Standardisierung des LAS beschrieben, wurden auf der globalen longitudinalen LA-Strainkurve die 3 Phasen der LA-Funktion durch 3 Messzeitpunkte charakterisiert: 1) Ende der Diastole, 2) LA-systolischer Spitzenstrain und 3) Strain zu Beginn der LA-Kontraktion (66). Der LAS einer jeden Phase wurde wie folgt berechnet: LASr entsprach dem LA-systolischen Spitzenstrain, LAScd ergab sich durch die Subtraktion des Strains zu Beginn der LA-Kontraktion von dem LA-systolischer Spitzenstrain und LASct ergab sich durch Subtraktion des Strains zum Ende der Diastole von dem Strain zu Beginn der LA-Kontraktion (66). Hierbei sollte angemerkt werden, dass Minuend und Subtrahend für LAScd und LASct in den gegenwärtigen Empfehlungen der EACVI/ASE getauscht wurden (56), dies jedoch keine Änderung des Absolutwerts bewirkt. Der phasische-LAS wurde als Durchschnittswert von 3 validen Messungen errechnet (66). Von den initial 473 Teilnehmerinnen mussten insgesamt 16 Teilnehmerinnen von den LAS-Messungen ausgeschlossen werden aufgrund einer insuffizienten echokardiographischen Bildqualität (66). Zudem mussten weitere 8 Frauen von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden, da Vorhofflimmern während der Untersuchung auftrat (n=2) oder anamnestisch bereits bekannt war, beziehungsweise der hochgradige Verdacht bestand (n=6) (66). Die Gesamtzahl der bei der Statistik bedachten Teilnehmerinnen betrug n= 449 (66).

2.2.3 Teilnehmerinnen der echokardiographischen Verlaufsuntersuchung 2019/2020

Die ursprünglich 449 Probandinnen wurden ab Juli 2019 schriftlich kontaktiert und für eine Verlaufsuntersuchung in der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Angiologie am Campus Charité Mitte in Berlin eingeladen. Bei einem initialen Rücklauf von 332 schriftlichen Einverständniserklärungen zur Kontaktaufnahme und Terminvereinbarung für eine Verlaufsuntersuchung konnten 2 geplante Untersuchungen (n=2) aufgrund unvorhersehbarer anderweitiger medizinischer Eingriffe nicht wie geplant stattfinden. 9 Teilnehmerinnen (n=9) sind der Nachbeobachtung verloren gegangen. Aufgrund der COVID-19 Pandemie wurde die Verlaufsuntersuchung vom 15.03.2020 bis 17.06.2020 pausiert. Unter strengem Hygienekonzept war eine Fortführung der Untersuchungen ab dem 18.06.2020 möglich. Bei erneuter Zunahme des Schwere Akuten Respiratorischen

Syndroms-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Infektionsgeschehens von Herbst bis Winter 2020 mussten insgesamt 63 geplante Untersuchungen (n=63) abgesagt werden. Letztlich erfolgte somit bei 258 Probandinnen eine echokardiographische Nachuntersuchung. Die Datenerhebung fokussierte sich auf die echokardiographische Beurteilung der myokardialen diastolischen Funktion im Verlauf, der Untersuchung der phasischen LA-Funktion mittels 2D-STE-basierter LA-Strainanalyse und der Erfassung von kardiovaskulärem Risikoprofil und aktueller Symptomatik. Ausschlusskriterien waren moderat bis schwere Klappenvitien, ein nicht vorhandener Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der echokardiographischen Verlaufsuntersuchung sowie ein unzulängliches Schallfenster, bei welchem eine Evaluation der diastolischen Funktion oder des LAS nicht nach geltendem Standard möglich war (36). Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 6,8 Jahre (353,1 Wochen).

2.3 Untersuchungen

2.3.1 Erfassung von kardiovaskulärem Risiko und Symptomatik

Das kardiovaskuläre Risiko wurde anamnestisch mittels Fragebogen über Vorerkrankungen, CVRF und Einnahme von Medikamenten sowie klinisch mittels Bestimmung des BMI (Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die quadrierte Körpergröße in Meter), linksseitiger brachialer Blutdruckmessung nach der echokardiographischen Untersuchung mit vorangehender mindestens 10-minütiger ruhender Position sowie der Bestimmung von Herzrhythmus und Herzfrequenz (durchgehende 3-Kanal-EKG Ableitung im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung [Gerät: Vivid E9, GE, Vingmed, Horten, Norwegen]) evaluiert. Der Schwerpunkt bei der Erhebung des kardiovaskulären Risikoprofils, welches zur Entstehung der DD beiträgt, lag insbesondere auf dem Alter der Teilnehmerinnen, dem BMI, einer vorbekannten KHK, einem bekannten DM und einer aHT. Definition und Diagnosekriterien der jeweiligen Entitäten entsprachen wie in der Ausgangsuntersuchung den international akzeptierten Kriterien (72-74). Um die klinische Relevanz der echokardiographischen Graduierung der DD und damit die Relevanz der diagnostischen und prädiktiven Eigenschaften des LAS für die DD zu verifizieren, wurde im Rahmen von Anamnese und klinischer Untersuchung ein besonderes Augenmerk auf Symptome und

Zeichen einer HF gelegt. Eine eingeschränkte physische Belastbarkeit beziehungsweise Dyspnoe wurde entsprechend der NYHA-Klassifikation eingeteilt (11). Zudem erfolgte eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung des NTproBNP (Serum [0,5 ml], Vollblut ohne Zusätze, Methode: Elektro-Chemilumineszenz-Immuno-Assay [ECLIA], IMD Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam GbR). Falls zuvor nicht anderweitig beschrieben, entsprachen Anamnese, klinische Untersuchung und Blutentnahme dem in der Ausgangsuntersuchung beschriebenen Vorgehen (66, 72).

2.3.2 Transthorakale Echokardiographie

2.3.2.1 Standardisierte Bildakquise und Evaluation

Von Oktober 2019 bis Dezember 2020 erfolgte, mit zuvor genannten SARS-CoV 2 bedingten Unterbrechungen, bei insgesamt 258 Teilnehmerinnen eine standardisierte transthorakale echokardiographische Untersuchung im Echo-Labor der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Angiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte. Die standardisierte echokardiographische Untersuchung erfolgte wie bei der Ausgangsuntersuchung mit einem Vivid E9 Ultraschallsystem von GE (Vivid E9, GE, Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen) mit einem M5S 1.5–4.5 MHz Schallkopf. Das Studienprotokoll für die Bildakquise ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Grundlage der standardisierten echokardiographischen Untersuchung bildete, wie bei der Ausgangsuntersuchung, die gegenwärtige Empfehlung der ASE und EACVI von 2015 (75). Um eine bestmögliche Bildqualität zu erreichen, wurde insbesondere darauf geachtet, dass das sogenannte „foreshortening“ vermieden wurde. Die Bildtiefe und die Sektorbreite wurden so gewählt, dass eine Bildwiederholungsrate von 60–80/s sichergestellt war und die Endokardgrenzen durch eine verbesserte Auflösung optimal dargestellt werden konnten. Der Farbdoppler wurde auf ein Nyquist Limit von 50–70cm/s eingestellt. Zudem wurde Wert auf die richtige Patientenposition (apikale und parasternale Anlotung einschließlich der fokussierten Blicke in Linksseitenlage; subcostale Anlotung in Rückenlage) und Atmung gelegt, um die Bildqualität weiter zu verbessern. Für die Bestimmung der LVEF und des LV-Strains wurden LV-optimierte Blicke (fokussiert oder reduzierte Bildtiefe) verwendet. Die LVEF wurde mittels biplaner Scheibchensummationsmethode im A2C und A4C bestimmt. Die spätere offline Analyse

des LV-Strains erfolgte im A2C, apikalen Dreikammerblick (A3C) und A4C anhand von jeweils 3 abgespeicherten Herzzyklen (EchoPAC v203 Software, GE Healthcare).

Echokardiographische Bildakquise

1. Parasternal lange Achse

- o 2D-Bildgebung
- o LV-Diameter/Wanddicke (Septum, Hinterwand, LV-enddiastolischer und -systolischer Durchmesser)
- o Aortale Durchmesser
- o Farbkodierte Doppler-Sonographie der Aorten- und Mitralklappe
- o Vergrößerter linksventrikulärer Ausflusstrakt (LVOT)-Blick (LVOT-Durchmesser)
- o Rechtsventrikulärer-Einfluss Blick: 2D-Bildgebung und farbkodierte Doppler-Sonographie der Trikuspidalklappe

2. Parasternal kurze Achse

- o Mitralklappen-Ebene: 2D-Bildgebung und farbkodierte Doppler-Sonographie
- o Papillarmuskel-Ebene: 2D-Bildgebung
- o Aortenklappen-Ebene: 2D-Bildgebung und farbkodierte Doppler-Sonographie
- o Trikuspidal- und Pulmonalklappe: 2D-Bildgebung und farbkodierte Doppler-Sonographie +/- CW-Doppler (falls ableitbar)

3. Apikaler 4-Kammer-Blick

- o 2D-Bildgebung
- o CW-Doppler der Mitralklappe (bei Mitralinsuffizienz)
- o PW-Doppler zwischen Mitralsegelspitzen (Geschwindigkeit E, A und DT von E)
- o TDI (e' lateral und septal; a', s' und isovolumetrische Relaxationszeit septal)
- o Farbkodierte Doppler-Sonographie und PW-Doppler des Pulmonalveneneinflusses
- o LV-optimierter Blick (fokussiert oder reduzierte Bildtiefe) (LVEF (Simson's biplane Methode) (LV-Strain offline Analyse)
- o **Linksatrial-fokussierter Blick** (Adjustierung von Fokus und Sektorweite zur Optimierung der linksatrialen Volumen- und Strainanalyse)

4. Apikaler 5-Kammer-Blick

- o 2D-Bildgebung
- o Farbkodierte Doppler-Sonographie der Aortenklappe
- o PW-Doppler in LVOT (vergrößert) (Velocity Time Integral (VTI) bzw. Schlagvolumen bzw. Cardiac index)

5. Apikaler Rechtsherz-optimierter Blick

- o Bestimmung von TAPSE und RV-s' (TDI)
- o Farbkodierter Doppler-Sonographie und CW-Doppler der Trikuspidalklappe (Abschätzung sPAP)

6. Apikaler 2-Kammer-Blick

- o 2D-Bildgebung
- o Farbkodierte Doppler-Sonographie der Mitralklappe
- o LV-optimierter Blick (fokussiert oder reduzierte Bildtiefe) LVEF (Simson's biplane Methode) (LV-Strain offline Analyse)
- o Linksatrial-fokussierter Blick (Adjustierung von Fokus und Sektorweite zur Optimierung der linksatrialen Volumen- und Strainanalyse)

7. Apikaler 3-Kammer-Blick

- o 2D-Bildgebung
- o Farbkodierte Doppler-Sonographie der Aorten- und Mitralklappe
- o LV-optimierter Blick (fokussiert oder reduzierte Bildtiefe) (LV-Strain offline Analyse)

8. 4D-Bildgebung des linken Atriums und des linken Ventrikels

- o 6 Bilder unter angehaltener Atmung (LV- und LA-Volumen und LV-Strain)

9. Subkostaler Blick

- o 2D-Bildgebung
- o Farbkodierte Doppler-Sonographie des interatrialen Septums
- o Vena cava inferior (Modulation unter Atmung [Abschätzung rechtsatrialer Druck])
- o Darstellung der Lebervenen (2D-Bildgebung und farbkodierte Darstellung)

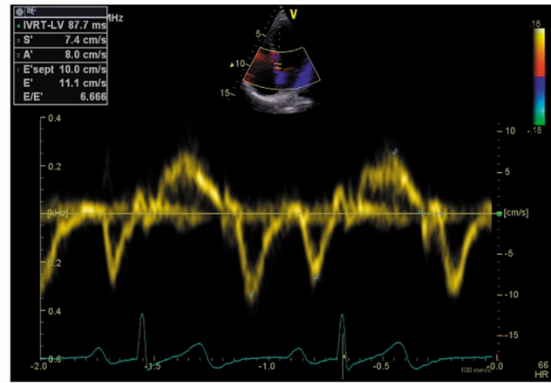
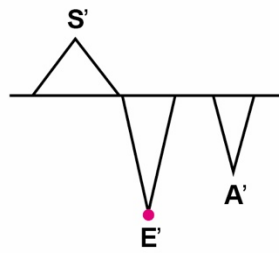
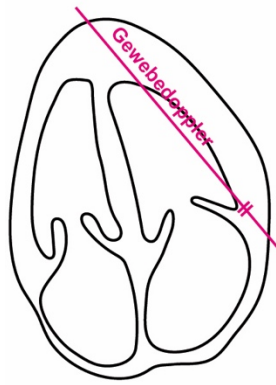
Abbildung 2: Ausschnitt des Studienprotokolls – Beschreibung der Bildakquise

Im Rahmen der standardisierten transthorakalen echokardiographischen Untersuchung lag der Fokus insbesondere auf der Evaluation der diastolischen Funktion anhand der vier empfohlenen diastolischen Funktionsparameter der ASE/EACVI-LL von 2016 sowie der Bildakquise von geeigneten Bildschleifen im LA-fokussierten-A4C (6). Letztere wurde wie in der Ausgangsuntersuchung von 2013/2014 für die offline Analyse des phasischen LAS mittels 2D-STE verwendet. Das Konsensuspapier hält die LA-Strainanalyse in einem apikalen Blick für akzeptabel und empfiehlt, im Sinne einer besseren Durchführbarkeit und gestützt auf eine rezente Metaanalyse von Pathan et al., die Bestimmung des

globalen longitudinalen LAS in einem nicht verkürzten A4C (56, 58). Für die korrekte Beurteilung des LAS war die Akquise von Bildschleifen über 3 aufeinanderfolgende regelmäßige Herzschläge notwendig (56, 57). Die Längsachse des linken Vorhofs weicht von der Längsachse des linken Ventrikels ab. Um nicht verkürzte Aufnahmen zu generieren, war die Bildtiefe entsprechend hoch. Zur Steigerung der Bildwiederholungsrate sowie der lateralen Auflösung wurde der Bildsektor so verschmälert, dass er gerade breit genug war um den linken Vorhof über den gesamten Herzzyklus durchgehend zu erfassen. Während der gesamten echokardiographischen Untersuchung wurde zeitsynchron ein 3-Kanal-EKG durch das Ultraschallgerät abgeleitet, welches zur späteren zeitlichen Definition von Enddiastole sowie dem Beginn der atrialen Kontraktion verwendet wurde.

Als einer der Schwerpunkte werden die Akquisition und Analyse der vier empfohlenen diastolischen Funktionsparameter, entsprechend den Empfehlungen der ASE/EACVI zur Evaluation der LV-diastolischen Funktion kurz vorgestellt (6).

Für die Akquise der frühdiastolischen Geschwindigkeit des Mitralanulus e' wurde die gepulste TDI verwendet. Im A4C wurde das Messvolumen innerhalb der Herzwand am septalen und lateralen Mitralanulus platziert. Das gemessene Dopplersignal wurde als Spektraldarstellung mit der Gewebegeschwindigkeit auf der y-Achse und der Zeit auf der x-Achse wiedergegeben. Hierbei zeigten sich dann eine antegrade systolische (s') und zwei retrograde diastolische Wellen, wobei die Erste der frühdiastolischen Füllung e' und die Zweite der spätdiastolischen Füllung durch atriale Kontraktion (a') entsprach. Für die Analyse wurde die V_{max} von e' sowohl septal als auch lateral abgelesen. Die pathologischen Cut-off-Werte waren für e' septal < 7 cm/s und für e' lateral < 10 cm/s. Siehe Abbildung 3.

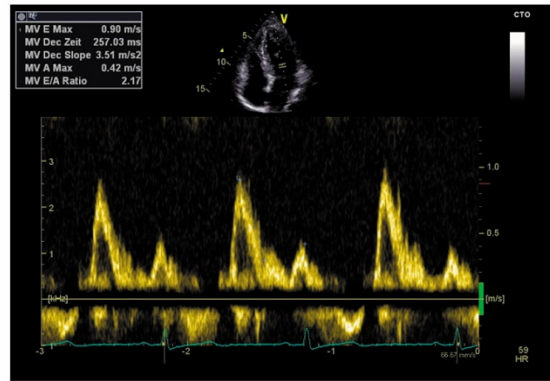
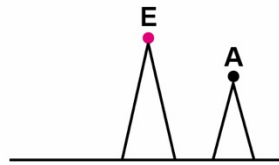
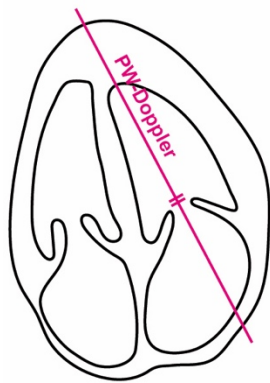


Bestimmung der frühdiaastolischen Geschwindigkeit des Mitralklappenrings E'

E': frühdiaastolische Mitralklappenannulusgeschwindigkeit; A': spätdiaastolische Mitralklappenannulusgeschwindigkeit; S': systolische Mitralklappenannulusgeschwindigkeit.

Abbildung 3: Bestimmung der frühdiaastolischen Geschwindigkeit des Mitralklappenrings e'

Für die Berechnung des Quotienten E/e' wurde neben der gemittelten septalen und lateralen frühdiaastolischen Geschwindigkeit des Mitralklappenrings e' , die V_{max} des frühdiaastolischen transmitralen Einstroms E benötigt. Die Bestimmung erfolgte mittels PW-Doppler-Echokardiographie im A4C. Das Messvolumen wurde im linken Ventrikel auf Höhe der geöffneten Mitralklappenflaps platziert. Die Wiedergabe des PW-Doppler Signals erfolgte ebenfalls in der Spektraldarstellung bestehend aus einer frühdiaastolischen E-Welle und einer spätdiaastolischen A-Welle. Für die Analyse wurde die V_{max} der frühdiaastolischen Füllung E abgelesen, welche der ersten Spektralwelle nach der T-Welle im parallel abgebildeten EKG entsprach. Das System errechnete den Quotienten automatisch, sobald alle Bestandteile bestimmt wurden. Der pathologische Cut-off-Wert lag für den gemittelten Quotienten E/e' bei >14 . Siehe Abbildung 4.

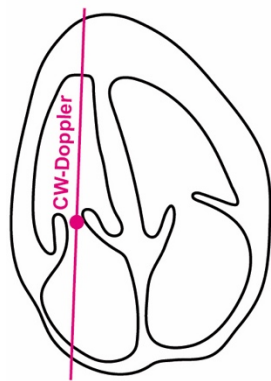


Bestimmung der frühdiastrischen Einflussschwindigkeit E

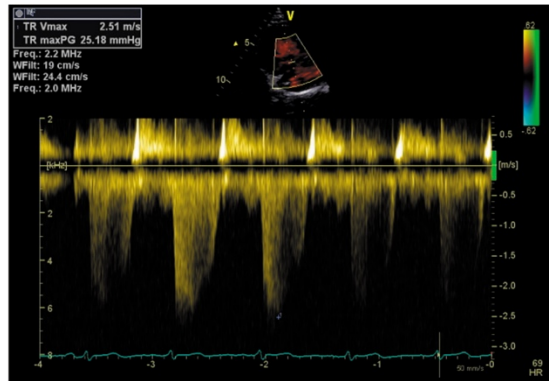
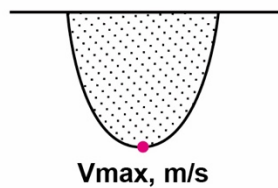
E und A: früh- und spätdiastrische transmitrale Einflussschwindigkeit; PW-Doppler: pulsed-wave Doppler.

Abbildung 4: Bestimmung der frühdiastrischen transmitralen Einflussschwindigkeit E

Für die Messung der TR-Vmax (Abbildung 5) wurde die CW-Doppler-Echokardiographie verwendet. Im A4C mit optimierter Darstellung des rechten Ventrikels wurde der Blutfluss ebenfalls farbkodiert dargestellt, um eine optimale Ausrichtung des Messvolumens mit dem Insuffizienzjet zu gewährleisten. Da im Gegensatz zu der PW-Doppler-Messung bei der CW-Doppler-Echokardiographie nicht die Geschwindigkeit an einer Lokalisation, sondern alle Geschwindigkeiten im Verlauf des Schallstrahls gemessen wurden, erschien die Spektraldarstellung der systolischen Flussgeschwindigkeit der TR als ausgefüllte negative systolische Kurve. Für die TR-Vmax wurde die Vmax in Meter pro Sekunde (m/s) abgelesen. Der pathologische Cut-off betrug $> 2,8$ m/s. In der Ausgangsuntersuchung, ebenso wie in der Verlaufsuntersuchung, wurde anstelle des Wertes der TR-Vmax die rechtsventrikuläre-rechtsatriale Druckdifferenz (RV-RA Δ) angegeben. Dieser wurde aus der TR-Vmax mittels vereinfachter Bernoulli-Gleichung nach folgender Formel errechnet: $RV-RA \Delta = (TR-V_{max}^2 \times 4)$. Somit entsprach eine pathologische TR-Vmax $> 2,8$ m/s einem $RV-RA \Delta > 31$ mmHg.



Trikuspidalinsuffizienz

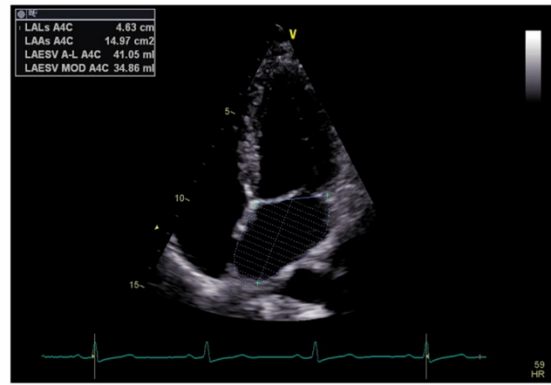
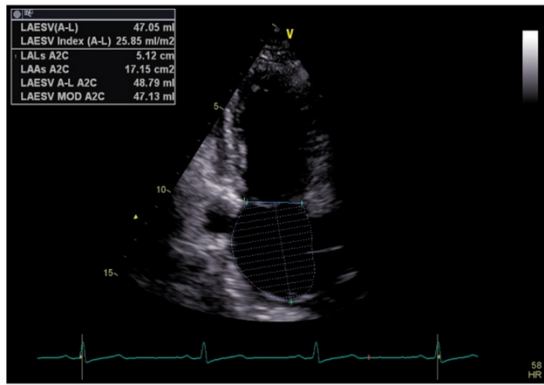


Messung der maximalen trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit TR Vmax

CW-Doppler: continuous-wave Doppler; TR Vmax: maximale Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz; m/s: Meter pro Sekunde.

Abbildung 5: Bestimmung der maximalen trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit TR-Vmax

Die Messung des LAVI (Abbildung 6) erfolgte mittels biplaner Simpson-Methode im LA-fokussierten-A2C und -A4C. Die Beschreibung der LA-fokussierten Blicke erfolgte bereits im Rahmen der Bildakquise für die LA-Strainanalyse. Anhand der aufgezeichneten Bildschleifen wurde der Beginn der Diastole durch eine sich öffnende Mitralklappe identifiziert. Die Messung erfolgte endsystolisch, also direkt vor Öffnung der Mitralklappe, wenn der LA-Durchmesser maximal war. Weder das linke Vorhofrohr noch die Pulmonalvenen wurden bei der Markierung der Endokardgrenzen mit einbezogen. Es wurde darauf geachtet, dass sich die Längsachsen des linken Atriums im A2C und A4C ähnlich waren. Nach Eingabe von Körpergröße und -gewicht berechnete das Echosystem den LAVI automatisch. Ein LAVI > 34 ml/m² galt als pathologisch.



Messung des LAVI

LAVI: linksatrialer Volumenindex

Bestimmung des maximalen linksatrialen Volumens nach biplaner Simpson-Methode im LA-fokussierten A2C (links) und A4C (rechts) bezogen auf die Körperoberfläche; A2C: apikaler 2-Kammerblick; A4C: apikaler 4-Kammerblick.

Abbildung 6: Bestimmung des linksatrialen Volumenindex LAVI

2.3.2.2 Echokardiographische Einteilung der diastolischen Funktion

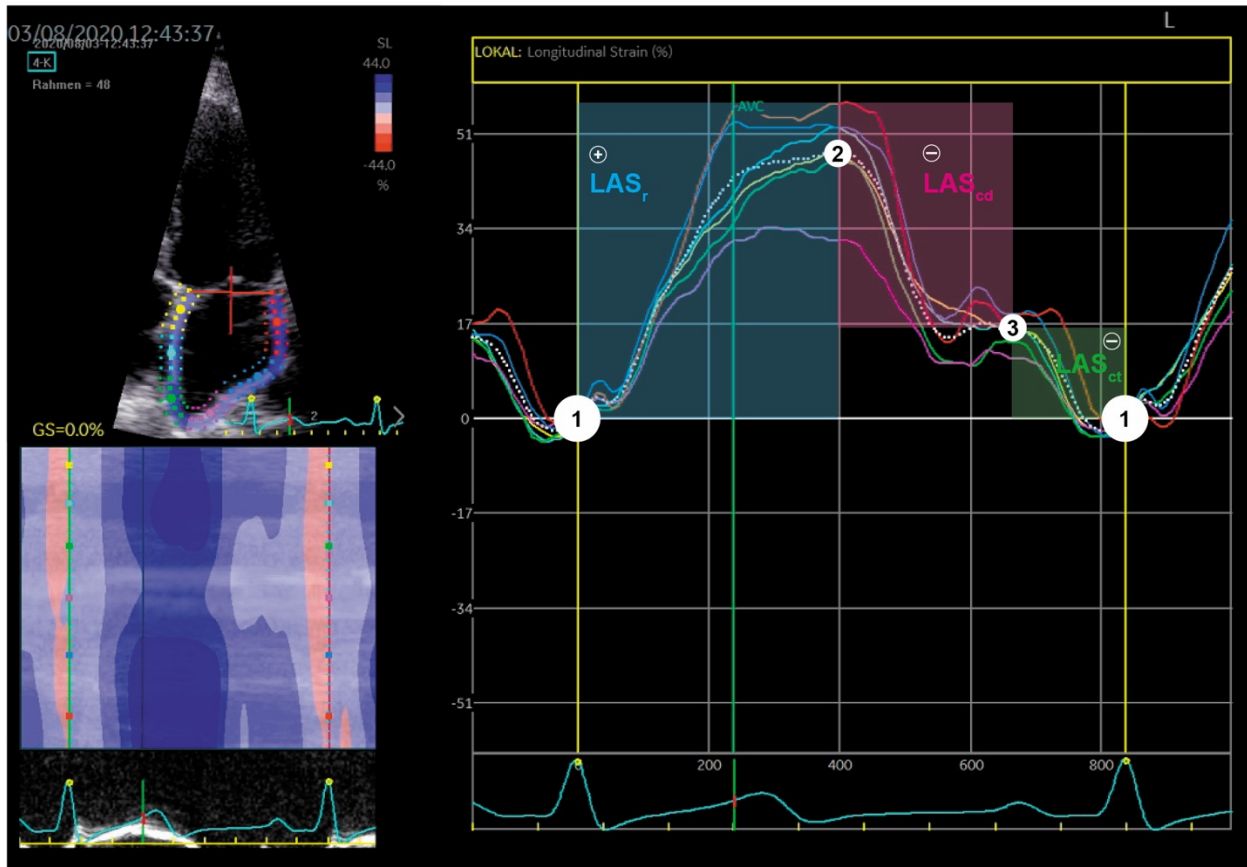
Die aktuellen Empfehlungen zur echokardiographischen Evaluation der myokardialen diastolischen Funktion der ASE und EACVI bildeten die Grundlage für die Diagnose und Graduierung der DD (6). Zur besseren Vergleichbarkeit wurde neben der Verlaufsuntersuchung ebenfalls die Ausgangsuntersuchung nach dem aktuellen Standard reklassifiziert. Die Diagnose der DD wurde mittels Algorithmus A (Algorithmus zur Diagnose einer DD bei erhaltener LVEF) aus der aktuellen ASE/EACVI-LL gestellt (6). Das Vorgehen wurde in der Einleitung im Unterpunkt 1.3.3., Aktuelle leitliniengerechte Diagnostik der DD, bereits ausführlich dargelegt und soll kurz umrissen werden. Akquise und Analyse der verwendeten Parameter wurden zuvor beschrieben. Unter Berücksichtigung der vier empfohlenen Parameter und ihrer entsprechenden Cut-off Werte: 1) Geschwindigkeit des Mitralanulus e' (septal < 7 cm/s, lateral < 10 cm/s oder gemittelt < 9 cm/s; 2) gemittelter E/e' -Quotient > 14 ; 3) LAVI > 34 ml/m²; und 4) RV-RA $\Delta > 31$ mmHg, entsprechend einer TR-Vmax $> 2,8$ m/s, wurde die LV-diastolische Funktion als normal angesehen (DD0), wenn über die Hälfte der Parameter unauffällig waren. Zeigten sich mehr als die Hälfte der Werte pathologisch, lag eine DD (kodierte als DD2) vor. Waren 2 Werte normal und die anderen 2 pathologisch galt die Untersuchung als uneindeutig. Eine DD konnte weder bestätigt noch ausgeschlossen werden (kodierte als DD1). Die Einteilung erfolgte unter Verblindung für klinische Charakteristika und

Beschränkung auf die 4 empfohlenen echokardiographischen Funktionsparameter. Die Entscheidung für dieses Vorgehen wird im Verlauf der Diskussion beziehungsweise bei den Limitationen genauer begründet. Auf diese Weise fand auch bei unserem eher gesunden Teilnehmerkollektiv eine Einteilung nach dem Grad der myokardialen diastolischen Funktionseinschränkung statt. Unter Anwendung dieses Algorithmus zu beiden Messzeitpunkten entstand eine kategorische Progressionsvariable, die den Verlauf der diastolischen Funktion im longitudinalen Verlauf beschrieb: Progress (P1): Verschlechterung von DD0 auf DD1 oder DD1 auf DD2 und kein Progress (P0): gleichbleibende diastolische Funktion oder Verbesserung.

2.3.3 Offline 2D-Speckle-Tracking-Echokardiographie-basierte Strainanalyse der phasischen linksatrialen Funktion

Die Bildakquise ebenso wie die gesamte LA-Strainanalyse stimmten mit den gegenwärtigen Empfehlungen des EACVI- und ASE-Konsensuspapiers zur Standardisierung der LA-Deformationsbildgebung mittels 2D-STE überein (56). Anhand der zuvor gespeicherten Bildschleifen des LA-fokussierten-A4C erfolgte die 2D-STE-basierte offline Analyse (EchoPAC v203 Software, GE Healthcare) des globalen longitudinalen LAS an einer klinischen Workstation (EchoPAC PC, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen). Die Festlegung der ROI, welche dem myokardialen Anteil des linken Atriums entspricht, erfolgte semi-automatisch. Zuerst wurde die LA-Endokardgrenze durch semi-automatisches Nachzeichnen der endokardialen Kontur beginnend vom Mitralanulus von einer Seite zum Mitralanulus auf der gegenüberliegenden Seite abgegrenzt. Hierbei wurden sowohl am linken Vorhofrohr als auch bei den Pulmonalvenen die Endokardgrenze so fortgeführt, dass diese Strukturen bei der Strainanalyse nicht beachtet wurden. Danach erzeugte die Software automatisch eine standardisierte 3 Millimeter breite ROI. Form und Größe wurden so adjustiert, dass die Vorhofwand komplett eingeschlossen war, gleichzeitig aber das unbewegliche Perikard ausgeschlossen blieb. Daraufhin führte die Software das eigentliche Speckle-Tracking durch. Nach interner Prüfung der Trackingqualität legte die Software die sich bewegende ROI über die eigentliche 2D-Bildschleife. Somit konnte die Synchronizität der Bewegungen verglichen werden und bei Bedarf durch Adjustierung der Grenzen weiter verbessert werden. Der Referenznullpunkt des LAS wurde wie in der

Ausgangsuntersuchung 2013/2014 am Ende der Diastole definiert. Die Bestimmung erfolgte QRS-getriggert. Da die Software ursprünglich für den linken Ventrikel entwickelt wurde, erfolgte noch eine Unterteilung der ROI in sechs Abschnitte. Die Software errechnete aus den 6 einzelnen LA-Myokardsegmenten einen gemittelten globalen longitudinalen LAS. Die Deformation der einzelnen Segmente sowie des gemittelten globalen Werts wurde über den Herzzyklus hinweg zeitlich als LA-Strainkurve dargestellt. Auf der gemittelten globalen LA-Strainkurve wurden die Strainwerte an den drei Messzeitpunkten: 1) Ende der Diastole, 2) systolischer Spitzenstrain und 3) Strain zu Beginn der LA-Kontraktion ermittelt. Primär wurde neben dem EKG vor allem der Verlauf der Strainkurve selbst für die korrekte Positionierung der Messpunkte verwendet. Das Ende der Diastole, welches per Definition 0 ist, entsprach dem Nadir der LA-Strainkurve und orientierend der R-Welle im simultan abgeleiteten EKG. Der systolische Spitzenstrain entsprach der höchsten positiven Auslenkung der LA-Strainkurve. Das Konsensuspapier definiert den dritten Messpunkt, den Strainwert zu Beginn der LA-Kontraktion, über den Beginn der A-Welle im mitralen Einstromprofil. Während uns die Spitze der P-Welle wiederum nur zur groben Abschätzung diente, orientierte man sich vornehmlich an der LA-Strainkurve nämlich, wenn nach Beginn der P-Welle der horizontale Kurvenverlauf plötzlich steil abfiel. Anhand dieser 3 Messpunkte wurden die drei Phasen der LA-Funktion charakterisiert und der phasische LAS einer jeden Phase konnte entsprechend berechnet werden. Der LASr ergab sich rechnerisch als Differenz aus dem systolischen LA Spitzenstrain und dem Strain zum Ende der Diastole, welcher per Definition Null ist. Somit entsprach LASr schlicht dem systolischen LA-Spitzenstrain ($LASr = \text{LA systolischer Spitzenstrain}$). Der LAScd ergibt sich aus der Differenz zwischen dem Strainwert zu Beginn der LA-Kontraktion und dem systolischen LA-Spitzenstrain. ($LAScd = \text{Strainwert zum Beginn der LA Kontraktion} - \text{LA systolischer Spitzenstrain}$) Der LASct ergibt sich aus der Differenz zwischen dem Strainwert zum Ende der LV Diastole und dem Strainwert zu Beginn der LA Kontraktion. ($LASct = \text{Strainwert zum Ende der Diastole} - \text{Strain zu Beginn der LA Kontraktion}$) Dieses Procedere wurde für jede Teilnehmerin dreimal wiederholt einschließlich der erneuten Festlegung der ROI durch manuelle semi-automatische Endokardabgrenzung, Strainmessung und anschließender Berechnung des phasischen LAS für die einzelnen LA-Funktionsphasen. Anschließend wurde aus allen drei Messungen für jede LA-Funktionsphase der jeweilige Mittelwert des phasischen LAS gebildet und dieser in der Statistik berücksichtigt. Abbildung 7 veranschaulicht das Vorgehen.



Bestimmung des linksatrialen phasischen Strains

linkes oberes Bild: apikaler 4-Kammerblick mit fokussiertem LA Blick. Nach Markierung der „region of interest“ (ROI) stattgehabtem Tracking, erfolgt in einer Bildschleife die visuelle Kontrolle der synchronen Bewegung zwischen der ROI und dem darunter liegenden Myokardgewebe. Rechtes oberes Bild: Kurve mit Verlauf des linksatrialen globalen longitudinalen Strains während des Herzzyklus. Die y-Achse beschreibt den Strainwert, die x-Achse die Zeit. Die roten Punkte markieren die drei Messpunkte (von links nach rechts): 1) Ende der Diastole, 2) linksatrialer systolischer Spitzenstrain, 3) Strain zu Beginn der linksatrialen Kontraktion. Durch die drei Messpunkte werden drei Phasen der linksatrialen Funktion charakterisiert. Der Strain der jeweiligen Phase kann wie folgt berechnet werden: 1) LAS_r = linksatrialer systolischer Spitzenstrain - Strain zum Ende der LV Diastole; 2) LAS_{cd} = Strainwert zum Beginn der linksatrialen Kontraktion - linksatrialer systolischer Spitzenstrain; 3) LAS_{ct} = Strainwert zum Ende der Diastole - Strain zu Beginn der linksatrialen Kontraktion. (LAS_r = linksatrialer Strain während der Reservoir Phase, LAS_{cd} = linksatrialer Strain während der Conduit Phase, LAS_{ct} = linksatrialer Strain während der Contraction Phase) Am unteren Bildrand ist das simultan aufgezeichnete EKG zur zeitlichen Orientierung aufgetragen. Linkes unteres Bild: Messung des transmittalen Einstroms mittels PW-Doppler im fokussierten LA Blick im apikalen 4-Kammerblick. Rechtes unteres Bild: Mitrales Einstromprofil gemessen mittels PW-Doppler. Die Reservoir Funktion des linken Atriums liegt zeitlich zwischen dem Schluss und der erneuten Öffnung der Mitralklappe. Mit Öffnung der Mitralklappe (MVO) beginnt die frühdiastolische Füllung E und die Conduit Phase. Die Conduit Phase erstreckt sich über die Diastole bis zum Beginn der aktiven atrialen Kontraktion, welche im PW Flussprofil als A Welle gekennzeichnet ist. Die Contraction Phase startet mit Beginn der A Welle und endet mit dem Schluss der Mitralklappe (MVC), welcher am Ende der A Welle erfolgt und das Ende der Diastole markiert.

Abbildung 7: Bestimmung des linksatrialen phasischen Strains LAS. Eigene graphische Darstellung in Anlehnung an Badano et al. (56) unter Beachtung des Copyrights.

2.4 Auswertung und statistische Analyse

Die echokardiographische Untersuchung und die Analyse der gespeicherten Bildschleifen erfolgte ohne Kenntnis von Anamnese und klinischen Untersuchungsdaten. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm R (76), Version 4.0.4 (2021-02-15) und dem R Programmpaket pROC (77) für die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse, sowie dem Statistikprogramm GraphPad Prism 9, Version 9.3.1 (350) (2021-12-07) für MacOS.

Für die deskriptive Statistik erfolgte eine Gegenüberstellung der beiden Messzeitpunkte, Ausgangsuntersuchung 2013/2014 und Verlaufsuntersuchung 2019/2020. Die Teilnehmerinnen wurden hierbei entsprechend ihrer diastolischen Funktion zum jeweiligen Zeitpunkt gruppiert. In einer weiteren Übersicht wurden Änderungsgruppen ausgehend von der initialen myokardialen diastolischen Funktion und dem longitudinalen Verlauf mit DD Progress oder kein Progress erstellt und miteinander verglichen. Klinische und echokardiographische Charakteristika wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung für metrische beziehungsweise kontinuierliche Variablen und als absolute sowie prozentuale Häufigkeiten für kategoriale Variablen angegeben.

Aufgrund der geringen Anzahl von Teilnehmerinnen mit initial auffälliger diastolischer Funktion entschied man sich bei der Untersuchung der Mittelwertsunterschiede des ursprünglichen LASr, LAScd und LASct zum paarweisen Vergleich innerhalb der initialen diastolischen Funktionsgruppen. Somit wurde zwischen Teilnehmerinnen mit versus ohne Progress separat für DD0 und DD1 verglichen. Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mittels D'Agostino-Pearson, Anderson-Darling und Shapiro-Wilk Test. Ergänzend wurden QQ-Diagramme herangezogen. Der Vergleich der jeweiligen ungepaarten Gruppen erfolgte schlussendlich mittels Welch t-Test bei ungleichen Varianzen sowie nichtparametrischem Mann-Whitney Test unter Beachtung der jeweiligen Verteilung. Ein $p < 0,05$ galt als statistisch signifikant.

Mittels Kreuztabellen wurde die Beziehung zwischen einer sich im Verlauf verschlechternden diastolischen Funktion und einer zur Ausgangsuntersuchung bereits vorliegenden pathologischen Reduktion des LASr (LASr < 34 %, Cut-off ermittelt durch Youden-Index bei ROC-Analyse) sowie des LAVI (LAVI > 34 ml/m²) und e' (e' < 9 cm/s) berechnet. Die Angaben erfolgten als absolute und relative Häufigkeiten.

Die diagnostische Wertigkeit der phasischen LA-Funktion (LASr und LAScd), LAVI und gemitteltem e' wurde mittels ROC-Kurve analysiert und verglichen. Der optimale Cut-off für LASr und LAScd wurde mittels Youden-Index ermittelt.

Mittels multivariater logistischer Regressionsanalyse wurde der Einfluss von ausgewählten klinischen und echokardiographischen unabhängigen Variablen der Ausgangsuntersuchung auf die Eintrittswahrscheinlichkeit einer diastolischen Funktionsverschlechterung zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung weiter untersucht. In einem ersten Schritt wurde hierfür ein Referenzmodell mit Alter, BMI, gemitteltem e', E/e' und LAVI als Prädiktoren für den Ausgang DD Progress geschaffen. Aufgrund der engen Korrelation (Rangkorrelation nach Spearman, bei fehlender Normalverteilung für LAScd) zwischen LASr und LAScd wurde das Modell in einem zweiten Schritt separat um LASr oder LAScd erweitert. Die beiden erweiterten Modelle wurden mittels korrigiertem Akaike-Informationskriterium (AICc), Fläche unter der ROC-Kurve (AUC), Pseudo-R² (Nagelkerke R²) und Likelihood-Ratio-Test gegenüber dem Referenzmodell verglichen. Zudem erfolgte ein Vergleich zwischen den erweiterten Modellen mittels AICc, AUC und Pseudo-R² (Nagelkerke R²).

Die Auswirkungen auf die Eintrittswahrscheinlichkeit einer diastolischen Funktionsverschlechterung (DD Progress) durch Änderung des initialen LASr wurden in einem Conditional-Effect-Plot veranschaulicht.

2.5 Ethische und rechtliche Grundlagen

Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA/2085/19). Alle Teilnehmerinnen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Teilnehmeranzahl und Beobachtungszeitraum

Von den 258 Teilnehmerinnen mussten 2 aufgrund einer sich neu entwickelten moderat bis schweren Mitralklappeninsuffizienz ($n = 2$), einmalig zudem mit begleitendem Vorhofflimmern, ausgeschlossen werden. 5 weitere Teilnehmerinnen wurden wegen eines unzureichenden Schallfensters ($n = 5$) und 2 weitere bei unzulänglicher Speckle-Tracking Qualität des linken Atriums ($n = 2$), einmalig aufgrund eines Perikardergusses unklarer Genese, exkludiert. Schlussendlich wurden somit 249 Teilnehmerinnen bei der aktuellen Nachbeobachtung statistisch berücksichtigt. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 6,8 Jahre (353,1 Wochen, Interquartilsabstand 343,1–361,1 Wochen).

3.1.2 Klinische und echokardiographische Charakteristika

In der Ausgangsuntersuchung von 2013/2014 zeigten von den 249 Teilnehmerinnen 220 (88,4 %) initial eine unauffällige diastolische Funktion (DD0). 29 Probandinnen (11,7 %) wiesen eine reduzierte diastolische Funktion auf (DD1), während kein Fall einer manifesten diagnostizierten DD (DD2) vorlag.

In der Verlaufsuntersuchung 2019/2020 zeigten von den 249 Teilnehmerinnen aktuell 187 (75,1 %) keinerlei Hinweise für eine DD. 54 Teilnehmerinnen (21,7 %) wiesen eine gestörte diastolische Funktion auf, während bei 8 Probandinnen (3,2 %) eine DD als definitiv gesichert galt. Unter Einschluss von DD1 nahm die Prävalenz der DD von 11,7 % in der Ausgangsuntersuchung auf 24,9 % in der Verlaufsuntersuchung zu. Tabelle 1 stellt die klinischen und echokardiographischen Unterschiede in den verschiedenen diastolischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung und der aktuellen Verlaufsuntersuchung gegenüber.

Tabelle 1: Klinische und echokardiographische Charakteristika zu beiden Messzeitpunkten

<i>Ausgangsuntersuchung (2013/2014)</i>				<i>Verlaufsuntersuchung (2019/2020)</i>			
<i>DD Gruppe</i>	<i>DD0</i>	<i>DD1</i>	<i>Gesamt</i>	<i>DD0</i>	<i>DD1</i>	<i>DD2</i>	<i>Gesamt</i>
n	220	29	249	187	54	8	249

Klinische Charakteristika

Alter (Jahre)	49.9 ± 13.2	64.5 ± 7.01	51.6 ± 13.5	54.1 ± 12.5	68.9 ± 8.7	73.6 ± 7.01	58.0 ± 13.4
BMI (kg/m ²)	24.2 ± 4.47	27.1 ± 4.11	24.5 ± 4.52	24.7 ± 5.03	26.5 ± 4.17	30.5 ± 5.37	25.3 ± 4.99
Hypertonus n (%)	44 (20.0)	15 (51.72)	59 (23.69)	37 (19.79)	34 (64.15)	7 (87.5)	78 (31.45)* (n 248)
Diabetes n (%)	9 (4.09)	3 (10.34)	12 (4.82)	7 (3.74)	7 (13.21)	1 (12.5)	15 (6.05)* (n 248)
KHK n (%)	1 (0.45)	1 (3.44)	2 (0.80)	0 (0)	1 (1.89)	2 (25.0)	3 (1.21)* (n 248)
NYHA II n (%)	23 (10.45)	5(17.24)	28 (11.25)	35 (19.55)	17 (33.33)	5 (62.5)	57 (23.95)* (n 238)
RR sys. (mmHg)	122 ± 14.9	127 ± 11.44	122 ± 14.6	124 ± 11.0	132 ± 10.8	138 ± 8.45	126 ± 11.6* (n 238)
RR diast. (mmHg)	72.8 ± 10.1	75.4 ± 8.41	73.1 ± 9.92	71.3 ± 7.45	75.4 ± 6.79	77.5 ± 6.55	72.3 ± 7.58* (n 240)
Hf (min)	70.8 ± 10.6	70.3 ± 9.07	70.7 ± 10.5	69.2 ± 10.7	67.8 ± 10.3	62.1 ± 6.60	68.7 ± 10.6
(NTpro) BNP (pg/ml)	29.4 ± 21.6	53.2 ± 43.8	32.3 ± 26.3* (n 244)	91.1 ± 64.5	180 ± 144	343 ± 355	118 ± 118* (n 234)

Echokardiographische Charakteristika

Septum (mm)	9.64 ± 1.56	11.9 ± 2.22	9.90 ± 1.79	9.71 ± 1.53	11.40 ± 1.61	13.4 ± 2.21	10.2 ± 1.81* (n 248)
Hinterwand (mm)	9.26 ± 1.45	10.7 ± 1.46	9.43 ± 1.52	9.18 ± 1.38	10.5 ± 1.37	11.9 ± 2.02	9.56 ± 1.56*

							(n 248)
LVEDD (mm)	45.2 ± 4.74	45.2 ± 4.18	45.2 ± 4.67	43.9 ± 4.06	44.1 ± 4.49	44.2 ± 4.16	43.9 ± 4.15* (n 248)
E (cm/s)	0.75 ± 0.16	0.68 ± 0.17	0.74 ± 0.16	0.70 ± 0.15	0.62 ± 0.13	0.74 ± 0.14	0.69 ± 0.15
A (cm/s)	0.61 ± 0.17	0.76 ± 0.15	0.63 ± 0.20	0.59 ± 0.19	0.74 ± 0.18	0.71 ± 0.12	0.63 ± 0.20
E/A	1.36 ± 0.56	0.92 ± 0.28	1.31 ± 0.55	1.31 ± 0.51	0.83 ± 0.27	1.10 ± 0.36	1.21 ± 0.49
DT (ms)	210 ± 45.2	217 ± 56.5	211 ± 46.6* (n 248)	189 ± 43.0	211 ± 46.4	211 ± 53.1	195 ± 44.9
IVRT (ms)	76.0 ± 21.5	93.3 ± 29.7	78.0 ± 23.2* (n 248)	86.3 ± 23.8	108 ± 25.3	131 ± 29.5	92.6 ± 26.8
e' gemittelt (cm/s)	11.8 ± 3.21	7.28 ± 1.40	11.3 ± 3.39	10.6 ± 2.97	6.74 ± 1.12	5.25 ± 1.99	9.62 ± 3.19
e' septal (cm/s)	–	–	–	8.96 ± 2.77	5.73 ± 1.19	4.61 ± 1.64	8.12 ± 2.88
e' lateral (cm/s)	–	–	–	12.3 ± 3.61	7.80 ± 1.63	5.90 ± 2.65	11.1 ± 3.87
E/e'	6.65 ± 1.72	9.63 ± 2.50	7.0 ± 2.06	6.96 ± 1.75	9.39 ± 2.03	15.3 ± 3.96	7.76 ± 2.56
Δ RV/RA Druck (mmHg)	20.9 ± 5.44	25.8 ± 5.78	21.8 ± 5.80* (n 92)	19.0 ± 4.35	22.5 ± 4.86	31.6 ± 8.02	20.2 ± 5.24* (n 150)
LAVI (ml/m ²)	27.4 ± 4.73	36.1 ± 8.57	28.5 ± 5.98	28.3 ± 3.95	38.7 ± 6.39	41.6 ± 6.51	31.0 ± 6.58* (n 248)
GLSLV (%)	–20.9 ± 2.31	–18.3 ± 2.32	20.6 ± 2.45* (n 232)	–20.9 ± 4.03	–19.8 ± 2.28	–18.4 ± 1.60	–20.6 ± 3.71* (n 239)
LVEF (%)	60.8 ± 5.65	58.5 ± 5.83	60.5 ± 5.71* (n 246)	60.6 ± 3.58	60.0 ± 3.83	58.9 ± 5.89	60.4 ± 3.72* (n 248)
TAPSE (mm)	24.0 ± 4.22	23.7 ± 3.41	24.0 ± 4.13* (n 245)	23.8 ± 7.55	22.5 ± 3.02	21.6 ± 4.72	23.5 ± 6.76

Linksatriale Strainmessungen

LASr (%)	39.7 ± 9.69	29.7 ± 6.95	38.6 ± 9.94	37.2 ± 8.47	25.0 ± 4.97	20.4 ± 4.12	34.0 ± 9.54* (n 246)
LAScd (%)	-23.5 ± 9.68)	-14.5 ± 5.19	-22.4 ± 9.70	-21.0 ± 7.59	-10.8 ± 3.65	-8.64 ± 3.26	-18.4 ± 8.19* (n 245)
LASct (%)	-18.0 ± 5.52	-17.3 ± 5.66	-17.9 ± 5.53	-16.4 ± 5.64	-15.1 ± 3.97	-12.4 ± 4.12	-16.0 ± 5.33* (n 245)

DD0: normale diastolische Funktion; DD1: reduzierte diastolische Funktion; DD2: diagnostizierte diastolische Dysfunktion; n: Anzahl der Messungen; *n: Anzahl vorhandener Messungen; BMI: Body-Mass-Index; KHK: koronare Herzkrankheit; NYHA II: New York Heart Association Klassifikation Grad 2; Hf: Herzfrequenz; RR: Blutdruck; (NTpro) BNP: N-terminales pro brain natriuretic peptide (Ausgangsuntersuchung Messung BNP); LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; E und A: früh- und spätdiastolische transmitrale Einflussgeschwindigkeit; DT: Dezelerationszeit; IVRT: isovolumetrische Relaxationszeit; e': frühdiastolische myokardiale Relaxationszeit; E/e': Quotient aus E und e'; Δ RV/RA Druck: Gradient der Trikuspidalinsuffizienz ($TR-V_{max}^2 \times 4$); LAVI: linksatrialer Volumenindex; GLSLV: linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; LASr, LAScd und LASct: linksatrialer reservoir-, conduit- und contraction Strain.

Im Vergleich zu Teilnehmerinnen mit unauffälliger diastolischer Funktion waren jene mit DD älter und wiesen höhere BMI Werte auf. Weitere CVRF, wie aHT oder DM, waren ebenfalls häufiger in den DD-Gruppen vertreten. Eine zunehmende DD-Schwere war mit einem progredienten Anstieg des kardiovaskulären Risikoprofils vergesellschaftet.

Mit steigendem Schweregrad der diastolischen Funktionseinschränkung stieg der Spiegel des BNP beziehungsweise NTproBNP an. Gleichgerichtet stieg der Anteil an Teilnehmerinnen, die eine Dyspnoe bei stärkerer körperlicher Belastung (NYHA II) beschrieb, mit zunehmender diastolischer Funktionseinschränkung an.

Wie eingangs beschrieben erfolgte die Einteilung der diastolischen Funktion mittels der vier Parameter: 1) e' , 2) E/e' -Quotienten, 3) LAVI und der 4) TR-Vmax, die hier als RV-RA-Druckdifferenz angegeben wurde. Dementsprechend zeigte sich mit zunehmender diastolischer Funktionseinschränkung eine deutliche Reduktion der myokardialen Relaxation, gemessen als reduzierte Mitralanulusgeschwindigkeit e' . Während sich in der Verlaufsuntersuchung das e' septal und e' lateral in der DD0-Gruppe noch in der Norm zeigte (Normwerte: e' septal ≥ 7 cm/s und e' lateral ≥ 10 cm/s), lag bereits in der DD1-Gruppe für beide ein pathologischer Wert vor, der in der DD2-Gruppe weiter abfiel. In der Ausgangsuntersuchung wurde lediglich das gemittelte e' erfasst. Der pathologische Wert von < 9 cm/s wurde auch hier bereits in der DD1-Gruppe deutlich unterschritten. Ebenfalls zu erwarten war der Anstieg der drei weiteren Parameter, die vor allem erhöhte Füllungsdrücke widerspiegeln. So zeigte sich der E/e' -Quotient in der DD0-Gruppe noch jeweils unauffällig ($E/e' < 8$), befand sich in der DD1-Gruppe in einem Graubereich ($E/e' 8-14$) und zeigte sich in der Verlaufsuntersuchung in der DD2-Gruppe klar pathologisch ($E/e' > 14$) für das Vorliegen erhöhter Füllungsdrücke. Die TR-Vmax verhielt sich ähnlich wie E/e' . So zeigte sich mit zunehmend eingeschränkter diastolischer Funktion ein progredienter Anstieg, jedoch lag ebenfalls einzig in der DD2-Gruppe ein eindeutig pathologischer Wert vor (Normwert $\leq 2,8$ m/s, entsprechend einer RV-RA-Druckdifferenz nach vereinfachter Bernoulli Gleichung von $\leq 31,36$ mmHg). Im Gegensatz zu E/e' und TR-Vmax zeigte sich der LAVI (Normwert: ≤ 34 ml/m²) bereits in der DD1-Gruppe zu beiden Untersuchungszeitpunkten pathologisch erhöht. Ein progredienter Anstieg war in der DD2-Gruppe zu beobachten.

Bei der septalen und posterioren Wanddicke des linken Ventrikels fiel zu beiden Messzeitpunkten eine progrediente Zunahme mit sich verschlechternder diastolischer Funktion auf.

Der GLSLV zeigte bei erhaltener diastolischer Funktion jeweils einen unauffälligen Wert (Normabsolutwert > 20 %), jedoch fiel dieser mit zunehmender diastolischer Funktionseinschränkung ab, gleichzeitig präsentierte sich die LVEF (Normwert ≥ 54 %) durchweg normal.

Teilnehmerinnen mit zunehmender diastolischer Funktionseinschränkung zeigten einen progredienten Abfall der phasischen LA-Funktionsparameter LASr, LAScd und LASct. Dieser Verlauf war für LASct jeweils am geringsten ausgeprägt. Abbildung 8–10 veranschaulichen diesen Verlauf zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung.

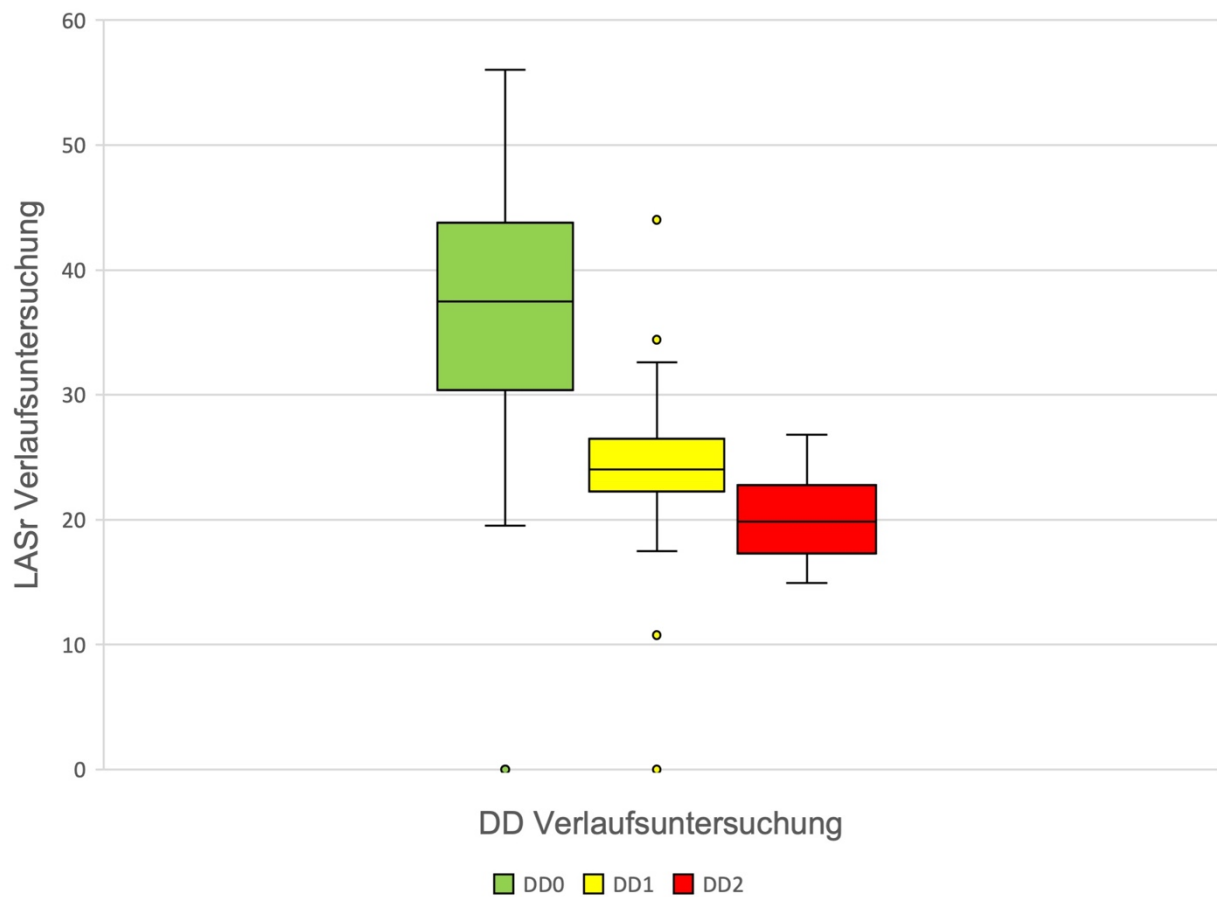


Abbildung 8: Linksatrialer reservoir Strain (LASr) der 3 diastolischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung. DD0: unauffällige diastolische Funktion; DD1: reduzierte diastolische Funktion; DD2: diagnostizierte diastolische Dysfunktion

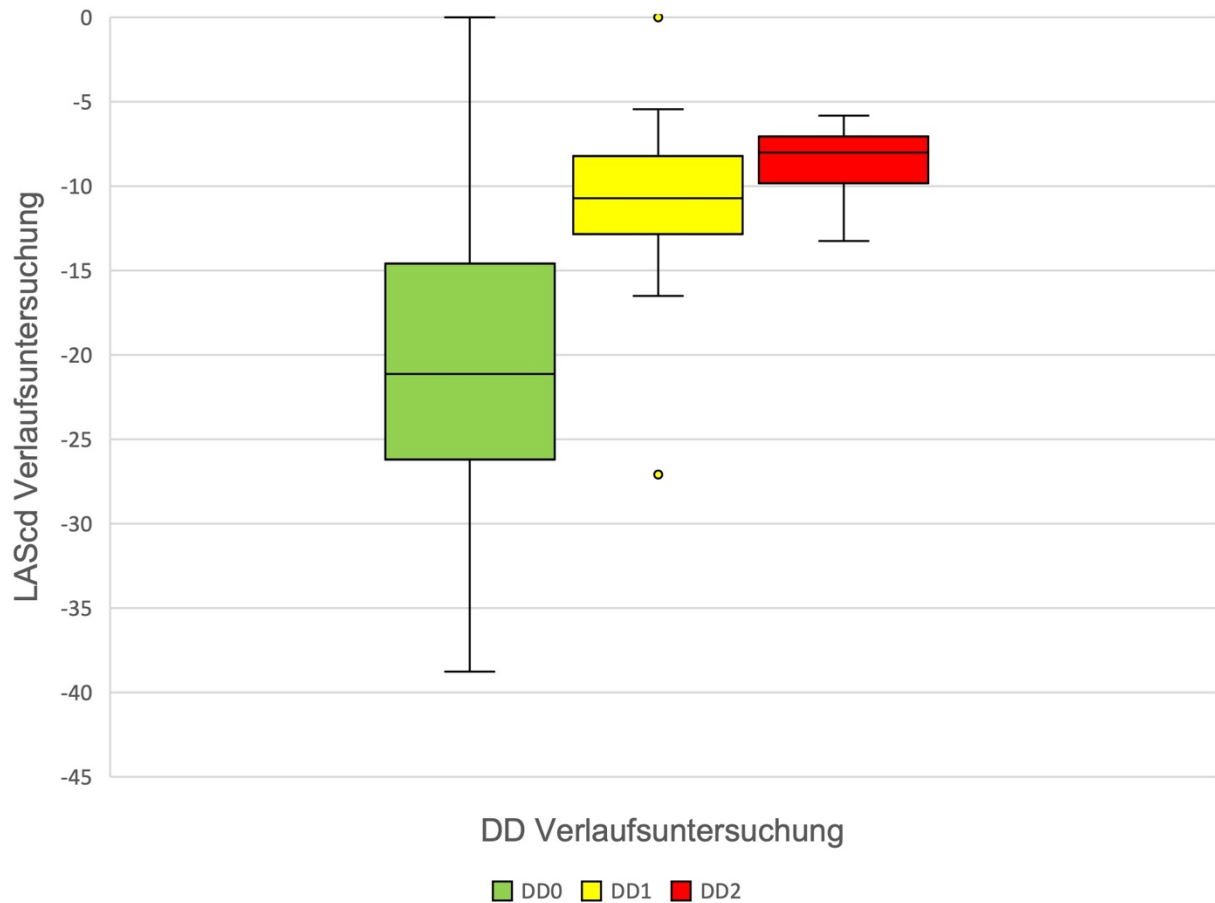


Abbildung 9: Linksatrialer conduit Strain (LAScd) der 3 diastolischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung. DD0: unauffällige diastolische Funktion; DD1: reduzierte diastolische Funktion; DD2: diagnostizierte diastolische Dysfunktion

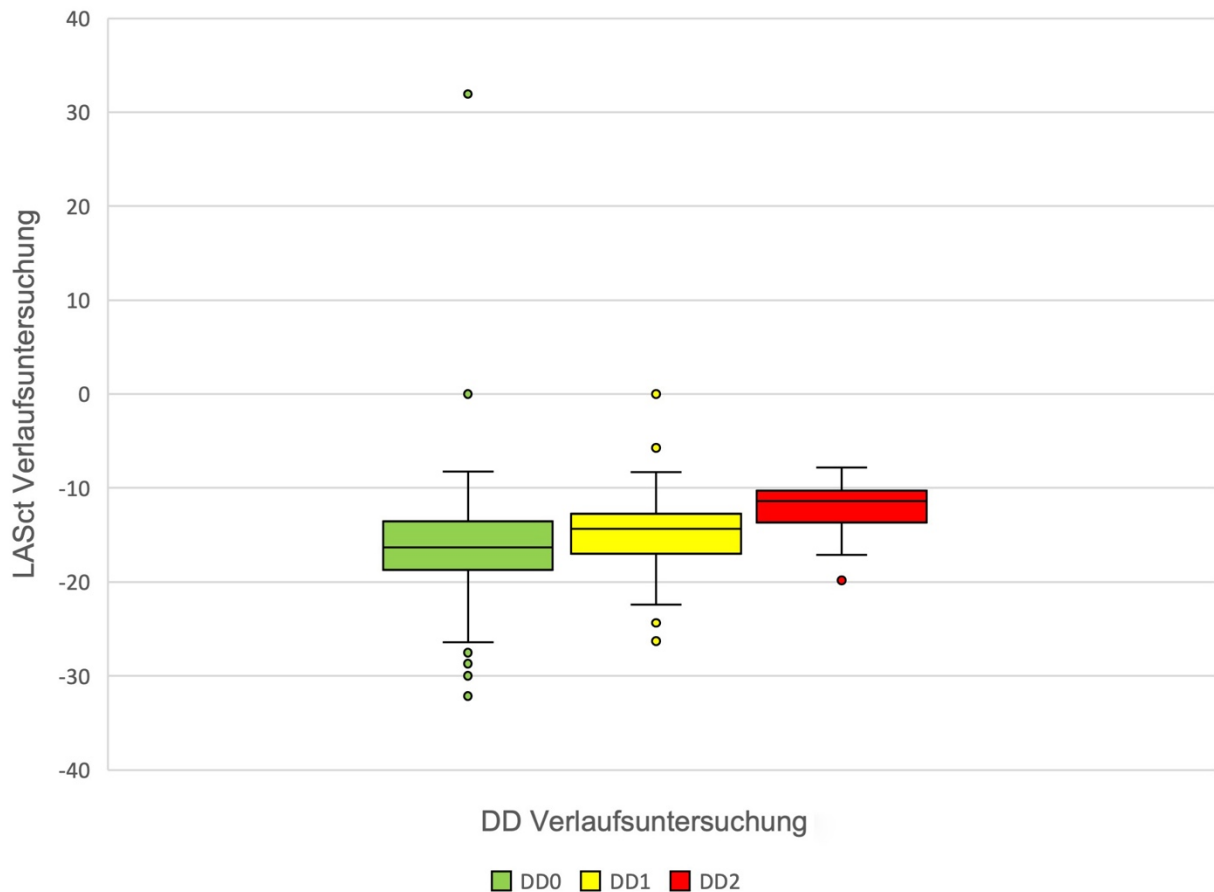


Abbildung 10: Linksatraler contraction Strain (LASct) der 3 diastolischen Funktionsgruppen zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung. DD0: unauffällige diastolische Funktion; DD1: reduzierte diastolische Funktion; DD2: diagnostizierte diastolische Dysfunktion

3.2 Entwicklung der diastolischen Funktion

3.2.1 Gegenüberstellung klinischer und echokardiographischer Charakteristika zu Studienbeginn, gruppiert nach initialer diastolischer Funktion und Verlauf

Bei 40 (16,1 %) der 249 Teilnehmerinnen der Nachuntersuchung verschlechterte sich die diastolische Funktion um mindestens eine Stufe, entsprechend der an die aktuellen Empfehlungen der ASE/EACVI angelehnten Einteilung. Tabelle 2 stellt im Rahmen der Ausgangsuntersuchung erhobene klinische und echokardiographische Parameter verschiedener Verlaufsgruppen gegenüber. Die Gruppierung erfolgte nach initialer

diastolischer Funktion und der longitudinalen Entwicklung. Von den 220 Teilnehmerinnen mit unauffälliger diastolischer Funktion in der Ausgangsuntersuchung zeigten 186 Probandinnen (84,6 %) auch in der Verlaufsuntersuchung keinerlei Verschlechterung. Wohingegen die verbleibenden 34 Frauen (15,5 %) mit initial normaler diastolischer Funktion eine Verschlechterung der diastolischen Funktion im Verlauf erlitten. Von den 29 Teilnehmerinnen mit bereits vorliegender DD1 in der Ausgangsuntersuchung, zeigten 23 Frauen (79,3 %) keine weitere Verschlechterung der diastolischen Funktion, während 6 Teilnehmerinnen (20,7 %) eine weitere Verschlechterung erlitten.

Tabelle 2: Klinische und echokardiographische Charakteristika der Ausgangsuntersuchung unterteilt nach initialer diastolischer Funktion und Änderung im Verlauf

Ausgangsuntersuchung	<i>DD0</i>	<i>DD0</i>	<i>DD1</i>	<i>DD1</i>	Gesamt
Verlaufsuntersuchung	<i>kein Progress</i>	<i>Progress</i>	<i>kein Progress</i>	<i>Progress</i>	
n	186	34	23**	6	249
Klinische Charakteristika					
Alter (Jahren)	47.6 ± 12.5	62.6 ± 9.2	64.0 ± 6.9	66.5 ± 7.7	51.6 ± 13.5
BMI (kg/m ²)	23.8 ± 4.5	26.0 ± 3.9	26.8 ± 4.0	28.4 ± 4.8	24.5 ± 4.5
Hypertonus n (%)	25 (13)	19 (56)	11 (48)	4 (67)	59 (24)
Diabetes n (%)	6 (3)	3 (9)	2 (9)	1 (17)	12 (5)
KHK n (%)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (17)	2 (0.01)
NYHA II n (%)	19 (10)	4 (12)	4 (17)	1 (17)	28 (11)
RR sys. (mmHg)	120.7 ± 14.5	128.7 ± 13.3	124.2 ± 11.1	136.0 ± 7.0	122.5 ± 14.6
RR dias. (mmHg)	72.3 ± 10.0	75.3 ± 10.5	74.4 ± 8.9	79.3 ± 4.8	73.1 ± 9.9
Hf (min)	70.9 ± 10.9	70.2 ± 9.2	71.0 ± 10.0	67.7 ± 3.7	70.7 ± 10.5
BNP (pg/ml)	27.5 ± 2.4	39.9 ± 25.2	51.3 ± 44.9	60.7 ± 42.2	32.3 ± 26.3* (n 244)
Echokardiographische Charakteristika					
Septum (mm)	9 ± 1	11 ± 1.5	11 ± 2	13.2 ± 1.7	9.8 ± 1.8
Hinterwand (mm)	9 ± 1	10 ± 1.5	10 ± 1	11.8 ± 1.5	9.4 ± 1.5
LVEDD (mm)	45.2 ± 4.7	45.0 ± 4.9	45.7 ± 4.1	43.2 ± 4.1	45.2 ± 4.7
E (cm/s)	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2
A (cm/s)	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.6 ± 0.2

E/A	1.4 ± 0.6	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	1.3 ± 0.6
DT (ms)	207 ± 43.9	225 ± 55	214 ± 57	229 ± 59	211 ± 47* (n 248)
IVRT (ms)	73 ± 20	92 ± 21	94 ± 31	91 ± 28	78 ± 23* (n 248)
e' gemittelt (cm/s)	12.4 ± 3.1	8.7 ± 2.0	7.6 ± 1.3	6.0 ± 1.2	11.3 ± 3.4
E/e'	6.5 ± 1.7	7.7 ± 1.5	9.1 ± 2.4	11.6 ± 1.6	7.0 ± 2.1
Δ RV/RA Druck (mmHg)	20.5 ± 5.4	22.7 ± 5.7	25.4 ± 5.8	28.5 ± 6.4	21.8 ± 5.8* (n 92)
LAVI (ml/m ²)	27.0 ± 4.5	30.0 ± 5.3	36.8 ± 8.9	33.6 ± 7.1	28.5 ± 6.0
GLSLV (%)	-21.2 ± 2.12	-19.4 ± 2.8	-18.5 ± 2.2	-17.6 ± 2.9	-20.6 ± 2.5* (n 232)
LVEF (%)	61 ± 6	59.7 ± 7.0	57.8 ± 5.2	61.0 ± 7.9	60.5 ± 5.7* (n 246)
TAPSE (mm)	24.1 ± 4.3	23.6 ± 3.9	24.3 ± 3.2	21.5 ± 3.6	24.0 ± 4.1* (n 245)

Linksatriale Strainmessungen

LASr (%)	41.9 ± 8.5	28.0 ± 7.0	30.6 ± 7.1	26.5 ± 5.6	38.6 ± 9.9
LAScd (%)	-25.4 ± 9.1	-13.2 ± 5.1	-14.9 ± 5.7	-13.0 ± 1.6	-22.4 ± 9.7
LASct (%)	-18.1 ± 5.4	-17.6 ± 6.3	-17.7 ± 5.8	-15.9 ± 5.3	-17.9 ± 5.5

DD0: normale diastolische Funktion; DD1: reduzierte diastolische Funktion; DD2: diagnostizierte diastolische Dysfunktion; n: Anzahl der Messungen; *n: Anzahl vorhandener Messungen; **: Verbesserung von DD1 auf DD0 bei zwei Probandinnen; BMI: Body-Mass-Index; KHK: koronare Herzkrankheit; NYHA II: New York Heart Association Klassifikation Grad 2; Hf: Herzfrequenz; RR: Blutdruck; (NTpro) BNP: N-terminales pro brain natriuretic peptide (Ausgangsuntersuchung Messung BNP); LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; E und A: früh- und spätdiastolische transmitrale Einflussgeschwindigkeit; DT: Dezelerationszeit; IVRT: isovolumetrische Relaxationszeit; e': frühdiastolische myokardiale Relaxationszeit; E/e': Quotient aus E und e'; Δ RV/RA Druck: Gradient der Trikuspidalinsuffizienz (TR-Vmax² x 4); LAVI: linksatrialer Volumenindex; GLSLV: linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; LASr, LAScd und LASct: linksatrialer reservoir-, conduit- und contraction Strain.

In Abhängigkeit von der initialen diastolischen Funktion ergab ein paarweiser Vergleich zwischen Teilnehmerinnen mit stabiler diastolischer Funktion (Kein Progress = P0) und jenen mit diastolischer Funktionsverschlechterung (Progress = P1) ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risikoprofil aufseiten der P1-Gruppen. Letztere waren älter und zeigten höhere BMI Werte. Auch aHT und DM waren in den P1-Gruppen häufiger vertreten. Dieser Trend war sowohl für die initiale DD0- als auch für die DD1-Gruppe zu beobachten. Die DD1-Gruppe wies insgesamt ein höheres kardiovaskuläres Risikoprofil auf und weniger stark ausgeprägte Unterschiede zwischen P0 und P1.

Die P1-Gruppen boten bereits in der Ausgangsuntersuchung höhere BNP Werte als die P0-Gruppen. Ähnlich dem kardiovaskulären Risikoprofil bot die DD1-Gruppe höhere Werte als die DD0-Gruppe und der Unterschied zwischen P0 und P1 war bei DD1 weniger deutlich.

Bei den echokardiographischen Charakteristika waren die Wandstärken von Septum und Hinterwand in den P1-Gruppen jeweils größer als in den P0-Gruppen. Die für die Einteilung verwendeten aktuellen diastolischen Funktionsparameter: gemittelter E/e'-Quotient, LAVI und TR-Vmax verhielten sich erwartungsgemäß ähnlich. So zeigten die P1-Gruppen jeweils höhere Werte im Vergleich zu den P0-Gruppen. Lediglich LAVI stellte hier in der DD1-Gruppe eine Ausnahme dar. Die gemittelte Geschwindigkeit des Mitralanulus e' war in den P1-Gruppen im Vergleich zu den P0-Gruppen deutlich reduziert. Auch bei den echokardiographischen Charakteristika bot die initiale DD1-Gruppe tendenziell pathologischere Werte und Unterschiede zwischen P0 und P1 waren weniger stark ausgeprägt als bei der DD0-Gruppe.

Besonders ausgeprägte Unterschiede waren bei der LA-Strainmessung zwischen P0 und P1 zu verzeichnen. So zeigten Frauen, die initial eine normale diastolische Funktion aufwiesen und in der Nachuntersuchung eine DD entwickelt hatten, bereits in der Ausgangsuntersuchung deutlich reduzierte LASr- und LAScd-Werte, verglichen mit Frauen deren diastolische Funktion durchweg normal blieb. Erneut bot LASct die geringsten Unterschiede. Ebenso wie bei den klinischen und echokardiographischen Charakteristika war der LAS in der DD1-Gruppe im Vergleich zur DD0-Gruppe bereits deutlich reduziert und der Unterschied zwischen P0 und P1 gleichermaßen weniger stark ausgeprägt, aber weiterhin ersichtlich.

Aufgrund der geringen Anzahl von Teilnehmerinnen mit auffälliger diastolischer Funktion (n = 29) in der Ausgangsuntersuchung entschied man sich bei der Untersuchung der Mittelwertsunterschiede zum paarweisen Vergleich innerhalb der beiden initialen

diastolischen Funktionsgruppen. Für die Auswahl eines adäquaten Hypothesentests, mit dem zwischen den jeweiligen zwei unabhängigen Stichproben auf Signifikanz geprüft wurde, erfolgte vorab die Testung auf Normalverteilung mittels D'Agostino-Pearson, Anderson-Darling und Shapiro-Wilk Test. Ergänzend wurden QQ-Diagramme begutachtet.

Für LASr ergab sich:

Tabelle 3: Testung auf Normalverteilung für den linksatrialen reservoir Strain

Ausgangsuntersuchung	<i>DD0</i>	<i>DD0</i>	<i>DD1</i>	<i>DD1</i>
Verlaufsuntersuchung	<i>kein Progress</i>	<i>Progress</i>	<i>kein Progress</i>	<i>Progress</i>
Anderson-Darling Test				
P-Wert	0.2133	0.0001	0.9797	–
bestandener Normalitätstest (alpha = 0.05)?	Ja	Nein	Ja	–
D'Agostino & Pearson Test				
P-Wert	0.5878	<0.0001	0.8533	–
bestandener Normalitätstest (alpha = 0.05)?	Ja	Nein	Ja	–
Shapiro-Wilk Test				
P-Wert	0.2008	<0.0001	0.9838	0.5093
bestandener Normalitätstest (alpha = 0.05)?	Ja	Nein	Ja	Ja

DD0: unauffällige diastolische Funktion; DD1: reduzierte diastolische Funktion

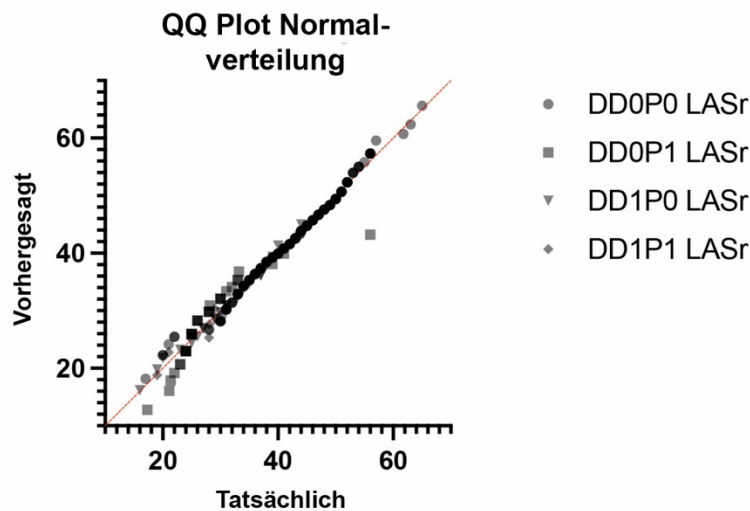


Abbildung 11: QQ-Plot des linksatrialen reservoir Strains (LASr) zwischen den Gruppen mit (DD1) und ohne (DD0) initiale diastolische Dysfunktion mit (P1) und ohne (P0) DD Progress im Verlauf. Die rote Linie der y-Achse markiert die hypothetischen Normalverteilung. Die x-Achse zeigt die tatsächliche Verteilung.

Die Nullhypothese H_0 , dass die Daten aus einer normalverteilten Population entstammten, musste wie in Tabelle 3 ersichtlich für Teilnehmerinnen mit initial unauffälliger diastolischer Funktion, die im Verlauf eine DD entwickelten (DD0P1) bei kleinem p-Wert verworfen werden, so dass die Alternativhypothese H_1 angenommen wurde. Auch der QQ-Plot in Abbildung 11 zeigte, dass diese Gruppe von der vorhergesagten Normalverteilung (rote Linie) stärker abwich. Somit wurde für den Vergleich zwischen P0 und P1 in der DD0-Gruppe auf einen nichtparametrischen Mann-Whitney Test zurückgegriffen. Die DD1-Gruppe weist generell eine geringe Fallzahl auf, sodass sich hier ebenfalls für einen Mann-Whitney Test entschieden wurde.

Der Mann-Whitney Test ergab für den Vergleich von LASr, gemessen zur Ausgangsuntersuchung, zwischen Teilnehmerinnen mit initial unauffälliger diastolischer Funktion, die im Verlauf eine DD entwickelten (DD0P1) (Median 26,0 %; Mittelwert 28,0 %) und jenen mit anhaltend unauffälliger diastolischer Funktion (DD0P0) (Median 42,50 %; Mittelwert 41,9 %) einen signifikanten Unterschied ($U = 619$; exakter p-Wert $< 0,0001$). Da jedoch von zwei unterschiedlichen Verteilungen ausgegangen wurde (DD0P0 normalverteilt), ließ sich hiermit kein konkreter statistischer Unterschied der Mediane und letztlich des Mittelwerts belegen, sondern lediglich ein Unterschied in der gesamten

Verteilung. Für den Vergleich von Teilnehmerinnen mit initial bereits vorliegender DD, die im Verlauf einen Progress aufwiesen (DD1P1) (Median 28,05 %) und jenen die im Verlauf eine unveränderte DD aufwiesen (DD1P0) (Median 31,0 %), ergab sich kein signifikanter Unterschied (U = 45; exakter p Wert = 0,2065).

Abbildungen 12 und 13 veranschaulichen die Unterschiede des LASr zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung zwischen Teilnehmerinnen, die in der Nachuntersuchung eine diastolische Funktionsverschlechterung (P1) zeigten oder konstant zur Voruntersuchung (P0) blieben. Abbildung 12 zeigt hierbei Teilnehmerinnen mit initial unauffälliger diastolischer Funktion (DD0). Abbildung 13 zeigt Probandinnen, die in der Ausgangsuntersuchung bereits eine DD1 aufwiesen.

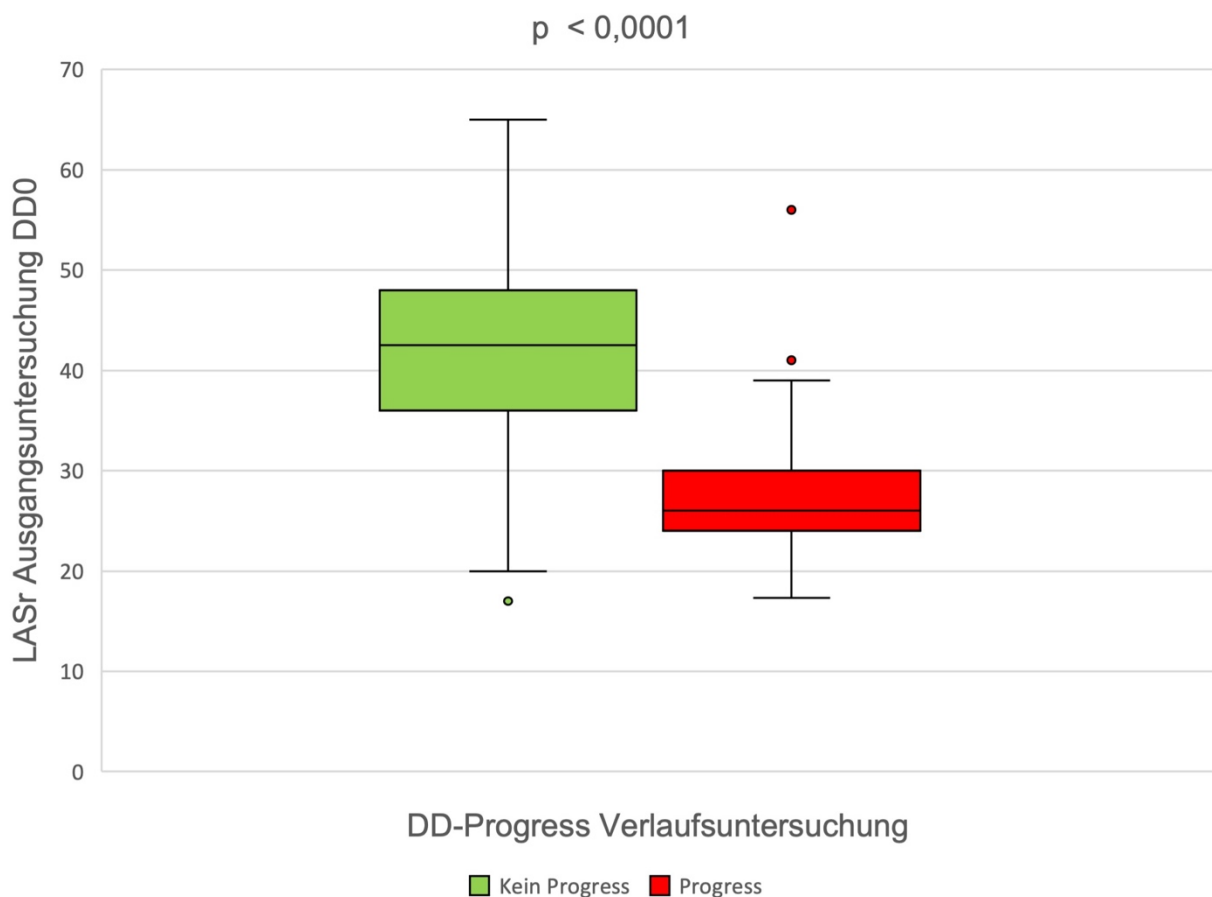


Abbildung 12: Vergleich des initialen linksatrialen reservoir Strains (LASr) zwischen Teilnehmerinnen ohne (Kein Progress) und mit (Progress) diastolischer Funktionsverschlechterung bei initial unauffälliger diastolischer Funktion (DD0). Der p-Wert impliziert einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

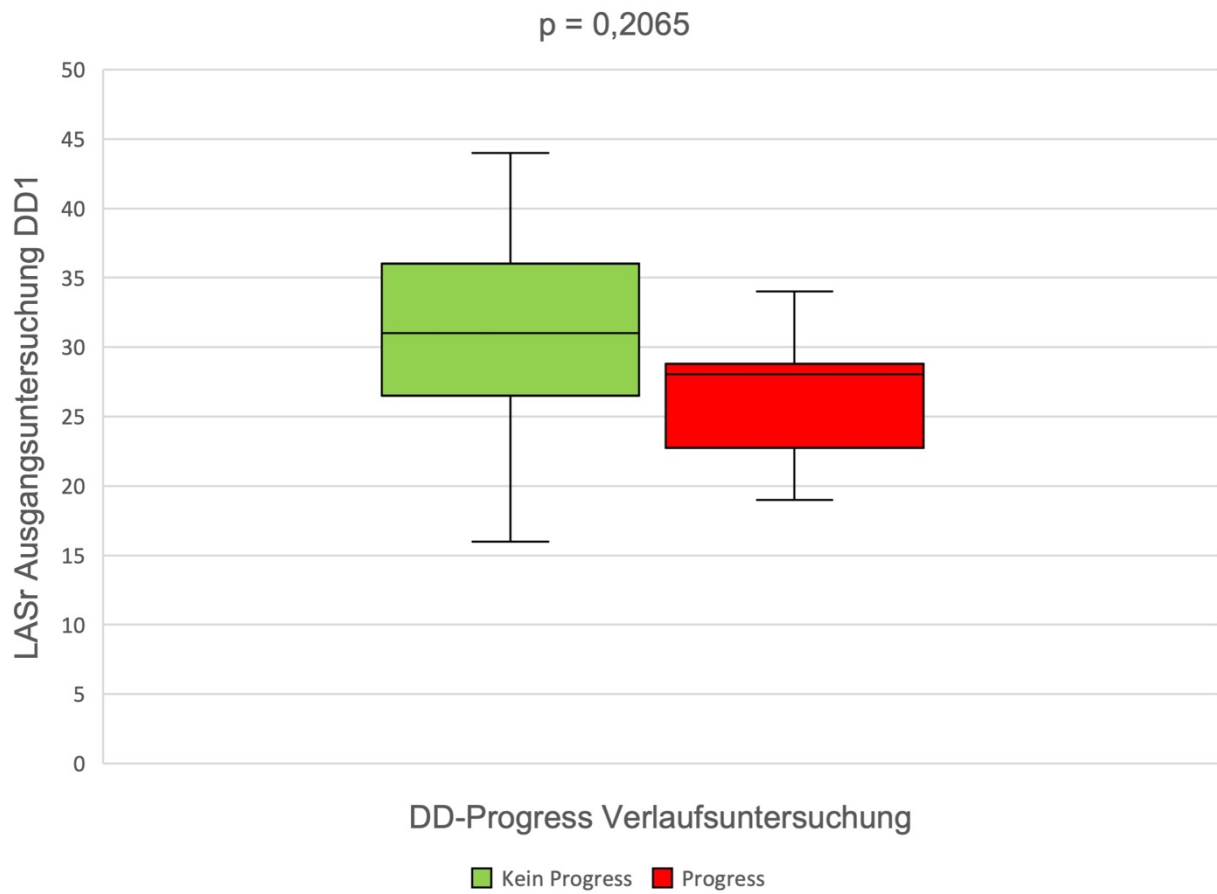


Abbildung 13: Vergleich des initialen linksatrialen reservoir Strains (LASr) zwischen Teilnehmerinnen ohne (Kein Progress) und mit (Progress) diastolischer Funktionsverschlechterung bei initial reduzierter diastolischer Funktion (DD1). Der p-Wert impliziert einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Für LAScd ergab sich:

Tabelle 4: Testung auf Normalverteilung für den linksatrialen conduit Strain

<i>Ausgangsuntersuchung</i>	<i>DD0</i>	<i>DD0</i>	<i>DD1</i>	<i>DD1</i>
<i>Verlaufsuntersuchung</i>	<i>kein Progress</i>	<i>Progress</i>	<i>kein Progress</i>	<i>Progress</i>
Anderson-Darling Test				
P-Wert	0.0235	0.5824	0.3776	–
bestandener Normalitätstest (alpha = 0.05)?	Nein	Ja	Ja	–
D'Agostino & Pearson Test				
P-Wert	0.5316	0.6287	0.1852	–
bestandener Normalitätstest (alpha = 0.05)?	Ja	Ja	Ja	–
Shapiro-Wilk Test				
P-Wert	0.1517	0.7932	0.3184	0.0158
bestandener Normalitätstest (alpha = 0.05)?	Ja	Ja	Ja	Nein

DD0: unauffällige diastolische Funktion; DD1: reduzierte diastolische Funktion

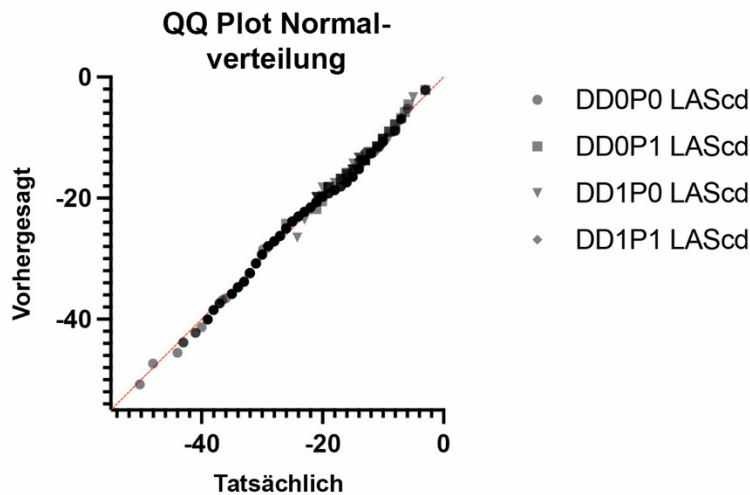


Abbildung 14: QQ-Plot des linksatrialen conduit Strains (LAScd) zwischen den Gruppen mit (DD1) und ohne (DD0) initiale diastolische Dysfunktion mit (P1) und ohne (P0) DD Progress im Verlauf. Die rote Linie der y-Achse markiert die hypothetischen Normalverteilung. Die x-Achse zeigt die tatsächliche Verteilung.

Die Nullhypothese, dass die Daten aus einer normalverteilten Population entstammten, konnte wie in Tabelle 4 ersichtlich für die beiden DD0-Gruppen beibehalten werden. Auch der QQ-Plot (Abbildung 14) zeigte, dass beide mit einer Normalverteilung vereinbar waren. So folgten die gemessenen Daten dem vorhergesagten Verlauf einer Normalverteilung (rote Linie). Folglich wurde für den Vergleich zwischen P0 und P1 in der DD0-Gruppe auf einen t-Test für unabhängige Stichproben zurückgegriffen. Die Standardabweichungen der Mittelwerte beider DD0-Gruppen unterschieden sich deutlich (9,11 versus 5,07). Ein F-Test bestätigte die Varianzheterogenität: $F = 3,229$; $p = 0,0002$; $n = 220$. Sodass letztlich ein Welch t-Test bei ungleichen Varianzen verwendet wurde. Die DD1-Gruppe wies eine geringe Fallzahl auf, sodass sich hier erneut für einen Mann-Whitney Test entschieden wurde.

Im Welch t-Test bei ungleichen Varianzen zeigte sich der Mittelwert der DD0P1-Gruppe (Mittelwert = $-13,2$ %) signifikant geringer im Vergleich zu dem Mittelwert der DD0P0-Gruppe (Mittelwert = $-25,4$ %): $T(78,5) = 11,14$; $p < 0,0001$; Mittelwertunterschied $12,22 \pm 1,097$; 95 % KI 10,04–14,40.

Für den Vergleich von Teilnehmerinnen mit initial bereits vorliegender DD, die im Verlauf einen Progress erlitten (DD1P1) (Median $-13,5$ %) und jenen mit unveränderter DD

(DD1P0) (Median –15 %) ergab sich im Mann-Whitney Test kein signifikanter Unterschied ($U = 50$; exakter p-Wert = 0,3207).

Abbildungen 15 und 16 veranschaulichen die Unterschiede des LAScd zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung zwischen Teilnehmerinnen, die in der Nachuntersuchung eine diastolische Funktionsverschlechterung (P1) zeigten oder konstant zur Voruntersuchung (P0) blieben. Abbildung 15 zeigt hierbei Teilnehmerinnen mit initial unauffälliger diastolischer Funktion (DD0). Abbildung 16 zeigt Probandinnen, die in der Ausgangsuntersuchung bereits eine DD aufwiesen (DD1).

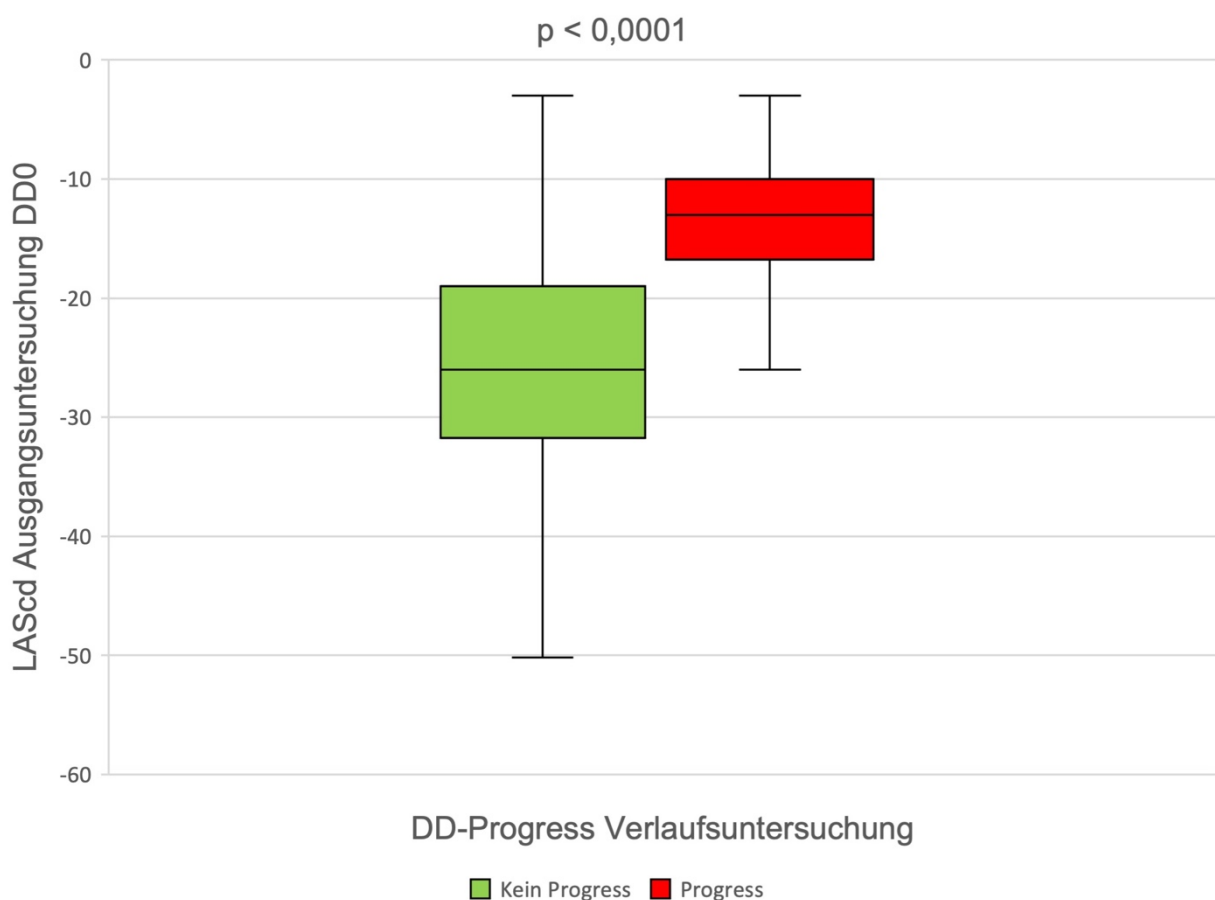


Abbildung 15: Vergleich des initialen linksatrialen conduit Strains (LAScd) zwischen Teilnehmerinnen ohne (Kein Progress) und mit (Progress) diastolischer Funktionsverschlechterung bei initial unauffälliger diastolischer Funktion (DD0). Der p-Wert impliziert einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppen.

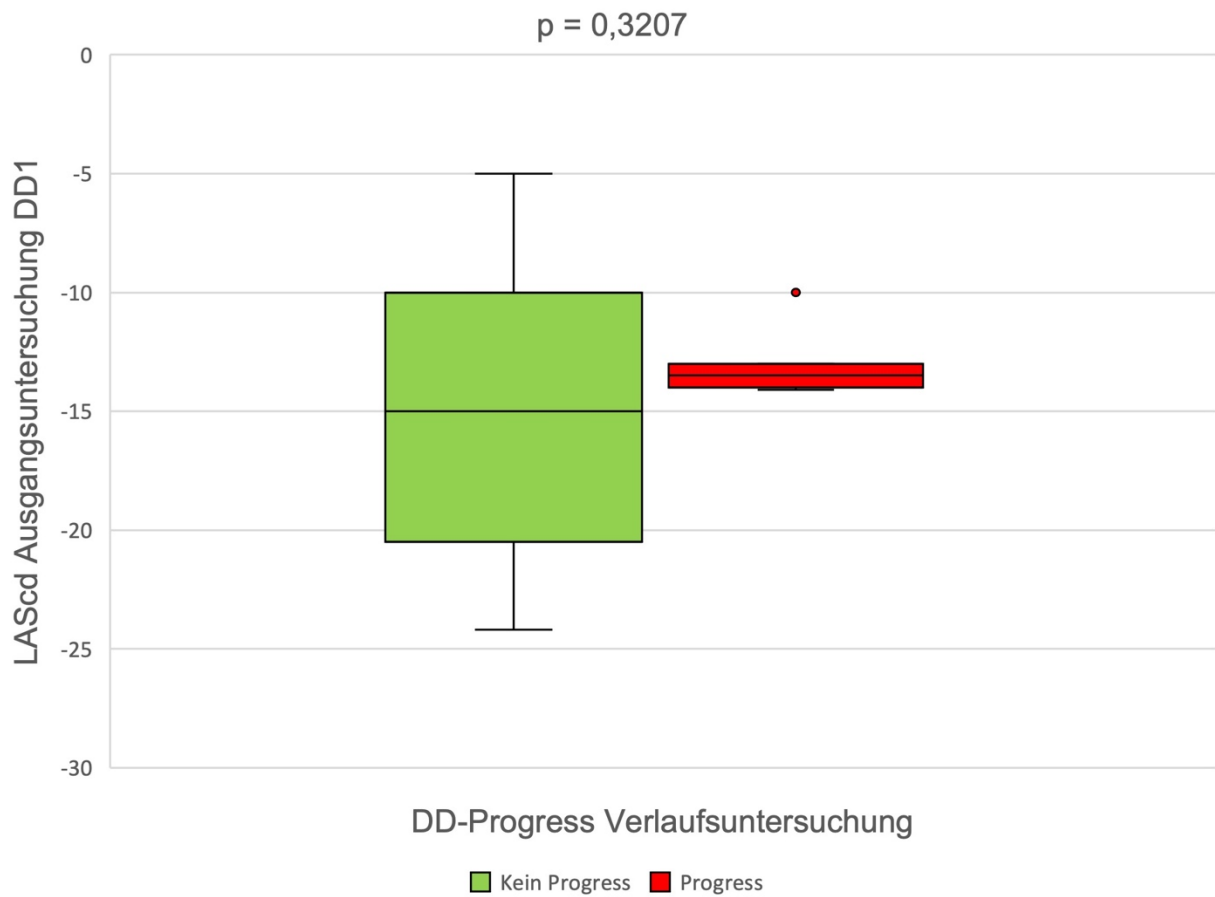


Abbildung 16: Vergleich des initialen linksatrialen conduit Strains (LAScd) zwischen Teilnehmerinnen ohne (Kein Progress) und mit (Progress) diastolischer Funktionsverschlechterung bei initial reduzierter diastolischer Funktion (DD1). Der p-Wert impliziert einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen der Gruppen.

Für LASct ergab sich:

Tabelle 5: Testung auf Normalverteilung für den linksatrialen contraction Strain

<i>Ausgangsuntersuchung</i>	<i>DD0</i>	<i>DD0</i>	<i>DD1</i>	<i>DD1</i>
<i>Verlaufsuntersuchung</i>	<i>kein Progress</i>	<i>Progress</i>	<i>kein Progress</i>	<i>Progress</i>
Anderson-Darling Test				
P-Wert	0.0007	0.2567	0.0850	–
bestandener Normalitätstest (alpha = 0.05)?	Nein	Ja	Ja	–
D'Agostino & Pearson Test				
P-Wert	<0.0001	0.0499	0.2660	–
bestandener Normalitätstest (alpha = 0.05)?	Nein	Nein	Ja	–
Shapiro-Wilk Test				
P-Wert	<0.0001	0.1125	0.0642	0.8585
bestandener Normalitätstest (alpha = 0.05)?	Nein	Ja	Ja	Ja

DD0: unauffällige diastolische Funktion; DD1: reduzierte diastolische Funktion

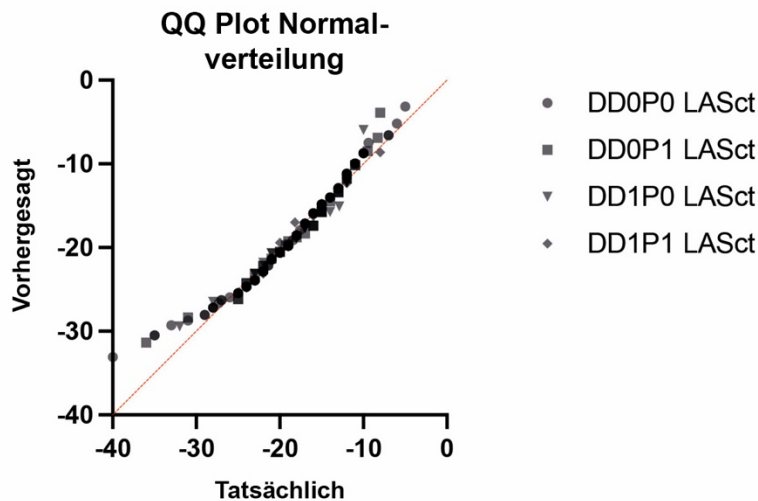


Abbildung 17: QQ-Plot des linksatrialen contraction Strains (LASct) zwischen den Gruppen mit (DD1) und ohne (DD0) initiale diastolische Dysfunktion mit (P1) und ohne (P0) DD Progress im Verlauf. Die rote Linie der y-Achse markiert die hypothetischen Normalverteilung. Die x-Achse zeigt die tatsächliche Verteilung.

Die Nullhypothese H_0 , dass die Daten aus einer normalverteilten Population entstammten, musste wie in Tabelle 5 ersichtlich für Teilnehmerinnen mit DD0P0 bei kleinem p-Wert verworfen werden, so dass die Alternativhypothese H_1 angenommen wurde. Auch der QQ-Plot (Abbildung 17) zeigte, dass diese Gruppe von der vorhergesagten Normalverteilung (rote Linie) stärker abwich. Somit wurde für den Vergleich zwischen P0 und P1 in der DD0-Gruppe auf einen nichtparametrischen Mann-Whitney Test zurückgegriffen. Für die DD1-Gruppe wurde sich wie zuvor ebenfalls für einen Mann-Whitney Test entschieden.

Der Mann-Whitney Test ergab für den Vergleich von LASct, gemessen zur Ausgangsuntersuchung, zwischen Teilnehmerinnen mit DD0P1 (Median 16,0 %) und jenen mit DD0P0 (Median 18,0 %) keinen signifikanten Unterschied ($U = 2909$; exakter p-Wert = 0,4588). Für Teilnehmerinnen mit initial bereits vorliegender DD ergab sich beim Vergleich DD1P0 (Median 17,0 %) versus DD1P1 (Median 16,6 %) ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($U = 59,5$; exakter p-Wert = 0,6256).

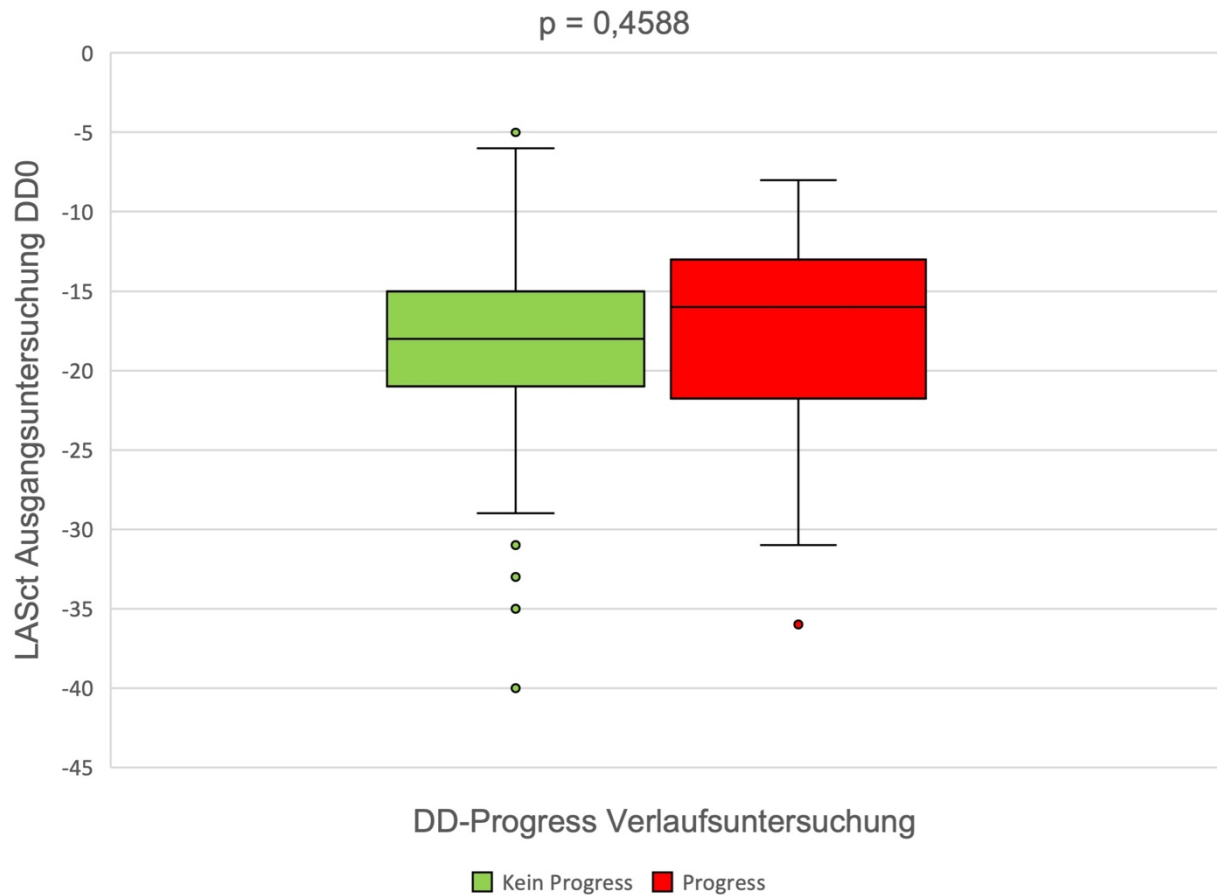


Abbildung 18: Vergleich des initialen linksatrialen contraction Strains (LASct) zwischen Teilnehmerinnen ohne (Kein Progress) und mit (Progress) diastolischer Funktionsverschlechterung bei initial unauffälliger diastolischer Funktion (DD0). Der p-Wert impliziert einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen der Gruppen.

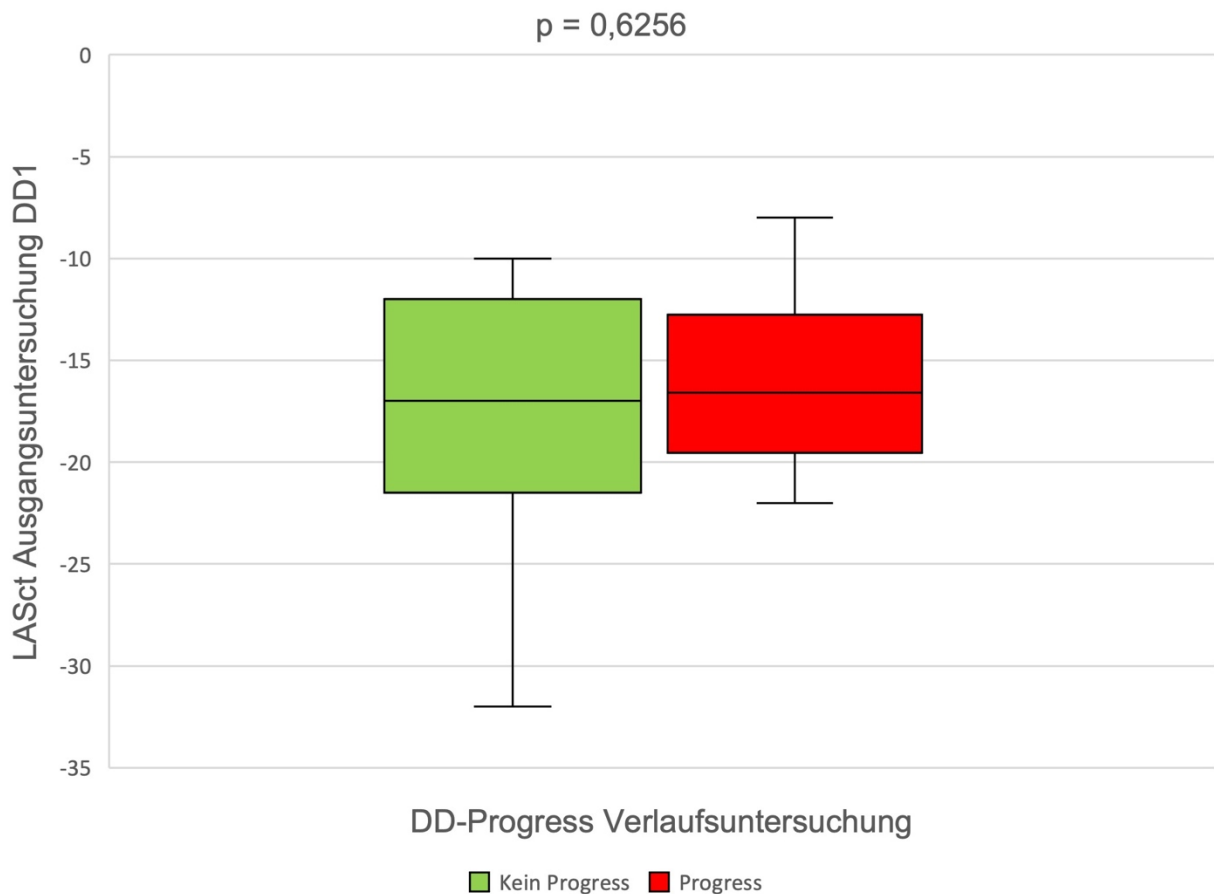


Abbildung 19: Vergleich des initialen linksatrialen contraction Strains (LASct) zwischen Teilnehmerinnen ohne (Kein Progress) und mit (Progress) diastolischer Funktionsverschlechterung bei initial reduzierter diastolischer Funktion (DD1). Der p-Wert impliziert einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen der Gruppen.

Abbildung 18 und 19 veranschaulichen die nicht-signifikanten Unterschiede des LASct in der Ausgangsuntersuchung zwischen Teilnehmerinnen, die in der Nachuntersuchung eine diastolische Funktionsverschlechterung (P1) zeigten oder konstant zur Voruntersuchung (P0) blieben. Abbildung 18 zeigt hierbei Teilnehmerinnen mit initial unauffälliger diastolischer Funktion (DD0). Abbildung 19 zeigt Probandinnen, die in der Ausgangsuntersuchung bereits eine DD aufwiesen (DD1).

3.3 Prädiktoren der diastolischen Dysfunktion

3.3.1 Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion und initial reduzierter echokardiographischer diastolischer Funktionsparameter

Von allen Teilnehmerinnen, unabhängig von der initialen diastolischen Funktion, wiesen 166 einen LASr ≥ 34 % auf und 83 einen kleineren Wert. Von den 166 Frauen hatten 4, also nur 2,4 %, eine Verschlechterung der diastolischen Funktion in der Nachuntersuchung gezeigt, während die restlichen 97,6 % keine Änderung aufwiesen. Von den 83 mit initial reduziertem LASr boten immerhin 36 Teilnehmerinnen, also 43,4 %, eine diastolische Funktionsverschlechterung. Betrachtet man diese Kreuztabelle aus Sicht der diastolischen Funktionsdynamik, so zeigten 90,0 % aller Teilnehmerinnen, die eine Funktionsverschlechterung aufwiesen, in der Ausgangsuntersuchung eine pathologische Reduktion von LASr. Gleichzeitig zeigten 77,5 % der Teilnehmerinnen ohne diastolische Funktionsverschlechterung initial einen unauffälligen LASr (Kreuztabelle 6).

Tabelle 6: Kreuztabelle des linksatrialen reservoir Strains

<i>a</i>	<i>Progress 0</i>	<i>Progress 1</i>
<i>Risiko 0</i>	162	4
<i>Risiko 1</i>	47	36

<i>b</i>	<i>Progress 0</i>	<i>Progress 1</i>
<i>Risiko 0</i>	0.9759	0.0240
<i>Risiko 1</i>	0.5663	0.4337

<i>c</i>	<i>Progress 0</i>	<i>Progress 1</i>
<i>Risiko 0</i>	0.7751	0.1
<i>Risiko 1</i>	0.2249	0.9

a) Gegenüberstellung der absoluten Zahl an Probandinnen mit LASr ≥ 34 %, als Risiko 0 bezeichnet und LASr < 34 %, als Risiko 1 bezeichnet. Progress 0 entspricht einer gleichbleibenden diastolischen Funktion, während Progress 1, eine diastolische Funktionsverschlechterung beschreibt. b) Relative Häufigkeiten, in diesem Fall, relativ zu

der Risikogruppe bzw. des ursprünglichen LASr Wertes (Zeilensumme). Durch Multiplikation mit 100 als Prozentangabe zu verstehen. c) Relative Häufigkeiten, hier relativ zu der Progressgruppe (Spaltensumme). Durch Multiplikation mit 100 als Prozentangabe zu verstehen.

Die aktuellen leitliniengerechten diastolischen Funktionsparameter wurden auf die gleiche Art untersucht. In der Ausgangsuntersuchung (Kreuztabelle 7) zeigten 213 Teilnehmerinnen einen unauffälligen LAVI, 36 boten einen LAVI > 34 ml/m². Bei der Gruppe mit einem LAVI > 34 ml/m² entwickelten lediglich 25 % eine Verschlechterung der diastolischen Funktion, parallel zeigten 75 % keine Dynamik. Eine ähnliche Verteilung wiesen die Teilnehmerinnen mit initial normwertigem LAVI auf: 85,5 % zeigten eine unveränderte diastolische Funktion, während 14,6 % eine Verschlechterung erlitten. Aus Sicht der diastolischen Funktionsentwicklung zeigten von allen Teilnehmerinnen, welche keine Funktionsverschlechterung boten, deutliche 87,1 % initial einen unauffälligen LAVI. Jedoch zeigten auch 77,5 % aller Teilnehmerinnen, die eine Funktionsverschlechterung erlitten, initial einen unauffälligen LAVI. Parallel zeigten somit nur 22,5 % aller Teilnehmerinnen mit diastolischer Funktionsverschlechterung einen initial pathologischen LAVI.

Tabelle 7: Kreuztabelle des linksatrialen Volumenindex

<i>a</i>	<i>Progress 0</i>	<i>Progress 1</i>
<i>Risiko 0</i>	182	31
<i>Risiko 1</i>	27	9

<i>b</i>	<i>Progress 0</i>	<i>Progress 1</i>
<i>Risiko 0</i>	0.8545	0.1455
<i>Risiko 1</i>	0.75	0.25

<i>c</i>	<i>Progress 0</i>	<i>Progress 1</i>
<i>Risiko 0</i>	0.8708	0.775
<i>Risiko 1</i>	0.1292	0.225

a) Gegenüberstellung der absoluten Zahl an Probandinnen mit $LAVI \leq 34 \text{ ml/m}^2$, als Risiko 0 bezeichnet und $LAVI > 34 \text{ ml/m}^2$ als Risiko 1 bezeichnet. Progress 0 entspricht einer gleichbleibenden diastolischen Funktion, während Progress 1 eine diastolische Funktionsverschlechterung beschreibt. b) Relative Häufigkeiten, in diesem Fall, relativ zu der Risikogruppe bzw. des ursprünglichen LAVI Wertes. Durch Multiplikation mit 100 als Prozentangabe zu verstehen. c) Relative Häufigkeiten, hier relativ zu der Progressgruppe. Durch Multiplikation mit 100 als Prozentangabe zu verstehen.

Im Rahmen der Ausgangsuntersuchung wurde für das laterale und septale e' ein Mittelwert aus beiden verwendet. Ein gemittelt $e' < 9 \text{ cm/s}$ galt als pathologisch. 177 Probandinnen zeigten initial ein unauffälliges e' , während 72 pathologische Werte aufwiesen. Die Absolutwerte und relativen Häufigkeiten von e' waren von den vier empfohlenen LL-Parametern am ehesten mit denen von LASr vergleichbar, jedoch weiterhin unterlegen. So zeigten nur 9,6 % mit initial unauffälligem e' eine Verschlechterung ihrer diastolischen Funktion, während 90,4 % keine Verschlechterung zeigten. 31,9 % der Teilnehmerinnen mit anfänglich pathologisch reduziertem e' entwickelten im Verlauf eine diastolische Funktionsverschlechterung. Aus Sicht der diastolischen Funktionsdynamik zeigten 76,6 % aller Teilnehmerinnen ohne eine Funktionsverschlechterung initial ein unauffälliges e' , während 57,5 % der Teilnehmerinnen mit Funktionsverschlechterung ein pathologisch reduziertes e' in der Ausgangsuntersuchung boten. (Kreuztabelle 8)

Tabelle 8: Kreuztabelle der frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit

<i>a</i>	<i>Progress 0</i>	<i>Progress 1</i>
<i>Risiko 0</i>	160	17
<i>Risiko 1</i>	49	23

<i>b</i>	<i>Progress 0</i>	<i>Progress 1</i>
<i>Risiko 0</i>	0.9040	0.0960
<i>Risiko 1</i>	0.6806	0.3194

<i>c</i>	<i>Progress 0</i>	<i>Progress 1</i>
<i>Risiko 0</i>	0.7656	0.425
<i>Risiko 1</i>	0.2344	0.575

a) Gegenüberstellung der absoluten Zahl an Probandinnen mit gemitteltem $e' \geq 9$ cm/s, als Risiko 0 bezeichnet und $e' < 9$ cm/s als Risiko 1 bezeichnet. Progress 0 entspricht einer gleichbleibenden diastolischen Funktion, während Progress 1 eine diastolische Funktionsverschlechterung beschreibt. b) Relative Häufigkeiten, in diesem Fall, relativ zu der Risikogruppe, bzw. des ursprünglichen e' Wertes. Durch Multiplikation mit 100 als Prozentangabe zu verstehen. c) Relative Häufigkeiten, hier relativ zu der Progressgruppe. Durch Multiplikation mit 100 als Prozentangabe zu verstehen.

Die TR-Vmax lieferte keinen Beitrag zur Prädiktion einer sich verschlechternden diastolischen Funktion, da diese bei 157 Probandinnen nicht ableitbar war. Bei lediglich 3 Probandinnen lag eine pathologische Erhöhung vor, hiervon entwickelte eine einen Progress ihrer DD. Ähnlich verhielt es sich mit der Beurteilung des E/e' -Quotienten, der bei 247 Teilnehmerinnen ≤ 14 war und somit nicht als pathologisch erhöht galt.

3.3.2 Receiver Operating Characteristic Kurvenanalyse des linksatrialen Strains zur Bestimmung der prädiktiven Eigenschaften bei diastolischer Funktionsverschlechterung

Unabhängig vom initialen diastolischen Funktionsstatus besaß LASr und LAScd eine sehr hohe Diskriminierungsfähigkeit, um zwischen Teilnehmerinnen mit P0 und P1 zu unterscheiden und so eine sich verschlechternde diastolische Funktion vorherzusagen. Die diagnostische Wertigkeit war für LASr mit einer AUC von 0,88 (95 % KI: 0,82–0,94) sehr gut und für LAScd mit einer AUC von 0,84 (95 % KI: 0,79–0,89) ebenfalls gut. (78) Im direkten Vergleich zeigte der Standardparameter LAVI lediglich eine mäßige diagnostische Wertigkeit mit einer AUC von 0,63 (95 % KI: 0,54–0,73). Abbildung 20 zeigt die entsprechenden ROC-Kurven. Somit eignen sich LASr und LAScd wesentlich besser eine sich verschlechternde diastolische Funktion vorherzusagen, als der aktuell in der LL verwendete LAVI.

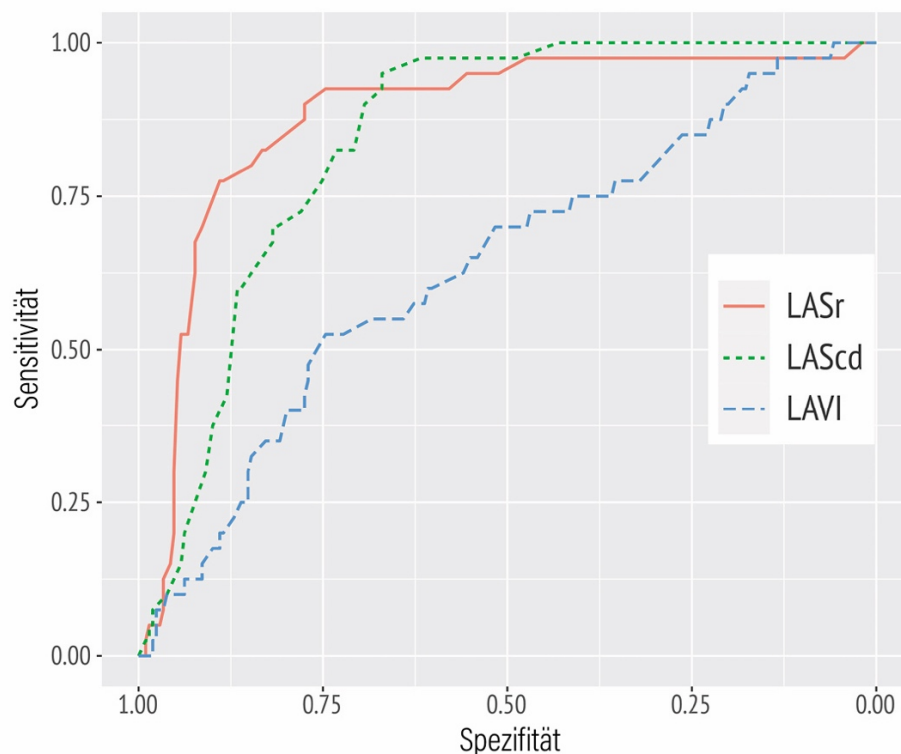


Abbildung 20: Vergleich der ROC-Kurven: linksatrialer reservoir Strain (LASr), linksatrialer conduit Strain (LAScd) sowie linksatrialer Volumenindex (LAVI)

Für LASr lag bei einem Cut-off-Wert von $< 34\%$ ein maximaler Youden-Index von 0,68 vor. Die Sensitivität lag bei 90 % und die Spezifität bei 78 % die Entwicklung einer DD vorherzusagen, beziehungsweise zwischen progredienter und nicht progredienter Gruppe zu differenzieren. Für LAScd lag der maximale Youden-Index von 0,56 bei einem Cut-off-Wert von $> -17,5\%$. Die Sensitivität betrug hier 83 % und die Spezifität 73 %. Das gemittelte e' zeigte von den aktuellen diastolischen Funktionsparametern die höchste Diskriminierungsfähigkeit mit einer AUC von 0,80 (95 % KI: 0,74–0,86). Der E/ e' -Quotient war mit einer AUC von 0,72 (95 % KI: 0,65–0,80) bereits deutlich unterlegen. Die RV-RA-Druckdifferenz beziehungsweise die TR-Vmax war ursprünglich bei 157 Teilnehmerinnen nicht ableitbar, sodass die Berechnung hier nur auf 92 Personen basierte. Mit einer AUC von 0,60 (95 % KI: 0,45–0,76) lag sie noch hinter LAVI.

Der in der Verlaufsuntersuchung erhobene LASr bot zudem eine hohe Diskriminierungsfähigkeit um zwischen DD0 und DD (hier definiert als Kombination von DD1 und DD2) zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung zu unterscheiden. Die AUC betrug 0,90 (95 % KI: 0,86–0,94). Somit wurde neben dem prädiktiven Charakter auch die anhaltende diagnostische Wertigkeit unter der gegenwärtigen Graduierung der DD unterstrichen.

3.3.3 Multivariate logistische Regressionsanalyse selektierter Charakteristika zur Identifikation relevanter Einflüsse auf die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion

Mittels multivariater logistischer Regressionsanalyse wurde der Einfluss ausgewählter unabhängiger Variablen (Alter, BMI, gemitteltes e' , E/ e' -Quotient, LAVI, LASr und LAScd) der Ausgangsuntersuchung auf die Eintrittswahrscheinlichkeit einer diastolischen Funktionsverschlechterung zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung weiter untersucht. Die dichotome abhängige Variable DD-Progress wurde als Zustandsverschlechterung der diastolischen Funktion um eine Funktionsgruppe, entsprechend dem an die aktuelle ASE/EACVI-LL angelehnten Algorithmus, definiert. (6) Die initiale diastolische Funktion war hierbei irrelevant. Aufgrund der signifikanten Korrelation der beiden LA-Strainparameter ($r_s = -0,8636$, $p < 0,001$, $n = 249$) wurden für LASr und LAScd je ein separates Regressionsmodell erstellt.

Im Vergleich zum Referenzmodell, welches Alter, BMI, gemittelttes e', E/e'-Quotient und LAVI beinhaltete, führte eine Erweiterung um LASr oder LAScd jeweils zu einer Verbesserung des Modells. Für das erweiterte Modell mit LASr ergab sich gegenüber dem Referenzmodell ein signifikanter Likelihood-Ratio-Test ($X^2(1) = 29,03$; $p < 0,001$), ein deutlich niedrigeres AICc (155,4 vs. 182,4) und ein höheres Nagelkerke R^2 (0,46 vs. 0,31). Auch die AUC (0,90 vs. 0,82) war im erweiterten Modell höher. Für das erweiterte Modell mit LAScd ergab sich gegenüber dem Referenzmodell ebenfalls ein signifikanter Likelihood-Ratio-Test ($X^2(1) = 15,95$; $p < 0,001$), ein niedrigeres AICc (168,9 vs. 183) und ein höheres Nagelkerke R^2 (0,39 vs. 0,31). Auch die AUC (0,87 vs. 0,82) war im erweiterten Modell höher. Im direkten Vergleich der erweiterten Modelle schnitt jenes mit LASr in allen Belangen besser ab. So lag der AICc für das um LASr erweiterte Modell unter dem von LAScd (155,4 vs. 168,9). Das Nagelkerke R^2 lag über dem von LAScd (0,46 vs. 0,39), ebenso wie auch die AUC (0,90 vs. 0,87).

Tabelle 9: Multivariate logistische Regressionsanalyse – Erweitertes Modell zur Analyse des linksatrialen reservoir Strain

	Beta	Std. Fehler	z-Wert	p-Wert	OR	UL	OL
Konstante	-2.904	0.39	-7.47	<0.001	0.055	0.023	0.108
Klinische Charakteristika							
Alter	0.051	0.03	1.92	0.05	1.052	1.00	1.110
BMI	-0.013	0.06	-0.23	0.82	0.987	0.881	1.096
Echokardiografische Charakteristika							
e' gemittelt	-0.114	0.12	-0.93	0.35	0.892	0.697	1.132
E/e'	-0.025	0.13	0.19	0.85	0.976	0.749	1.264
LAVI	-0.002	0.03	-0.06	0.96	0.998	0.936	1.064
Linksatriale Strainmessungen							
LASr	-0.155	0.03	-4.74	<0.001	0.856	0.799	0.910

Prädiktive Wertigkeit ausgewählter Charakteristika für die Entwicklung/Verschlechterung einer diastolischen Dysfunktion; Beta: Regressionskoeffizient β ; Std. Fehler: Standardfehler; OR: Odds Ratio; UL und OL: unteres und oberes 95%iges

Konfidenzintervall der OR; BMI: Body-Mass-Index; e' gemittelt: frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit; E: frühdiastolische transmitrale Einflussgeschwindigkeit; E/e': Quotient aus E und e'; LAVI: linksatrialer Volumenindex; LASr: linksatrialer reservoir Strain.

Tabelle 10: Multivariate logistische Regressionsanalyse – Erweitertes Modell zur Analyse des linksatrialen conduit Strain

	Beta	Std. Fehler	z-Wert	p-Wert	OR	UL	OL
Konstante	-1.662	3.13	0.53	0.60	0.190	0.0004	90.43
Klinische Charakteristika							
Alter	0.045	0.03	1.77	0.08	1.046	0.996	1.101
BMI	0.005	0.05	0.09	0.93	1.005	0.906	1.104
Echokardiografische Charakteristika							
e' gemittelt	-0.098	0.12	0.80	0.43	0.907	0.708	1.149
E/e'	-0.005	0.12	0.04	0.97	0.995	0.776	1.265
LAVI	0.022	0.03	0.75	0.46	1.022	0.965	1.084
Linksatriale Strainmessungen							
LAScd	0.131	0.04	3.76	<0.001	1.140	1.068	1.226

Prädiktive Wertigkeit ausgewählter Charakteristika für die Entwicklung/Verschlechterung einer diastolischen Dysfunktion; β : Regressionskoeffizient; Std. Fehler: Standardfehler; OR: Odds Ratio; UL und OL: unteres und oberes 95 % Konfidenzintervall; BMI: Body-Mass-Index; e' gemittelt: frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit; E: frühdiastolische transmitrale Einflussgeschwindigkeit; E/e': Quotient aus E und e; LAVI: linksatrialer Volumenindex; LAScd: linksatrialer conduit Strain.

Tabelle 9 zeigt die Regressionsanalyse mit LASr, Tabelle 10 jene mit LAScd. Im Regressionsmodell unter Einschluss von LASr zeigte einzig die unabhängige Variable LASr mit einem $p < 0,001$ einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable DD-Progress. Der Regressionskoeffizient Beta von LASr betrug $-0,155$. Der exponierte

Regressionskoeffizient der logistischen Regression, die Odds Ratio (OR), lag für LASr mit 0,856 unter dem Wert 1, was korrelierend einem negativen Einfluss entsprach. Dies bedeutet, dass die Odds eines DD Progresses bei einer Zunahme des LASr um eine Einheit, um den Faktor 0,856 reduziert wurden. Durch den fehlenden Einschluss von 1 in das 95 % KI der OR wurde ein signifikanter Einfluss ergänzend bestätigt.

Im Regressionsmodell unter Einschluss von LAScd zeigte einzig die unabhängige Variable LAScd mit einem $p < 0,001$ einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable DD-Progress. Für LAScd lag der Regressionskoeffizient bei 0,131. Anders als bei LASr, der einen positiven Strainwert aufweist, da im Rahmen der Reservoirphase eine Akkumulation von Blut zu einer Dehnung der myokardialen Segmente führt und eine Zunahme des Wertes eine verbesserte Vorhoffunktion widerspiegelt, ist dies bei LAScd nicht der Fall. Im Rahmen der LA-Conduitphase kommt es durch Öffnung der Mitralklappe zu einem Abfluss des akkumulierten Blutes vom linken Vorhof in den linken Ventrikel, was zu einer Verkürzung der myokardialen Vorhofsegmente führt. Dementsprechend ist der Strain hierbei negativ und ein negativerer Wert entspricht einer verbesserten Funktion, wohingegen ein positiverer Wert eine Funktionsverschlechterung beschreibt. Dieser Sachverhalt wurde in den vorangegangenen Boxplots veranschaulicht. Der positive Einfluss einer LAScd-Verschlechterung auf die abhängige Variable DD-Progress wurde wiederum durch die mit 1,140 über 1 liegende OR gezeigt. Ebenso wurde der signifikante Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines DD-Progresses durch Ausschluss von 1 im 95 % KI der OR der unabhängigen Variable LAScd bestätigt.

Basierend auf unserem geschätzten Modell war eine Vorhersage der Eintrittswahrscheinlichkeit eines DD-Progresses in Bezug auf einen abnehmenden LASr zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung möglich. Abbildung 21 zeigt die deutliche Zunahme der Wahrscheinlichkeit eines DD-Progresses mit abnehmendem LASr in der Ausgangsuntersuchung.

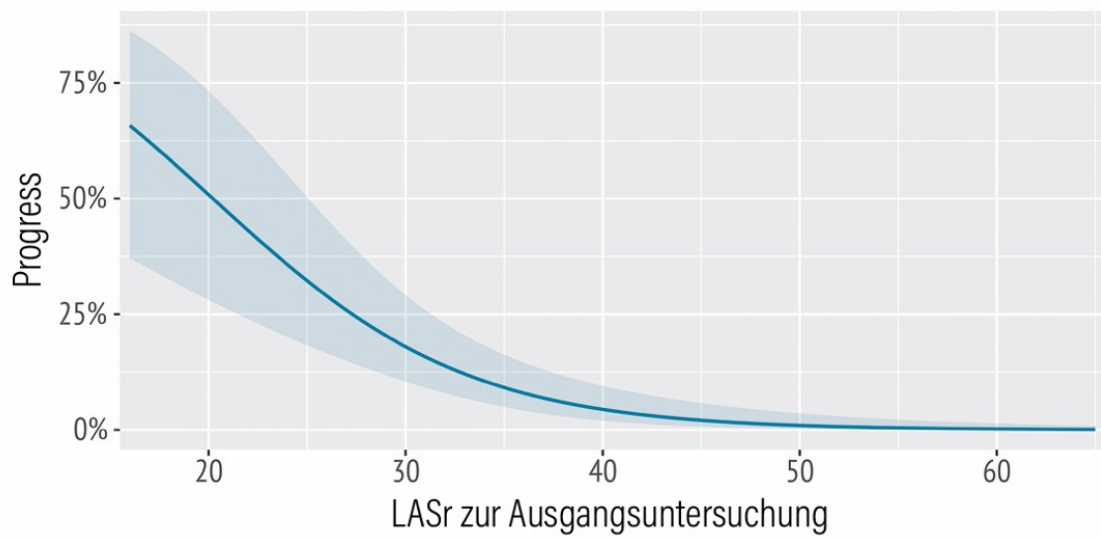


Abbildung 21: Conditional Effect Plot: linksatriale reservoir Strain (LASr) in Relation zu einer zukünftigen diastolischen Funktionsverschlechterung (Progress)

4 Diskussion

4.1 Werdegang der Beurteilung der diastolischen Dysfunktion

Eine asymptotische DD stellt einen unabhängigen Prädiktor der Gesamtmortalität in der Bevölkerung dar, und erhöht das Risiko eine HFpEF zu entwickeln deutlich (24, 49, 79). Ursprünglich kamen bei der Evaluation der diastolischen Funktion zahlreiche Parameter in Abhängigkeit ihrer jeweiligen Stärken und Schwächen bei unterschiedlichen klinischen Szenarien zum Einsatz (80). Durch differierende Erfahrung im Bereich der Evaluation der diastolischen Funktion sowie unterschiedliche echokardiographische Fähigkeiten ergab sich eine nicht standardisierte Herangehensweise, die zu einer starken Variabilität zwischen den Untersuchern führte (80). Mit der Intention einer Standardisierung veröffentlichte die ASE/European Association of Echocardiography (EAE) im Jahr 2009 drei Algorithmen für unterschiedliche klinische Szenarien, bei welchen insgesamt zehn diastolische Funktionsparameter evaluiert wurden (29). Studien zur Evaluation der Füllungsdrücke erbrachten eine gute bis sehr gute Sensitivität und Spezifität (81). Durch die Festlegung von Grenzwerten für die unterschiedlichen Parameter bei den verschiedenen Kategorien entstanden, aufgrund der größtenteils fehlenden linearen Beziehung zum Grad der DD, diskordante Messungen (80). Für diese Fälle war zudem kein Vorgehen festgelegt, sodass die diastolische Funktion nicht zuverlässig eingeteilt werden konnte (80). Des Weiteren wurde die Anwendung durch die Anzahl der Parameter und verschiedenen Algorithmen als zu umständlich für die klinische Praxis empfunden, sodass die ASE/EACVI im Jahr 2016 die in der Einleitung aufgeführten Empfehlungen veröffentlichte (6). Im Vordergrund stand die Vereinfachung des Vorgehens durch Reduktion auf vier beziehungsweise insgesamt fünf Variablen und zwei Algorithmen (6). Das Problem der diskordanten Messungen wurde umgangen, indem keine feste Zuordnung von Grenzwerten zu den verschiedenen diastolischen Funktionsgraden erfolgte, sondern lediglich eine Mehrheit von verfügbaren Variablen zur Einteilung notwendig war (80). Algorithmus 2, die nicht-invasive Abschätzung der Füllungsdrücke und die Graduierung der DD, wurde in der darauffolgenden Euro-Filling-Studie als verlässlich, klinisch nützlich und überlegen zum Vorgehen von 2009 beschrieben (71). Durch Verwendung einer geraden Zahl an Parametern in Algorithmus 1, der Diagnosesicherung, entstand jedoch eine Kategorie mit unklarer diastolischer Funktion, bei der die Anzahl der notwendigen oder verfügbaren Variablen genau 50 %

betrug und hierfür somit keine Aussage zur diastolischen Funktion möglich war. Durch die weiterhin fehlende lineare Beziehung der implementierten Parameter zum Grad der DD entstand ein deutlicher Anstieg der unklaren Fälle auf 15–21 % im Vergleich zu dem Vorgehen von 2009 (7, 49, 63, 82). Durch die LA-Strainanalyse mittels 2D-STE wurde ein sensitiver DD-Funktionsparameter implementiert, der sich durch eine lineare Reduktion mit steigendem DD-Schweregrad auszeichnet (49). So zeigten Morris et al., dass eine Hinzunahme des LASr zu dem bestehenden Algorithmus zu einem signifikanten Anstieg der Detektionsrate sowie zu einer verbesserten Kategorisierung der unklaren Fälle führte (65). Ein weiteres erklärtes Ziel der gegenwärtigen ASE/EACVI-Empfehlungen war jedoch die Reduktion der Anzahl falsch positiver Diagnosen (6). Durch Einschluss von altersunabhängigen hochspezifischen Indikatoren für erhöhte Füllungsdrücke und das Vorliegen einer DD, wie dem E/e'-Quotienten >14 und einer in Ruhe gemessenen TR-Vmax $> 2,8$ m/s, wurde einer Überdiagnose entgegengewirkt (6, 8). Dies führte zu einer zunehmenden prognostischen Wertigkeit bei der Evaluation der DD (8). Angesichts des gegenwärtigen Trends scheinen für neue echokardiographische DD-Parameter somit prognostische und mangels therapeutischer Optionen bei HFpEF insbesondere prädiktive Eigenschaften von Bedeutung. Erste Studien, welche die prognostische Relevanz der DD Einteilung der aktuellen LL unter Hinzunahme von LASr evaluierten, wurden bereits veröffentlicht und werden im Weiteren vorgestellt. Die Erhebung prospektiver Daten, welche die prädiktive Wertigkeit der LA-Strainanalyse für den eigentlichen DD-Verlauf untersuchen, stehen jedoch aus. Gegenstand dieser Arbeit war es, die Bedeutung einer reduzierten phasischen LA-Funktion, gemessen mittels STE-basierter Strainanalyse, auf die Entwicklung/Abnahme der diastolischen Funktion im prospektiven Verlauf zu untersuchen.

4.2 Linksatrialer Strain und die diastolische Dysfunktion

4.2.1 Diastolische Dysfunktion: Vergleich von Risikofaktoren, Prävalenz und Verlauf

CVRF, wie ein zunehmendes Alter, aHT, ein erhöhter BMI, DM sowie die KHK selbst stellen nach Beobachtungen von Abhayaratna et al. und Redfield et al. unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer DD dar (22, 23). Übereinstimmend zeigte sich in

unserer Kohorte für all diese Faktoren ein deutlicher Unterschied zwischen herzgesunden Probandinnen und jenen mit beeinträchtigter diastolischer Funktion. Die Gruppe mit diagnostizierter DD (DD2) wies dabei das höchste kardiovaskuläre Risiko auf.

Zusammengefasst betrug die Prävalenz der asymptomatischen DD vor Einführung der neuen ASE/EACVI-LL im Jahr 2016 zwischen 25–36 %, wobei die milde Form der DD den Großteil ausmachte (22-24). Zudem wiesen über die Hälfte der Patient*innen mit moderater bis schwerer DD keine HF auf (22, 23). Dieser Sachverhalt rechtfertigt die Intention der erhöhten Spezifität bei der Erstellung der gegenwärtigen Empfehlungen. Die Auswirkung der neuen ASE/EACVI-LL auf die Prävalenz der DD in der Allgemeinbevölkerung wurden durch Almeida et al. in einer retrospektiven bevölkerungsbezogenen Studie mit 1000 Bewohner*innen von Porto, im Alter von 45 Jahren und darüber, untersucht (7). Unter Verwendung der Empfehlungen der ASE/EAE von 2009 ergab sich folgende Verteilung: unauffällige diastolische Funktion 55,4 %, unklare DD 6,5 % und diagnostizierte DD 38,1 % (7). Wohingegen die Empfehlungen der ASE/EACVI-LL von 2016 zu folgender Umverteilung führten: DD0 83,4 %, unklare DD 15,2 % und diagnostizierte DD 1,4 % (7). Ein Großteil der ehemaligen DD Fälle wurde nun als normale diastolische Funktion reklassifiziert, jedoch kam es auch zu einem signifikanten Anstieg der unklaren Fälle, die durch frühere Empfehlungen zu 79 % noch als DD klassifiziert wurden (7). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Huttin et al., die bei 1485 Proband*innen mit einem Durchschnittsalter von 47 (SD 14) Jahren, in einer anderen bevölkerungsbezogenen Studie ebenfalls nur eine Prävalenz von 1,3 % feststellten (83).

Angaben zur Prävalenz der DD in unserer Kohorte dienen der Vergleichbarkeit unserer Beobachtungen und erfolgen unter Vorbehalt mit Verweis auf das im Methodenteil geschilderte Vorgehen und die Limitationen dieser Studie. Ein Vergleich zwischen den beiden LL, wie von Almeida et al. durchgeführt, wird uns durch eine Studie von Brecht et al. ermöglicht, welche die diastolische Funktion bei 449 Teilnehmerinnen anhand der Empfehlungen der ASE/EAE von 2009 evaluierten (29, 66). Ein unselektierter Anteil dieser Kohorte stellte die Basis unserer aktuellen Ausgangsuntersuchung. Zur besseren Vergleichbarkeit im longitudinalen Verlauf wurde unsere Kohorte zu beiden Messzeitpunkten anhand der Empfehlungen der ASE/EACVI-LL von 2016 (re)klassifiziert (6). Übereinstimmend mit den Beobachtungen von Almeida et al. (7) ergab sich im Rahmen der Ausgangsuntersuchung im Vergleich zu der Evaluation von Brecht et al. eine ausgeprägte Abnahme der Prävalenz der diagnostizierten DD (35,6 % versus 0 %)

bei gleichzeitiger Zunahme der Fälle mit normaler (64,4 % versus 88,4 %) sowie unklarer diastolischer Funktion (0 % versus 11,7 %) (66). Vergleicht man die Prävalenz der einzelnen diastolischen Funktionsgruppen mit der von Almeida et al. (7), so ergab sich zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung eine insgesamt gesündere Kohorte in unserer Studie. Dies lässt sich gut durch die geringere Prävalenz von CVRF erklären: durchschnittliches Alter 51,6 (SD 13,5) versus 62 (SD 10,5), BMI 24,5 (SD 4,5) versus 27,5 (SD 4,6), aHT 23,7 % versus 70,4 % und DM 4,8 % versus 11,4 % (7). Zum Zeitpunkt Verlaufsuntersuchung war ein Anstieg des kardiovaskulären Risikoprofils mit Zunahme der unklaren (DD1 21,7 %) sowie der diagnostizierten DD Fälle (DD2 3,2 %) zu beobachten. Im Vergleich zu Almeida et al. fällt die höhere Anzahl an unklaren und diagnostizierten DD-Fällen in unserem Kollektiv auf, obwohl das kardiovaskuläre Risikoprofil für unsere Kohorte geringer ausfiel: durchschnittliches Alter 58,0 (SD 13,4) versus 62 (SD 10,5), BMI 25,3 (SD 5,0) versus 27,5 (SD 4,6), aHT 31,5 % versus 70,4 % und DM 6,1 % versus 11,4 % (7). Eine ähnlich hohe Prävalenz an unklaren Fällen wiesen mit 21,3 % Morris et al. in einer Studie aus dem Jahr 2017 bei 517 Patient*innen mit erhöhtem Risiko für eine DD auf (65). Die Einteilung der DD erfolgte gleich der unseren, jedoch war das kardiovaskuläre Risikoprofil bei Morris et al. deutlich stärker ausgeprägt, was auch die hohe Prävalenz von bestätigten DD-Diagnosen mit 13,5 % widerspiegelt (65). Bei Huttin et al., ergab sich zwar insgesamt mit 1,3 % eine ähnliche Prävalenz an bestätigten DD-Fällen wie bei Almeida et al., jedoch nahm diese mit steigendem Alter stetig zu und erreichte bei den über 60-Jährigen mit 3,1 % einen mit unseren Beobachtungen vergleichbaren Wert (83). Inwieweit die Limitationen der einzelnen diastolischen Funktionsparameter, die ausführlich in der aktuellen ASE/EACVI-DD-LL dargelegt werden oder die möglicherweise exaktere Beurteilung des LAVI im LA-fokussierten-A4C-Blick aufgrund der Intention der LA-Strainanalyse (6, 57), einen Einfluss auf die in unserer Kohorte leicht erhöhte Prävalenz der DD hatten, bleibt unklar. Eine wesentliche Änderung bei der Evaluation der DD ergab sich zwischen den beiden Messzeitpunkten einzig durch die gesonderte Verwendung von e' septal und e' lateral in der Verlaufsuntersuchung, während in der Ausgangsuntersuchung noch ein Mittelwert der beiden zur Anwendung kam. Grundsätzlich könnte dies zwischen den beiden Messzeitpunkten zu einer Zunahme von detektierten Fällen geführt haben, was einen Erklärungsansatz für die höhere Anzahl an DD1- und DD2-Fällen bietet, obwohl das kardiovaskuläre Risikoprofil im Vergleich zu anderen Studien weniger stark ausgeprägt

war. Gleichzeitig verwendete Almeida et al. lediglich das laterale e' (7), sodass hier gegebenenfalls auch eine geringe Unterschätzung der DD Fälle vorlag.

Almeida et al. berichteten bei Anwendung der aktualisierten Empfehlungen der ASE/EACVI über eine höhere Prävalenz der LVH bei Proband*innen mit DD (7). In Übereinstimmung zeigten sich in unserer Studie deutlich höhere Wanddicken (Septum 13,4 mm [SD 2,21] und Hinterwand 11,9 mm [SD 2,02]) des linken Ventrikels bei DD2 im Vergleich zu den Beobachtungen von Brecht et al. (Septum 11,2 mm [SD 1,9] und Hinterwand 10,2 mm [SD 1,4]) (66). Zu beiden Messzeitpunkten zeigte sich bei uns zudem eine stetige Zunahme der Wandstärke mit sich verschlechternder diastolischer Funktion. Befanden sich bei der Verlaufsuntersuchung beide Wanddicken bei DD0 noch knapp in der Norm, war bei DD2, also diagnostizierter DD, für die Hinterwand mit 11,9 mm (SD 2,02) der obere Grenzwert für eine geringgradige Vergrößerung bereits beinahe überschritten, während das Septum mit 13,4 mm (SD 2,21) schon eine mittelgradige Vergrößerung aufwies. (Normalwerte: 0,6–0,9 cm; geringgradig vergrößert 1,0–1,2 cm; mittelgradig vergrößert 1,3–1,5 cm) (36). Das Vorliegen einer LVH bei bestätigter DD steht im Einklang mit dem durch Nagueh empfohlenen Vorgehen, bei dem die Anwendung der 4 empfohlenen Schlüsselparametern zur Detektion einer DD übersprungen werden kann, wenn anderweitige Nachweise einer Myokarderkrankung, wie zum Beispiel strukturelle Veränderungen, vorliegen und direkt zu Algorithmus 2, der Graduierung der DD, übergangen werden kann (6, 9, 37). Auch die ESC-LL zur HF empfiehlt die LVH als ausreichendes Kriterium für den Nachweis einer DD bei der Diagnose einer HFpEF (11). Eine ähnliche Herangehensweise, die in der neuen ASE/EACVI-LL erwähnt wird, jedoch noch nicht ausführlich getestet wurde, bezieht sich auf eine eingeschränkte longitudinale systolische Funktion als Hinweis für eine Myokarderkrankung bei Patient*innen mit erhaltener LVEF, wenn andere Daten nicht schlüssig sind (6). Dieses Vorgehen stützt sich auf die Annahme, dass eine systolische LV-Funktionseinschränkung mit einer DD einhergehen kann und die myokardiale Relaxation bei gestörter systolischer Funktion kompromittiert ist (6). Übereinstimmend wurde der von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie angegebene Grenzwert (GLSLV Normabsolutwert > 20 %) bereits bei DD1 zu beiden Messzeitpunkten unterschritten und fiel bei DD2 weiter deutlich ab (36). Gleichzeitig präsentierte sich die LVEF durchweg normal.

Ein Vergleich des natürlichen Verlaufs der DD erfolgt unter Vorbehalt, aufgrund der im Methodenteil geschilderten Anwendung des aktuellen ASE/EACVI-Algorithmus und der

zum Teil damit verbundenen Tatsache, dass zur Ausgangsuntersuchung keine manifeste DD bestand. Übereinstimmend mit den Beobachtungen von Abhayaratna et al. und Redfield et al. bei denen CVRF unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung einer DD darstellten (22, 23), zeigten die Gruppen mit Verschlechterung der diastolischen Funktion ein deutlich ausgeprägteres kardiovaskuläres Risikoprofil im Rahmen der Ausgangsuntersuchung als jene deren diastolische Funktion konstant blieb. Dieser Effekt war für die Gruppe mit initial unauffälliger diastolischer Funktion stärker ausgeprägt als für Teilnehmerinnen, die im Rahmen der Ausgangsuntersuchung bereits eine DD aufwiesen. Kane et al., die über einen Zeitraum von 4 Jahren (SD 0.3) Veränderungen der diastolischen Funktion in einer populationsbezogenen Kohorte mit 2042 Teilnehmer*innen (≥ 45 Jahre) der Olmsted County Heart Function Studie untersuchten, berichteten über eine Änderung der Prävalenz der DD von 23,8 % auf 39,2 % (25). Unter Berücksichtigung der unklaren DD-Fälle zeigten in unserer Studie zur Ausgangsuntersuchung 11,7 % und zur Verlaufsuntersuchung 24,9 % eine DD. Die Diagnose und Einteilung der diastolischen Funktion fußte bei Kane et al. auf sensitiven Parametern wie dem E/A Einstromprofil, der DT und der medialen Mitralanulusgeschwindigkeit e' (25), was die generell höhere Prävalenz in deren Studie erklärt. Jedoch ändert sich die Prävalenz mit einer Zunahme von 15,4 % bei Kane et al. und 13,2 % in unserer Studie vergleichbar. Ein Blick auf den genauen Verlauf der diastolischen Funktion offenbart allerdings, dass bei Kane et al. lediglich 67,8 % der Patient*innen eine im zeitlichen Verlauf unveränderte diastolische Funktion aufwiesen, während 23,4 % eine Verschlechterung und 8,8 % eine Verbesserung zeigten (25). Demgegenüber zeigte sich in unserer Kohorte bei 83,9 % der Studienteilnehmerinnen ($n = 209$) kein Progress, während 16,1 % ($n = 40$) eine Verschlechterung aufwiesen. Insgesamt spiegelt dies unter anderem die geringe Sensitivität der in der aktuellen ASE/EACVI-DD-LL verwendeten Parameter wider, frühe Veränderungen der diastolischen Funktion zu erkennen und so eine rechtzeitige Diagnose zu ermöglichen. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Kane et al., bei dem eine Verschlechterung der diastolischen Funktion mit einem Alter von 65 Jahren und darüber assoziiert war (25), zeigten von den Teilnehmerinnen mit bereits eingeschränkter diastolischer Funktion in der Ausgangsuntersuchung nur die Gruppe mit einer weiteren Verschlechterung ein durchschnittliches Alter von 66,5 Jahren (SD 7,7), während die Gruppe ohne weitere Verschlechterung ein durchschnittliches Alter von 64,0 Jahren (SD 6,9) aufwies. Bei Teilnehmerinnen mit initial unauffälliger diastolischer Funktion wurde

bei der Gruppe mit Verschlechterung zwar kein durchschnittliches Alter von mehr als 65 Jahren festgestellt (mittleres Alter 62,6 Jahre [SD 9,2]), jedoch lag ein deutlicher Unterschied zu den Teilnehmerinnen mit anhaltend unauffälliger diastolischer Funktion (47,6 Jahre [SD 12,5]) vor.

4.2.2 Linksatraler Strain: Entwicklung der linksatrialen Funktion mit zunehmender diastolischer Dysfunktion

LASr und LAScd zeigten mit zunehmender Beeinträchtigung der diastolischen Funktion einen progredienten Abfall. Bezogen auf die Referenzwerte, die für den LAS aus der EACVI-Norre-Studie hervorgingen (59), zeigten sich die beobachteten Mittelwerte von LASr und LAScd für DD0 in Übereinstimmung mit den publizierten Normalwerten. Zugleich unterschritten sowohl LASr als auch LAScd in unserer Messung zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung bereits bei DD1 die in der EACVI-Norre-Studie angegebenen unteren Grenzwerte der Normalität und lagen bei manifester DD deutlich darunter (Untere Grenzwerte nach EACVI-Norre-Studie: LASr = 26,1 % \pm SE 0,7 und LAScd = 12,0 % \pm SE 0,5) (59). Dies kann als Hinweis auf die hohe Sensitivität des LAS zur Erkennung einer DD im frühen Stadium verstanden werden. Blickt man auf die Ausgangsuntersuchung, fallen sowohl für LASr als auch LAScd gruppenunabhängig höhere Werte im Vergleich zur Verlaufsuntersuchung auf. Dies lässt sich durch die ebenfalls in der EACVI-Norre-Studie festgestellte signifikante Assoziation der LAS-Funktionsparameter mit dem Lebensalter erklären. Eine multivariable Analyse zeigte eine stetige Abnahme von LASr und LAScd mit zunehmendem Alter, wohingegen LASct zunahm (59). Der altersbezogene Abfall von LASr und LAScd wird bei unseren Beobachtungen insbesondere bei Betrachtung der DD0-Gruppen ersichtlich. So unterschieden sich die DD0-Gruppen von Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung lediglich durch den Altersunterschied ohne wesentliche sonstige Zunahme CVRF, der Wandstärken oder einer Abnahme der systolischen Funktion, die einen anderweitigen Abfall von LASr und LAScd zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung erklären würden. Im Gegensatz zur EACVI-Norre-Studie war jedoch bei unseren Beobachtungen für LASct kein altersbedingter Anstieg zu verzeichnen. Im Unterschied zur Verlaufsuntersuchung unterschritten weder LASr noch LAScd bei der Ausgangsuntersuchung in der DD1-

Gruppe die unteren Grenzwerte der Normalität der EACVI-Norre-Studie. Es wurden altersadjustierte untere Grenzwerte der Normalität bereitgestellt (59), die jedoch für LASr knapp und für LAScd nicht unterschritten wurden. Es bleibt jedoch anzumerken, dass unsere DD1-Gruppe nach aktuellem Standard keiner diagnostizierten DD entspricht, sondern vielmehr einem Fall bei dem eine klare Zuordnung nicht möglich ist. Bei diagnostizierter DD war der Unterschied der LAS-Reduktion wesentlich ausgeprägter. Da zur Ausgangsuntersuchung keine Teilnehmerin eine DD2 aufwies, kann an dieser Stelle nur der gleichermaßen deutliche Mittelwertsunterschied von LASr und LAScd zwischen DD0 und DD1 betont werden und auf die Studie von Morris et al. verwiesen werden, bei der eine Hinzunahme des LASr zum aktuellen DD-Diagnose Algorithmus zu einer deutlichen Abnahme der unklaren diastolischen Funktion führte (65). Man kann spekulieren, dass zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung eine gesündere DD1 Gruppe vorlag, die bei unklarer diastolischer Funktion eher eine Tendenz zur unauffälligen diastolischen Funktion aufwies und LAS diese Tendenz detektierte, während die Tendenz der DD1 Gruppe zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung eher in Richtung DD ging. Dafür spricht das minimal höhere kardiovaskuläre Risikoprofil zur Verlaufsuntersuchung, welches mehr der Kohorte von Morris et al. entsprach und das niedrigere gemittelte e' und der größere LAVI. Auch die höhere Standardabweichung des LAS zur Ausgangsuntersuchung spricht dafür, dass hier eine größere Gruppe mit weniger starker Krankheitsausprägung den Teilnehmerinnen mit klarer Tendenz zur DD gegenüberstand. Brecht et al. beschrieb bereits im Jahr 2016 den Verlauf der phasischen LA-Funktion gemessen mittels 2D-STE-basierter Strainanalyse bei verschiedenen Schweregraden der DD (66). Während LASr und LAScd kontinuierlich mit zunehmendem Schweregrad abnahmen, bot LASct zu DD1 einen signifikanten Anstieg und fiel bei DD2 deutlich ab (66). Dies entspricht den hämodynamischen Veränderungen, die im transmitralen Einstromprofil mit zunehmender DD beobachtet werden können. Während bei gestörter Relaxation, also DD Grad 1, die passive frühe diastolische Füllung (E) des linken Ventrikels aufgrund des geringeren atrio-ventrikulären Druckgradienten deutlich reduziert ist, steigt kompensatorisch die späte diastolische aktive Füllung (A) durch eine stärkere LA-Kontraktion aufgrund der größeren LA-Vorlast an. Mit zunehmendem Schweregrad der DD steigen die Füllungsdrücke, sodass die LA-Nachlast die nur gering steigerbare kompensatorische LA-Kontraktionskraft übersteigt und schlussendlich ein Abfall der späten diastolischen Füllung resultiert. Auch Morris et al. und Singh et al. beobachteten eine progrediente Abnahme des LASr mit zunehmendem Schweregrad der

DD (63, 67). Während sich unsere Beobachtungen für LASr und LAScd mit zuvor genannten Studien deckten, war dies für LASct nicht der Fall. LASct bot bei DD1 jeweils keinen Anstieg, sondern fiel mit zunehmendem Schweregrad progredient ab. Dies begründet sich auf der Tatsache, dass unsere Graduierung der DD nicht auf dem transmitralen Einstromprofil basiert, sondern auf einer numerischen Zunahme an pathologischen diastolischen Funktionsparametern. Da die empfohlenen Parameter der aktuellen ASE/EACVI-LL vor allem falsch positive Fälle reduzieren sollen (6) und unklare DD-Fälle, hier als DD1 bezeichnet, bereits 2 der 4 empfohlenen Parameter aufweisen, wovon LAVI, E/e' und TR-Vmax bereits eine fortgeschrittene Erhöhung der Füllungsdrücke widerspiegeln, scheint die kompensatorische Steigerung der LA-Kontraktion in diesem Stadium bereits überschritten. Diese Schlussfolgerung wird durch die Beobachtungen von Almeida et al. gestützt, bei dem die Anwendung der aktuellen Empfehlungen bei 14 von 1000 Proband*innen eine bestätigte DD ergab, wovon keine Person eine DD 1. Grades aufwies (7). Jarasunas et al. gruppierte Patient*innen mit aHT und paroxysmale Vorhofflimmern ebenfalls anhand der Anzahl an abnormalen diastolischen Funktionsparametern und verglich LASr, LAScd und LASct zwischen diesen Gruppen (84). Identisch zu unseren Beobachtungen zeigten LASr, LAScd und LASct einen kontinuierlichen Abfall mit zunehmender Anzahl an pathologischen DD-Parametern, wobei der LASct die geringsten Unterschiede aufwies (84). LASct unterschritt bei unseren Beobachtungen zu keinem Zeitpunkt den niedrigsten zu erwartenden Wert von $7.7 \% \pm SE 0.3$ nach EACVI Norre Studie (59).

4.2.3 Linksatraler Strain und die klinisch-prognostische Relevanz der gegenwärtigen Einteilung der diastolischen Dysfunktion

Sanchis et al. evaluierten bei 157 Patient*innen die Auswirkungen der gegenwärtigen ASE/EACVI-LL auf die zirkulierenden BNP-Level, den Anteil der Patient*innen bei dem letztlich die Diagnose einer HF gestellt wurde sowie das kardiovaskuläre Outcome, und verglichen dies mit der vorangehenden LL von 2009 (6, 8, 29). Während mit den Empfehlungen von 2009 bei einem Großteil der Patient*innen eine DD 1. Grades diagnostiziert wurde, führten die Empfehlungen von 2016 bei 49 % der Fälle zu einer Reklassifizierung mit nun unauffälliger diastolischer Funktion (8). Diese Fälle zeigten

niedrigere BNP-Werte und einen geringeren Anteil an Herzinsuffizienzdiagnosen (8). Ein weiterer Teil der ehemals als DD 1. Grades diagnostizierten Fälle wurde zudem als unklare diastolische Funktion reklassifiziert (8). Diese wiesen intermediäre BNP-Level, Herzinsuffizienzdiagnosen und kardiovaskuläre Ereignisse auf (8). Kaplan-Meier Überlebenszeitkurven zeigten eine signifikant bessere prognostische Stratifizierung nach der Reklassifizierung (8). In einer anderen Studie von Shah et al. mit 5801 älteren Patient*innen aus dem Jahr 2017 wurden für jeden der Parameter e' , E/e' -Quotienten und LAVI, deren Cut-off-Werte sowie deren Kombination eine starke Assoziation zum paraklinischen Marker einer HF, NTproBNP sowie zu einer Hospitalisierung aufgrund einer HF oder dem Tod bestätigt (85). Übereinstimmend mit den Observationen von Sanchis et al. und Shah et al. zeigte sich bei unseren Beobachtungen zu beiden Messzeitpunkten ein deutlicher Anstieg von BNP beziehungsweise NTproBNP mit zunehmender diastolischer Funktionseinschränkung. Pro-BNP wird als Prohormon durch den Herzmuskel als Reaktion auf einen Dehnungsreiz endokrin sezerniert (86). Der noch inaktive Hormonvorläufer zerfällt in das biologisch aktive BNP und das inaktive NTproBNP (86). Das BNP führt durch die Natriurese zu einer Volumenentlastung und durch direkte Vasodilatation sowie über Reduktion der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einem Blutdruckabfall (86). Somit resultiert eine myokardiale Entlastung (86, 87). Von besonderer Bedeutung sind die beiden Marker bei der Diagnostik der akuten und der chronischen HF (11). Aufgrund der hohen negativen prädiktiven Wertigkeit kann bei nicht Überschreiten des Cut-off-Werts eine HF auch ohne Echokardiographie ausgeschlossen werden (11). Aufgrund der unterschiedlichen Halbwertszeiten gilt im chronischen Setting bei einem $BNP < 35 \text{ pg/ml}$ oder $NT\text{-}proBNP < 125 \text{ pg/ml}$ eine HF als unwahrscheinlich (11, 20). In der Ausgangsuntersuchung wurde bereits bei DD1, was gegenwärtig keiner diagnostizierten DD entspricht, der international anerkannte Cut-off von BNP zum Ausschluss einer HF überschritten. Bei der Verlaufsuntersuchung wurde der international anerkannte Cut-off von NTproBNP ebenfalls bereits in der DD1-Gruppe deutlich übertroffen und stieg bei DD2 nochmals deutlich an.

Morris et al. konnten bereits im Jahr 2017 zeigen, dass ein reduzierter LAS signifikant mit einer Dyspnoe und einem erhöhten, echokardiographisch geschätzten PCWP assoziiert ist (65). Im Einklang hiermit zeigte ein reduzierter LASr in einer retrospektiven Post-Hoc-Analyse eine signifikante Assoziation zum Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer HF innerhalb von 2 Jahren (65). 1 Jahr zuvor konnten Freed et al. bei Patient*innen mit

HFpEF eine signifikante Assoziation zwischen einem reduzierten LASr und einem erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand nachweisen (88). Von den LV-, rechtsventrikulären und LA-Strainmessungen korrelierte der LASr am stärksten mit unerwünschten Ereignissen und war unabhängig mit dem Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung oder Tod assoziiert (88). Somit stellt LASr einen starken Prognosefaktor bei HFpEF dar (88). Morris et al. schlussfolgerten, dass der LAS bei der Evaluation der DD nicht nur für die Diagnostik eine entscheidende Rolle spiele, sondern ebenso eine signifikante klinische Relevanz besäße, wie es bereits für den LAVI belegt wurde (65). Übereinstimmend zeigte sich bei unseren Beobachtungen mit zunehmendem Schweregrad der DD eine kontinuierliche Abnahme des LASr und LAScd, begleitet von einem eindeutigen Anstieg der Teilnehmerinnen mit Dyspnoe (NYHA Klasse II).

Potter et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen einer LASr-Reduktion und einer neu aufgetretenen HF (64). Eine rein auf einer LASr-Reduktion basierende Einteilung der DD, war bei DD2 (LASr \leq 24 %) im Vergleich zu DD0 mit einer neuauftretenden HF in einem Follow-up von 2 Jahren assoziiert (64). Nach Adjustierung von klinischen und echokardiographischen Faktoren bestand weiterhin eine unabhängige Assoziation (HR: 2.44; 95 % KI: 1.01–5.9; $p = 0.049$) (64). Gleichzeitig war das Vorliegen einer DD1 (LASr 25–35 %) nicht mit einem signifikanten Risiko für eine HF assoziiert (64). Zudem untersuchten Potter et al. die Auswirkung eines Austauschs von LAVI durch LASr $<$ 24 % im aktuellen ASE/EACVI-DD-Algorithmus (6, 64). Es resultierte eine Reduktion der unklaren DD Fälle um 75 % (64). Die Prognose und das Herzinsuffizienzrisiko von DD0 und DD1 änderte sich hierdurch nicht (64).

Zusammengefasst gelingt mittels der gegenwärtigen ASE/EACVI-Empfehlung von 2016 eine genauere Einteilung der DD bezogen auf BNP-Level, Herzinsuffizienzdiagnose und kardiovaskuläres Outcome, vor allem für ehemals als DD1 klassifizierte Fälle (8). Ein Großteil dieser ehemaligen DD1-Fälle wird als unklare diastolische Funktion reklassifiziert (7, 8). Mit LASr ergibt sich ein Parameter, der in der Lage ist, einen Großteil der unklaren Fälle weiter zu klassifizieren, ohne dass sich die Prognose von DD0 und DD1 hierdurch ändert (64). Durch die signifikante Assoziation des LAS zu PVR, PCWP und NYHA-Klasse (65, 88) wird darüber hinaus die klinische Relevanz der gegenwärtigen LL nicht beeinträchtigt. Bei einer Hinzunahme des LAS zum gegenwärtigen ASE/EACVI-Diagnose Algorithmus ist bei verbesserter diagnostischer Genauigkeit nicht von einem Verlust der gegenwärtigen klinisch-prognostischen Eigenschaften der LL auszugehen. Darüber hinaus konnte Morris et al. zeigen, dass eine Hinzunahme des LAS zur LAVI-

basierten Abschätzung der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung innerhalb von 2 Jahren zu einer verbesserten Vorhersage führte (Verbesserung der OR von 8,8 (95 % KI 3,9–20) auf 18,9 (95 % KI 4,4–80,7) (65).

4.3 Prädiktion einer diastolischen Dysfunktion

4.3.1 Linksatraler Strain als Prädiktor einer diastolischen Dysfunktion

Ausgehend von der geringen Anzahl an Teilnehmerinnen mit initial eingeschränkter diastolischer Funktion sind die folgenden Beobachtungen vor allem für konstant Gesunde sowie initial Gesunde mit diastolischer Funktionsabnahme im Verlauf von statistischer Relevanz. Im Zuge dessen wird kurz auf den Terminus Prädiktion und dessen Abgrenzung von der Prognose eingegangen. Laut nationalem Ethikrat wird durch die Prognose ein Vorausblick über den wahrscheinlichen Werdegang einer bereits bestehende Erkrankung gegeben, hierbei werden zudem therapeutische Optionen berücksichtigt, wohingegen die Prädiktion beim Gesunden ansetzt und mittels verschiedener Risikofaktoren eine Aussage über das Entstehungsrisiko einer Krankheit ermöglicht (89, 90). Teilnehmerinnen mit initial unauffälliger diastolischer Funktion, die im Verlauf eine diastolische Funktionsverschlechterung entwickelten, zeigten bereits in der Ausgangsuntersuchung von 2013/14 signifikant reduzierte LAS-Werte im Vergleich zu Teilnehmerinnen, deren diastolische Funktion in der Verlaufsuntersuchung weiterhin unauffällig blieb. Bezogen auf LASr unterschied sich die DD0P0-Gruppe signifikant ($p < 0,0001$) von der DD0P1-Gruppe. Die DD1-Gruppen unterschieden sich bei kleiner Gruppengröße nicht signifikant ($p = 0,2065$). Bezogen auf LAScd ließ sich zwischen der DD0P0 und DD0P1-Gruppe ein signifikanter ($p < 0,0001$) Mittelwertsunterschied ($-25,4\%$ [SD 9,11] versus $-13,2\%$ [SD 5,07]) nachweisen. Auch hier lag bei geringer Fallzahl zwischen DD1P0 und DD1P1 kein signifikanter Unterschied vor ($p = 0,3207$). Für LASct ergab sich sowohl für die DD0-Gruppen ($p = 0,4588$) als auch für die DD1-Gruppen ($p = 0,6256$) kein signifikanter Gruppenunterschied.

Die Mittelwerte aus der Ausgangsuntersuchung, die hierbei jedoch einen prädiktiven Charakter besitzen, unterschritten ebenfalls knapp nicht die unteren Grenzwerte der Normalität (LASr = $26.1 \pm 0.7\%$ und LAScd = $12.0 \pm 0.5\%$) nach EACVI-Norre-Study (59).

Bezüglich bisheriger prospektiver Studien zu den prädiktiven und prognostischen Eigenschaften des LAS konnten Spethmann und Kollegen bereits im Jahr 2014 zeigen, dass LASr in der Lage ist die Effizienz einer Pulmonalvenenisolation (PVI) nach 6 Monaten vorherzusagen (91). In ihrer Pilotstudie wurden bei 31 Patient*innen mit Vorhofflimmern, die sich einer PVI unterzogen, zuvor mittels 2D-STE die phasische LA-Funktion bestimmt (91). Nach 6 Monaten wurden diejenigen, die in einem 7-tägigen Langzeit EKG kein Rezidiv des Vorhofflimmerns aufwiesen, als Responder definiert (91). Bei den Respondern war der LASr in der Ausgangsuntersuchung signifikant höher als bei den Nonrespondern ($32,7 \% \pm 11,1$ versus $22,9 \% \pm 10,9$; $p = 0,019$) (91). Zudem verbesserte sich im Folgenden nur bei den Respondern der LASr und LASct und erreichte Normalwerte, während die Nonresponder keine Verbesserung aufwiesen (91). In einer ROC-Analyse war ein LASr $\geq 19,5 \%$ bei Patient*innen mit initial persistierendem Vorhofflimmern in der Lage, Responder und Nonresponder mit einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 100 % zu unterscheiden (AUC 0,943) (91).

Bei der diastolischen Funktion gilt der LAS bereits als sensitiver Marker insbesondere für eine frühe DD (49). Jarasunas et al., die die phasische LA-Funktion mittels 2D-STE-basierter LA-Strainanalyse bei 63 Patient*innen mit aHT und paroxysmalem Vorhofflimmern untersuchten, schlussfolgerten bereits, dass LASr und LAScd deutlich reduziert sind lange bevor die Diagnose einer DD durch die gegenwärtigen ASE/EACVI-Empfehlung von 2016 gestellt werden könnte (84).

Durch die aktuelle Studie ist es gelungen die Schlussfolgerung von Jarasunas et al. zu untermauern und in einem ähnlichen prospektiven longitudinalen Studiendesign, wie Spethmann und Kollegen, die prädiktiven Eigenschaften eines reduzierten LASr und LAScd auf eine zukünftige diastolische Funktionsverschlechterung bei initial unauffälliger diastolischer Funktion zu beschreiben.

4.3.2 Linksatraler Strain: Deskriptives Risiko einer diastolischen Funktionsverschlechterung im Vergleich zu den Standardparametern

Um einen besseren Überblick über die Beziehung zwischen einer sich im Verlauf verschlechternden diastolischen Funktion und einer zur Ausgangsuntersuchung bereits vorliegenden pathologischen Reduktion der gängigen diastolischen Funktionsparameter

sowie des LAS zu generieren, wurden Kreuztabellen angefertigt. Unabhängig von der diastolischen Ausgangsfunktion erfolgte ein Vergleich zwischen stabiler und einer sich verschlechternden diastolischen Funktion im longitudinalen Verlauf. Der LAS, genauer LASr, zeigte hierbei sowohl relativ zum Ausgangswert, als auch relativ zur longitudinalen diastolischen Funktionsdynamik eine deutlich ausgeprägtere Beziehung als die gängigen diastolischen Funktionsparameter der aktuellen LL mit ihren jeweiligen Cut-off-Werten. Relativ zum Ausgangswert zeigten 97,6 % der Teilnehmerinnen mit initial unauffälligem LASr im Verlauf auch keine Verschlechterung der diastolischen Funktion. Dies war für e' nur bei 90,4 % und für LAVI nur bei 85,5 % der Fall. Zugleich zeigten bei initial pathologischem Ausgangswert bei LAVI nur 25 % eine diastolische Funktionsverschlechterung. Während dies bei e' bereits bei 31,9 % der Fall war, wies LASr mit 43,4 % die stärkste Beziehung auf. Somit übertrafen sowohl die positiven als auch die negativen prädiktiven Werte von LASr und e' die von LAVI, wobei LASr am besten abschnitt. Relativ zur longitudinalen diastolischen Funktionsdynamik zeigten von allen Teilnehmerinnen mit unveränderter diastolischer Funktion 76,6 % initial ein unauffälliges e', 77,5 % einen unauffälligen LASr und 87,1 % einen unauffälligen LAVI. Die hohe Spezifität des LAVI wird jedoch durch eine sehr niedrige Sensitivität getrübt. So zeigten lediglich 22,5 % aller Teilnehmerinnen mit diastolischer Funktionsverschlechterung initial einen vergrößerten LAVI. Sensitiver zeigte sich e' mit 57,5 %, was jedoch weiterhin deutlich unter LASr mit einer Sensitivität von 90,0 % lag. Über die Merkmalskombinationen eines reduzierten Funktionsparameters in der Ausgangsuntersuchung und einer damit einhergehenden diastolischen Funktionsverschlechterung und umgekehrt konnten in Bezug auf die Abschätzung des Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und Vorhof mittels TR-Vmax sowie der Abschätzung der Füllungsdrücke mittels E/e'-Quotient in unserer Kohorte keine Angaben gemacht werden. Die TR-Vmax war lediglich bei 3 und der E/e'-Quotient bei lediglich 2 Teilnehmerinnen pathologisch. Ein relevanter Beitrag für die Fragestellung war somit nicht ersichtlich.

Die aktuell leitliniengerechte Einteilung der DD nach Schweregrad basiert auf dem Nachweis eines erhöhten LAP über den E/A-Quotient des transmitralen Einstromprofils (6, 92). Befindet sich der Quotient nicht im Bereich zweier Extreme, die einen erhöhten LAP ausschließen oder sichern, erfolgt die Zuhilfenahme weiterer echokardiographischer Funktionsparameter (gemittelter E/e'-Quotient, LAVI und TR-Vmax), um eine definitive Unterteilung zu ermöglichen (6, 92). Die korrekte Anwendung des Algorithmus fußt

jedoch auf der Annahme, dass gleichzeitig eine Myokarderkrankung vorliegt, da herzgesunde Individuen mit normalem LAP und schneller myokardialer Relaxation ein ähnliches Einstromprofil aufweisen können wie Herzranke, bei denen ein kompensatorischer Anstieg des LAP eine gestörte Myokardrelaxation ausgleicht (92). Bei fehlenden Hinweisen für eine Myokarderkrankung wurden 4 Schlüsselparameter mit entsprechend hohen Cut-off-Werten definiert, um falsch positiven Diagnosen zu reduzieren (6). In Kürze zusammengefasst ist mit der Geschwindigkeit des Mitralanulus e' die myokardiale Relaxation vertreten (32). Dies ist ein wichtiger pathophysiologischer Bestandteil der DD, die im Weiteren durch eine reduzierte ventrikuläre Compliance zu einem Anstieg der LV-Füllungsdrücke führt (32). Der Nachweis von Letzterem ist laut aktueller ASE/EACVI-LL besonders wichtig, da erhöhte Füllungsdrücke bei Ausschluss einer Volumenüberladung stark für eine ausgeprägte DD sprechen (6). Somit dienen die restlichen 3 Parameter gemittelter E/e' -Quotient, LAVI und TR-Vmax alle der Abschätzung des LV-Füllungsdrucks und entsprechen jenen, die bei der Schweregradeinteilung ergänzend hinzugezogen werden (92). Während es mit zunehmendem DD-Schweregrad erst im späteren Verlauf zu einer kompensatorischen Erhöhung des LAP kommt, ist die myokardiale Relaxation bereits von Beginn an eingeschränkt und weist auch im späteren Verlauf bei augenscheinlich normalem E/A-Verhältnis auf eine Erhöhung der Füllungsdrücke hin (6). Dieser Verlauf erklärt weshalb bei unseren Beobachtungen an einer relativ gesunden Kohorte mit überwiegend unauffälliger oder leichter Einschränkung der diastolischen Funktion eine gestörte myokardiale Relaxation, gemessen als reduziertes e' , als früher Marker einer DD funktioniert. Ebenso wie LASr, der als funktioneller Vorhofparameter Informationen über die LV-Füllung in „Echtzeit“ wiedergibt und entsprechend bei Brecht et al. eine deutliche Reduktion lange vor dem Auftreten von Symptomen oder dem nicht-invasiven Nachweis erhöhter Füllungsdrücke zeigte (66). Im Kontrast hierzu spiegeln die restlichen DD-Funktionsparameter eine fortgeschrittene Erhöhung der Füllungsdrücke wider. Der Begriff LV-Füllungsdruck kann sich auf den PCWP, der eine indirekte Abschätzung des LV-diastolischen Drucks darstellt, auf den mittleren LAP, auf den LV-Pre-A-Druck und auf den LVEDP beziehen (6). Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 22 den invasiv gemessenen LV-Druckverlauf im Rahmen der Diastole. Durch die aktive myokardiale Relaxation kommt es zum Druckabfall auf den minimalen LV-Druck (92). Dabei öffnet sich die Mitralklappe und es kommt zur raschen frühdiastolischen Füllung mit entsprechendem ersten Anstieg des LV-Drucks (92). Das Druckniveau vor Füllung durch

atriale Kontraktion nennt man LV-Pre-A-Druck (92). Dieser entspricht in etwa dem durchschnittlichen LAP und dem PCWP (92). Die LA-Kontraktion führt zu einer kurzfristigen Druckspitze (A Anstieg) und steigert das abschließende Druckniveau durch die spätdiastolische Füllung auf den LVEDP (92).

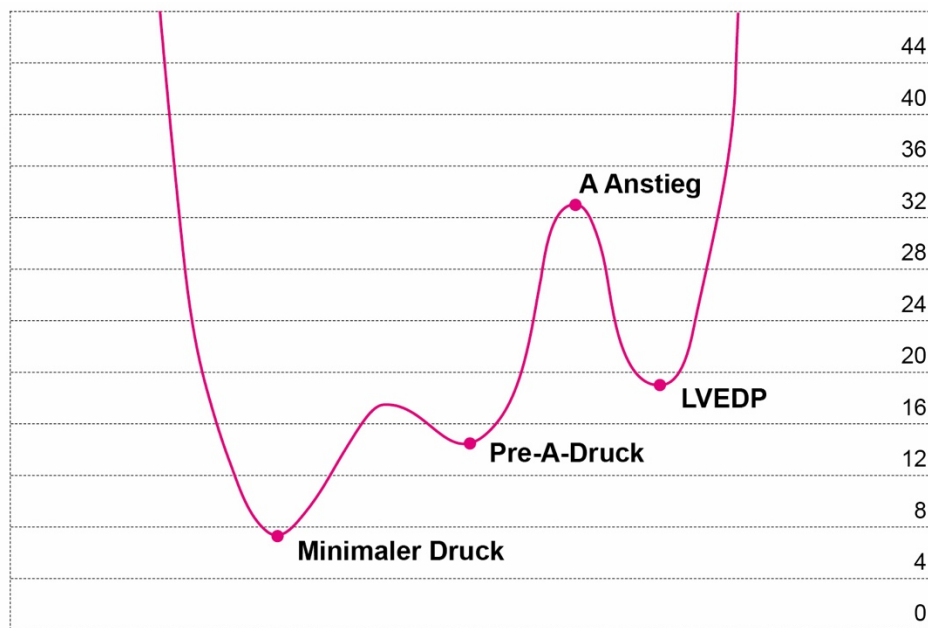


Abbildung 22: Invasiv bestimmter linksventrikulärer Druckverlauf im Rahmen der Diastole
 Pre-A-Druck: LV-Druck vor atrialer Füllung; A Anstieg: LV-Druckspitze während atrialer Kontraktion; LVEDP: LV-enddiastolischer Druck. Eigne graphische Darstellung in Anlehnung Nagueh et al. (92) unter Beachtung des Copyrights.

Die verschiedenen diastolischen Drücke haben unterschiedliche dopplerechokardiographische Korrelate (6). Dies ist von Bedeutung, da eine DD im frühen Stadium lediglich eine Steigerung des LVEDP aufweist und erst ein Voranschreiten oder eine schwere körperliche Belastung zum Anstieg des LAP beziehungsweise PCWP führen (6, 92). Somit müssen abhängig vom Ziel der Untersuchung Dopplersignale verwendet werden, die enddiastolisch auftreten, wenn der zu untersuchende Druck der LVEDP ist, da diese hierfür die beste Korrelation zeigen (6). Hierzu gehören zum Beispiel die Spitzengeschwindigkeit der mitralen A-Welle, die DT der A-Welle, die Spitzengeschwindigkeit des Ar in den Pulmonalvenen, dessen Dauer

oder die uns bekannte Ar-A Differenz (6). Der E/A-Quotient sowie die drei Parameter E/e'-Quotient, TR-Vmax und (LAVI), die sowohl zur Druckabschätzung als auch zur ursprünglichen Entscheidungsfindung über das Vorliegen einer DD/Myokarderkrankung verwendet werden, korrelieren wesentlich besser mit früher auftretenden diastolischen Drücken, wie dem LV-Pre-A-Druck, dem PCWP und dem LAP (6). Entsprechend dieser Erkenntnis ist der Algorithmus zur Beurteilung der LV-Füllungsdrücke der aktuellen ASE/EACVI-LL für die Abschätzung des LAP und nicht des LVEDP konzipiert, da ersterer besser mit dem PCWP korreliert, welcher schlussendlich direkt die pulmonale Stauung und somit die Symptomatik wiedergibt (6, 92). Durch gleichzeitige Verwendung dieser drei Parameter bei der grundsätzlichen Diagnosefindung in Algorithmus 1 erklärt sich die reduzierte Sensitivität bei gesteigerter Spezifität der gegenwärtigen ASE/EACVI-Empfehlungen. Da unsere Kohorte vorwiegend aus gesunden Probandinnen mit leicht auffälliger diastolischer Funktion bestand und sich der E/e'-Quotient und die TR-Vmax eher für die Diagnose einer fortgeschrittenen DD mit ausgeprägter klinischer Symptomatik eignen, als diese zu einem frühen Zeitpunkt zu erkennen, wird ersichtlich weshalb diese Parameter in unserer Studie keinen Beitrag zur Prädiktion einer diastolischen Funktionsverschlechterung erbrachten, beziehungsweise unauffällig oder gar nicht erst ableitbar waren. Überraschend war, dass trotz der relativ gesunden Kohorte im Rahmen der Ausgangsuntersuchung ein LAVI > 34 ml/m² bei 36 Teilnehmerinnen zu beobachten war. Insbesondere da Parameter, welche durch Doppler Geschwindigkeiten abgeleitet werden, wie der E/e'-Quotient oder die TR-Vmax, die Füllungsdrücke zum Zeitpunkt der Messung widerspiegeln, wohingegen eine LA-Vergrößerung einen Marker einer chronischen Erhöhung der Füllungsdrücke darstellt (6, 29). Dies spiegeln auch unsere Beobachtungen in Bezug auf eine Prädiktion einer diastolischen Funktionsverschlechterung wider. So zeigte der LAVI vor allem eine erhöhte Spezifität und einen erhöhten negativen prädiktiven Wert. Hammoudi et al. konnten bei Patient*innen mit DD und normalen Füllungsdrücken in Ruhe zeigen, dass ein vergrößertes LA-Volumen erhöhte Füllungsdrücke im Rahmen körperlicher Anstrengung vorhersagt (93). Gleichzeitig sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass auch andere Ursachen wie eine Bradykardie, Vorhoffarrhythmien, wie Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, moderat bis schwere Mitralklappenpathologien, eine Anämie sowie weitere Ursachen eines erhöhten Herzzeitvolumens, wie eine manifeste Hyperthyreose, zu einer Vorhofdilatation ohne das Vorliegen einer DD führen können (29). Höhergradige

Klappenpathologien sowie persistierendes Vorhofflimmern und Vorhofflattern waren Ausschlusskriterien.

4.3.3 Prädiktive Wertigkeit des linksatrialen Strains: Receiver Operating Characteristic Kurve und multivariate logistische Regressionsanalyse

Die biplane Bestimmung des maximalen LA-Volumens bezogen auf die Körperoberfläche (LAVI) stellt einen einfach zu erhebenden Parameter dar, der aussagekräftige Informationen über die Chronizität und die Schwere einer DD liefert (94). Daneben gilt der LAVI als robuster Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen (94). Während in der frühen Phase einer DD oft noch ein unauffälliges LA-Volumen vorliegt, führt eine Zunahme des DD-Schweregrads über einen steigenden LAP zur langsamen Dilatation (49). Gleichzeitig bilden sich diese strukturellen Veränderungen auch nach Normalisierung des LAP sehr langsam bis gar nicht zurück (49). Somit stellt der LAVI einen trägen Parameter dar, der gegenwärtige Veränderungen unzureichend widerspiegelt (65). Generell zeigen volumetrische Messungen im Vergleich zur eigentlichen myokardialen Analyse eine niedrigere Sensitivität eine subtile LA-Dysfunktion zu detektieren (51, 63). Dies gilt nicht nur für die strukturelle Analyse mittels LAVI, sondern auch für die volumetrisch bestimmte LA-Pumpfunktion ($LAEF = [\text{maximales Volumen} - \text{minimales Volumen}] / \text{maximales Volumen}$) (51, 63). Übereinstimmend errechneten Morris et al. im Jahr 2015 bei 329 gesunden Proband*innen einen 2D-STE-basierten LASr von $45.5 \% \pm 11.4$ mit dem niedrigsten zu erwartenden Grenzwert von $23,1 \%$ (63). Im Anschluss wiesen sie bei weiteren 377 Patient*innen mit DD bei $23,3 \%$ mit normalem LAVI, $27,4 \%$ mit normaler LAEF und $31,3 \%$ mit normaler LA-volumetrischer Reservoir Funktion ($LAExF = [\text{maximales Volumen} - \text{minimal Volumen}] / \text{minimales Volumen}$) eine LA-Dysfunktion, definiert als $LASr < 23,1 \%$, nach (63). Im Jahr 2017 zeigten Morris et al. bei 517 Patient*innen mit erhöhtem Risiko für eine DD, dass $36,9 \%$ einen abnormalen LASr aufwiesen, wohingegen nur $15,5 \%$ einen abnormalen LAVI zeigten (65). Bei Patient*innen mit diastolischer Funktionseinschränkung und erhöhtem LV-Füllungsdruck (definiert als: diastolische Einschränkung: $e' \text{ septal} < 7\text{cm/s}$ und/oder $e' \text{ lateral} < 10\text{cm/s}$; Erhöhung des LV-Füllungsdrucks: $E/e' > 14$) wiesen sogar $62,4 \%$ einen abnormalen LASr auf, während nur $33,6 \%$ einen abnormalen LAVI präsentierten (65). Übereinstimmend zeigten 80% der Proband*innen mit normalem LAVI diastolische Funktionseinschränkungen und $29,4$

% einen abnormalen LASr (65). Zudem war der LASr signifikant stärker mit der Schwere diastolischer Funktionsveränderungen assoziiert als LAVI (65). Bezogen auf die gegenwärtige ASE/EACVI-DD-LL zeigte ein abnormaler LASr (< 23%) eine adäquate Sensitivität von 72,8 % und Spezifität von 76,2 % eine normale diastolische Funktion von einer DD zu unterscheiden (65). Die AUC betrug 0,804 (95 % KI: 0,71–0,86) (65). Dementsprechend resultierte unter Hinzunahme von LASr zu LAVI im gegenwärtigen ASE/EACVI-Diagnose Algorithmus ein signifikanter ($p < 0,01$) Anstieg der bestätigten DD Fälle von 13,5 % auf 23,4 % (65). Da bei 69,1 % der Fälle mit unklarer diastolischer Funktion ein normaler LAVI bestand, wovon 48,6 % jedoch einen reduzierten LASr aufwiesen, resultierte die Hinzunahme von LASr darüber hinaus in einer deutlich besseren Stratifizierung der Fälle mit unklarer diastolischer Funktion (65).

Übereinstimmend mit den Beobachtungen von Morris et al. zeigte sich auch in unserer aktuellen Studie die diagnostische Überlegenheit der 2D-STE-basierten Analyse der eigentlichen Vorhoffunktion gegenüber der rein strukturellen Analyse der Vorhofgröße. Zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung lag bei 83 Teilnehmerinnen ein LASr < 34 % vor, wohingegen nur 36 einen LAVI > 34 ml/m² aufwiesen. Neu ist jedoch die Beobachtung der prädiktiven Eigenschaften dieser Parameter für den eigentlichen Verlauf der diastolischen Funktion. Die Überlegenheit von LASr gegenüber LAVI wurde deskriptiv bereits im Kapitel 4.3.2 ausführlich dargelegt.

Brecht et al. beschrieben 2016 in einer Querschnittsstudie bei 449 Frauen aus der BEFRI-Studie die 2D-STE-basierte phasische LA-Funktion bei unterschiedlichem DD-Schweregrad (66). LASr und LAScd zeigten bereits bei DD1, einer vorwiegend asymptomatischen Subgruppe, die weder eine LA-Dilatation noch eine relevante Erhöhung des E/e'-Quotienten oder des BNP aufwiesen, eine signifikante Reduktion (66). Die diagnostische Performance von LASr, LAScd und LAVI zwischen normaler und gestörter diastolischer Funktion zu unterscheiden, wurde mittels ROC-Kurvenanalyse untersucht (66). LASr und LAScd zeigten mit einer AUC von 0,82 (95 % KI: 0,78–0,86) und 0,87 (95 % KI: 0,83–0,90) eine deutlich bessere Diskriminierungsfähigkeit als LAVI mit einer AUC von 0,65 (95 % KI: 0,59–0,71) (66). Die berechneten optimalen Cut-off-Werte betragen für LASr ≤ 36 % und für LAScd ≤ 22 % (66).

Im Einklang mit den Studien von Morris et al. und Brecht et al. zeigte sich bei unseren Beobachtungen für LASr, gemessen zur Verlaufsuntersuchung, mit einer AUC von 0,90 (95 % KI: 0,86–0,94) eine vergleichbare sehr gute Diskriminierungsfähigkeit, um

zwischen einer normalen und einer DD, hier definiert als Kombination aus diagnostizierten und unklaren DD Fällen, zu unterscheiden.

Mittels prospektivem Studiendesign konnten nun erstmalig die prädiktiv diagnostischen Eigenschaften eines reduzierten LAS für die Entwicklung einer DD im longitudinalen Verlauf erhoben werden. So zeigte LASr, gemessen zur Ausgangsuntersuchung, eine sehr hohe Diskriminierungsfähigkeit und diagnostische Wertigkeit (AUC 0,88 [95 % KI: 0,82–0,94]; Cut-off < 34 %, Sensitivität 90 % und Spezifität 78 %), um zwischen einer stabilen und einer diastolischen Funktionsverschlechterung im Verlauf zu unterscheiden. Die Wertigkeit für LAScd war mit einer AUC von 0,84 (95 % KI: 0,79–0,89) nur leicht unterlegen (Cut-off > –17,5 %, Sensitivität 83 %, Spezifität 73 %), wohingegen der volumenbasierte LAVI lediglich eine AUC von 0,63 (95 % KI: 0,54–0,73) aufwies. Somit spiegelt die Diskriminierungsfähigkeit bezogen auf die Prädiktion einer DD, die Überlegenheit der Diskriminierungsfähigkeit in der Diagnose wider. Der in der Analyse der ROC-Kurve errechnete Cut-off für LASr lag deutlich über dem Wert von Morris et al. (< 23 %) (63) und den berichteten Werten von Frydas et al. (68). Gleichzeitig waren die gegenwärtig bestimmten Cut-off Werte für LASr und LAScd vergleichbar mit den durch Brecht et al. errechneten Werten (66). Die Ursache hierfür begründet sich in der Tatsache, dass Morris et al. den niedrigsten zu erwartenden Grenzwert von LASr, kalkuliert als –1,96 Standardabweichungen vom Mittelwert von gesunden Probanden, als Cut-off verwendete (63). Im Gegensatz hierzu wurde in unserer Studie der optimale Schwellenwert mittels Youden-Index in seiner klassischen Form, mit Gleichgewichtung von Sensitivität und Spezifität, verwendet. Der Youden-Index errechnet sich aus der Summe von Sensitivität und Spezifität minus 1 (95). Der Schwellenwert mit dem höchsten Youden-Index stellt das Optimum dar (95). Während der errechnete Youden-Index von LASr für einen Cut-off < 34 % bei 0,68 lag, hätte ein Cut-off von 23 % in einem Youden-Index von lediglich 0,11 resultiert. Die Sensitivität hätte lediglich 15 % betragen und die Spezifität 96 %. Während ein Bestätigungstest eine hohe Spezifität aufweisen sollte, ist bei einem Screening Test eine hohe Sensitivität von größerer Bedeutung (95). Entsprechend der zuvor beschriebenen Problematik sollte durch Gleichgewichtung der beiden das gewünschte Maximum an Früherkennung bei gleichzeitiger Reduktion der falsch positiven Diagnosen erreicht werden.

Brecht et al. zeigte zudem in zuvor genannter Studie mittels einfacher logistischer Regressionsanalyse für LASr und LAScd, ebenso wie für das Alter, den BMI, eine

vorbestehende aHT sowie für den GLSLV und den LAVI eine signifikante Assoziation zur DD (66). In einer multivariaten logistischen Regression blieb neben dem Alter und dem BMI einzig LASr signifikant mit einer DD assoziiert (66).

Die vorliegende prospektive Studie belegt mittels multivariater logistischer Regressionsanalyse den signifikanten Einfluss der unabhängigen Variablen LASr (Regressionskoeffizient Beta $-0,155$; OR $0,856$ [95 % KI: $0,799-0,910$]; $p < 0,001$) und LAScd (Regressionskoeffizient Beta $0,131$; OR $1,140$ [95 % KI: $1,068-1,226$]; $p < 0,001$) unter Berücksichtigung von Alter, BMI, e' , E/e' und LAVI auf die zukünftige Eintrittswahrscheinlichkeit eines DD Progresses im longitudinalen Verlauf. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die echokardiographischen Standardparameter e' , E/e' und LAVI, die in der gegenwärtigen ASE/EACVI-LL zur Evaluation der diastolischen Funktion verwendet werden, keinen signifikanten Einfluss aufwiesen. Durch die enge Korrelation zwischen LASr und LAScd erfolgte der Einschluss in zwei unterschiedlichen erweiterten Modellen. Beide Modelle zeigten sich gegenüber dem Referenzmodell klar überlegen. Im direkten Vergleich schnitt das Modell mit LASr am besten ab. Ein Conditional Effect Plot veranschaulichte die zunehmende Wahrscheinlichkeit eines DD-Progresses mit abnehmendem LASr in der Ausgangsuntersuchung.

5 Limitationen dieser Arbeit

Aufgrund des rein weiblichen Teilnehmerkollektivs der BEFRI-Studie stellt sich die Frage nach der Allgemeingültigkeit der Ergebnisse. Mehrere größere Studien, unter anderem die EACVI-Norre-Studie, wiesen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede des 2D-STE-basierten LAS nach (58, 59, 63). Zudem gilt das weibliche Geschlecht nicht als Risikofaktor für Entstehung und Progress einer DD (22, 23), sodass die gewonnenen Erkenntnisse auf die Gesamtbevölkerung übertragbar sein sollten. Dennoch sollte die prädiktive Wertigkeit in zukünftigen größeren Studien auch gesondert für Männer bestätigt werden.

Die fehlende Stratifizierung nach Alter gilt ebenfalls als Limitation, da sowohl der LAS als auch die DD eine signifikante Assoziation zum Alter aufweisen (22, 59). Der altersunabhängige Zusammenhang zwischen LAS und zukünftiger diastolischer Funktionsverschlechterung wird durch eine multivariate logistische Regressionsanalyse belegt, in der sich unter Berücksichtigung des Alters einzig für LASr und LAScd eine signifikante Assoziation zu einer diastolischen Funktionsverschlechterung ergab.

Die Diagnose der DD wurde mittels Algorithmus der aktuellen ASE/EACVI-LL unter Berücksichtigung der 4 empfohlenen Schlüsselparameter und ihrer entsprechenden Cut-off-Werte gestellt (6). Autoren der LL bemängelten zuvor in anderen Studien zur DD Prävalenz, dass klinische Charakteristika sowie zusätzliche echokardiographische Parameter bei der Diagnosefindung außer Acht gelassen wurden, ohne diese jedoch vorab klar zu definieren(9). Das primäre Ziel der LL war es jedoch das Vorgehen durch Hervorheben der nützlichsten und am einfach anwendbarsten 2D- und Dopplermessungen so zu vereinfachen, dass die Anwendbarkeit im klinischen Alltag steigt (6). Zudem sollte der starken Variabilität zwischen Untersuchungen aufgrund unterschiedlicher klinischer Erfahrung bereits durch die vorangehende Leitlinie mit ihren fest definierten Parametern Einhalt geboten werden (80). Ziel dieser Studie war nicht die Erhebung der exakten Prävalenz der DD durch ergänzende subjektive klinische Einschätzung, sondern die Untersuchung neuer Funktionsparameter unter größtmöglicher Objektivität und Reproduzierbarkeit, um diesen objektiven, einfach anzuwendenden Algorithmus in Zukunft weiter zu verbessern. Unter Anwendung dieses Algorithmus zu beiden Messzeitpunkten entstand eine kategorische

Progressionsvariable, die den Verlauf der diastolischen Funktion im longitudinalen Verlauf beschrieb. Auf diese Weise fand auch bei unserem relativ gesunden Teilnehmerkollektiv eine Graduierung nach dem Grad der myokardialen diastolischen Funktionseinschränkung statt. Gleichzeitig diente dieses Vorgehen dazu das eigentliche Problem der LL widerzuspiegeln, nämlich eine hohe Spezifität für fortgeschrittene Fälle während sich eine sukzessive Abnahme der diastolischen Funktion in früheren Stadien der Detektion entzieht. Die Überlegenheit des phasischen-LAS gegenüber dem LAVI und anderen Funktionsparametern, eine frühe Diagnose zu ermöglichen und Veränderungen zeitgerecht abzubilden, wurde bestätigt. Darüber hinaus konnte nun erstmalig auch eine Überlegenheit des 2D-STE-basierten LAS bei der Prädiktion einer sich verschlechternden diastolischen Funktion belegt werden. Die Einteilung von Schweregrad und Progress basierte hierbei jedoch nicht auf dem E/A-Einstromprofil, sondern auf der Zunahme von positiven Schlüsselparameter. 3 dieser 4 Parameter werden jedoch auch zur Abschätzung des DD-Schweregrads verwendet. Die alleinige Beschreibung der diastolischen Funktion durch die Echokardiographie ohne Verifizierung mittels invasiver diagnostischer Verfahren als Goldstandard stellt jedoch in jedem Fall einen limitierenden Faktor dar.

Aussagen zu den prädiktiven Eigenschaften des LAS gelten insbesondere für Teilnehmerinnen mit initial unauffälliger diastolischer Funktion, die sich im Verlauf entweder weiter unauffällig zeigten oder eine Verschlechterung erlitten. Die Anzahl an Teilnehmerinnen, die initial bereits eine reduzierte diastolische Funktion aufwiesen und sich im Verlauf weiter verschlechterten, ist mit $n = 6$ sehr gering, sodass für dieses Patientenkollektiv weitere zukünftige Untersuchungen mit fortgeschrittenen Fällen notwendig sind, um auch hier die prädiktiven beziehungsweise dann prognostischen Eigenschaften des LAS für die weitere DD-Entwicklung zu belegen. Zu diesem Zweck werden größere Studien benötigt, die im weiteren longitudinalen Verlauf auch die Assoziation zur Entwicklung einer HF belegen. Unabhängig von der initialen diastolischen Funktion zeigte eine multivariate logistische Regression eine signifikante Assoziation zu einer diastolischen Funktionsverschlechterung.

6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die 2D-STE-basierte phasische LA-Strainanalyse stellt mit LASr einen Funktionsparameter zur Verfügung, der in der Lage ist, den bisherigen diagnostischen DD-Algorithmus weiter zu verbessern, indem ein Großteil der unklaren DD-Fälle beseitigt wird, ohne die gesteigerte prognostische Relevanz der LL zu minimieren. Die hohe diagnostische Wertigkeit, zwischen normaler diastolischer Funktion und DD zu differenzieren, wurde bestätigt. Darüber hinaus konnten wir in dieser Studie erstmalig zeigen, dass Einschränkungen des LAS von signifikanter prädiktiver Wertigkeit sind, um eine Verschlechterung der diastolischen Funktion vorherzusagen. Angesichts der weiter steigenden Prävalenz der DD und HFpEF könnte eine Bestimmung des LAS in der klinischen Routine daher zukünftig ein sinnvolles und sensibles Tool in der Risikostratifizierung darstellen. Hierdurch könnten präventive Maßnahmen zeitgerecht initiiert werden, die sich bei der DD auf die Kontrolle von anerkannten Risikofaktoren und die Behandlung von Komorbiditäten fokussieren, die mit der Progression zur HFpEF assoziiert sind (27, 64).

7 Literaturverzeichnis

1. Obokata M, Reddy YN, Borlaug BA. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1 Part 2):245-57.
2. Kosmala W, Marwick TH. Asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction: predicting progression to symptomatic heart failure. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1):215-27.
3. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(9):507-15.
4. Evidence WGtRN, Committee UtGftMoPwCHFwoBotHFW, Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.
5. Schmidt A, Pieske B. Die diastolische Herzinsuffizienz-Pathophysiologische Grundlagen, diagnostische Strategien, therapeutische Optionen. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*. 2012;19(5):107-17.
6. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*. 2016;17(12):1321-60.
7. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA, Leite-Moreira A, Azevedo A. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2018;19(4):380-6.
8. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Poyatos S, Vidal B, Sitges M. Differential clinical implications of current recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(11):1203-8.

9. Oh JK, Miranda WR, Bird JG, Kane GC, Nagueh SF. The 2016 diastolic function guideline: is it already time to revisit or revise them? *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1 Part 2):327-35.
10. Edvardsen T, Smiseth OA. Evaluation of diastolic function by echocardiography: important progression, but issues to be resolved. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2018.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200.
12. Bundesärztekammer (BÄK) KrBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. 2019 (3. Auflage, Version 2).
13. Kaduszkiewicz H, Gerste B, Eisele M, Schäfer I, Scherer M. Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung. *Versorgungs-Report*. 2013;14:209-29.
14. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, Aragam J, Benjamin EJ, Larson MG. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham study: an echocardiographic study over 3 decades. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(1):1-11.
15. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, Kimura K, Zeller C, George J, Brueckmann M. Evaluation of the effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *European journal of heart failure*. 2019;21(10):1279-87.
16. Müller-Werdan U, Werdan K. Chronische Herzinsuffizienz: Die Zahl der Patienten steigt, aber auch die differenzierter Therapien. *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(25):A-1207.
17. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, Ge J, Lam CS, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609-20.

18. Gevaert AB, Boen JR, Segers VF, Van Craenenbroeck EM. Heart failure with preserved ejection fraction: a review of cardiac and noncardiac pathophysiology. *Frontiers in physiology*. 2019;10:638.
19. Herold G. II. KARDIOLOGIE. *Innere Medizin 2021: De Gruyter*; 2021. p. 153-326.
20. Luchner A, Birner C, Laufs U. BNP und NT-proBNP: Zwei kardiale Marker werden „erwachsen“. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(41):10.
21. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CS. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2019;40(40):3297-317.
22. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett Jr JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama*. 2003;289(2):194-202.
23. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*. 2006;92(9):1259-64.
24. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, Levy D, Redfield MM, Pieske BM, Benjamin EJ. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation*. 2011;124(1):24-30.
25. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *Jama*. 2011;306(8):856-63.
26. Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, Chen HH. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(2):144-51.
27. Wan S-H, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(5):407-16.
28. Jeong E-M, Dudley Jr SC. Diastolic Dysfunction—Potential New Diagnostics and Therapies—. *Circulation Journal*. 2015;79(3):470-7.
29. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of

left ventricular diastolic function by echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10(2):165-93.

30. Roskamm H, Reindell H. *Herzkrankheiten: Pathophysiologie diagnostik therapie*: Springer-Verlag; 2013.

31. Smiseth OA. Evaluation of left ventricular diastolic function: state of the art after 35 years with Doppler assessment. *Journal of echocardiography*. 2018;16(2):55-64.

32. Flachskampf FA, Biering-Sørensen T, Solomon SD, Duvernoy O, Bjerner T, Smiseth OA. Cardiac imaging to evaluate left ventricular diastolic function. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(9):1071-93.

33. Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *Journal of cardiac failure*. 2005;11(5):S81-S3.

34. Genger M. Empfehlungen für die echokardiographische Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Funktion//Recommendations for Echocardiographic Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*. 2018;25(11):306-10.

35. Kitabatake A, INOUE M, ASAO M, TANOUCI J, MASUYAMA T, ABE H, MORITA H, SENDA S, MATSUO H. Transmitral Blood Flow Reflecting Diastolic Behavior of the Left Ventricle in Health and Disease: A Study by Pulsed Doppler Technique: SYMPOSIUM ON HEART MECHANICS IN DIASTOLE. *Japanese circulation journal*. 1982;46(1):92-102.

36. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, La Rosée K, Tiemann K, Voigt J-U, von Bardeleben RS. *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie—Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. *Der Kardiologe*. 2020:1-34.

37. Nagueh SF. Left ventricular diastolic function: understanding pathophysiology, diagnosis, and prognosis with echocardiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1 Part 2):228-44.

38. Levine HJ. Compliance of the left ventricle. *Circulation*. 1972;46(3):423-6.

39. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(1):8-18.

40. Huber G, Glaser F. *Echokardiographie des rechten Herzens//Right heart Echo Essentials*. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*. 2018;25(11):332-42.

41. Dornberger V, Dittrich H, Busch R. Echokardiographische Evaluation der systolischen linksventrikulären Funktion bei Herzinsuffizienz. *Herz*. 2015;40(2):185-93.
42. Greim C-A, Roewer N. Transösophageale Echokardiographie für Intensivmediziner und Anästhesisten: nach den Richtlinien der DGAI, ASE/SCA und DGK;[inklusive CD-ROM]: Georg Thieme Verlag; 2007.
43. Brand A. Die myokardiale Strainanalyse zur Detektion klinischer und subklinischer Myokardschäden des linken und rechten Herzens in Pathologien mit erhaltener Ejektionsfraktion. 2020.
44. Reckefuß N, Heuer JF, Butz T. Speckle-Tracking-Echokardiografie—ein neues Tool für die Intensivstation? *AINS-Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*. 2019;54(05):356-63.
45. Blessberger H, Hackl M. Strain-Echokardiographie//Strain Echocardiography. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*. 2018;25(11):343-8.
46. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(1):1-11.
47. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(10):1138-44.
48. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016;37(36):2768-801.
49. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left atrial structure and function, and left ventricular diastolic dysfunction: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(15):1961-77.
50. Gan GC, Ferkh A, Boyd A, Thomas L. Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2018;8(1):29.

51. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, Lisi M, Palmerini E, Padeletti M, Ballo P. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(8):898-908.
52. Kawczynski MJ, Gilbers M, Van De Walle S, Schalla S, Crijns HJ, Maessen JG, Schotten U, Maesen B, Bidar E. Role of pre-operative transthoracic echocardiography in predicting post-operative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review of the literature and meta-analysis. *EP Europace*. 2021.
53. Cameli M, Lisi M, Reccia R, Bennati E, Malandrino A, Solari M, Bigio E, Biagioli B, Righini FM, Maccherini M. Pre-operative left atrial strain predicts post-operative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2014;30(2):279-86.
54. Yang L-T, Liu Y-W, Shih J-Y, Li Y-H, Tsai L-M, Luo C-Y, Tsai W-C. Predictive value of left atrial deformation on prognosis in severe primary mitral regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(11):1309-17. e4.
55. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, Tateno R, Tange S, Arai M, Amano M, Kurabayashi M. Left atrial strain provides incremental value for embolism risk stratification over CHA2DS2-VASc score and indicates prognostic impact in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(7):709-16. e4.
56. Badano LP, Koliass TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2018;19(6):591-600.
57. Voigt J-U, Mălăescu G-G, Haugaa K, Badano L. How to do LA strain. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2020;21(7):715-7.
58. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(1):59-70. e8.
59. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Kacharava G, Athanassopoulos GD. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2018;19(6):630-8.

60. Nielsen AB, Skaarup KG, Hauser R, Johansen ND, Lassen MCH, Jensen GB, Schnohr P, Møgelvang R, Biering-Sørensen T. Normal values and reference ranges for left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: the Copenhagen City Heart Study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2022;23(1):42-51.
61. Matsuda Y, Toma Y, Ogawa H, Matsuzaki M, Katayama K, Fujii T, Yoshino F, Moritani K, Kumada T, Kusakawa R. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1983;67(3):566-71.
62. Boyd AC, Richards DA, Marwick T, Thomas L. Atrial strain rate is a sensitive measure of alterations in atrial phasic function in healthy ageing. *Heart*. 2011;97(18):1513-9.
63. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, Hassfeld S, Dorenkamp M, Otani K, Takigiku K. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(4):364-72.
64. Potter EL, Ramkumar S, Kawakami H, Yang H, Wright L, Negishi T, Marwick TH. Association of asymptomatic diastolic dysfunction assessed by left atrial strain with incident heart failure. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(11):2316-26.
65. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, Marquez E, Krisper M, Lindhorst R, Osmanoglou E. Potential usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(10):1405-15.
66. Brecht A, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Ruecke M, Haettasch R, Wageloehner T, Regitz-Zagrosek V, Baumann G, Knebel F, Stangl V. Left atrial function in preclinical diastolic dysfunction: two-dimensional speckle-tracking echocardiography-derived results from the BEFRI trial. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(8):750-8.
67. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA strain for categorization of LV diastolic dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(7):735-43.
68. Frydas A, Morris DA, Belyavskiy E, Radhakrishnan AK, Kropf M, Tadic M, Roessig L, Lam CS, Shah SJ, Solomon SD. Left atrial strain as sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(4):1956-65.
69. Cameli M, Sparla S, Losito M, Righini FM, Menci D, Lisi M, D'Ascenzi F, Focardi M, Favilli R, Pierli C. Correlation of left atrial strain and doppler measurements with

invasive measurement of left ventricular end-diastolic pressure in patients stratified for different values of ejection fraction. *Echocardiography*. 2016;33(3):398-405.

70. Fan J-L, Su B, Zhao X, Zhou B-Y, Ma C-S, Wang H-P, Hu S-D, Zhou Y-F, Ju Y-J, Wang M-H. Correlation of left atrial strain with left ventricular end-diastolic pressure in patients with normal left ventricular ejection fraction. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2020;36(9):1659-66.

71. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliash G, Cardim N, Magne J, Laginha S, Hagendorff A, Haland TF. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2017;18(9):961-8.

72. Oertelt-Prigione S, Seeland U, Kendel F, Rucke M, Flöel A, Gaissmaier W, Heim C, Schnabel R, Stangl V, Regitz-Zagrosek V. Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women—The BEFRI Study: a randomized cross-sectional study. *BMC medicine*. 2015;13(1):1-9.

73. Rydén L, Grant P, Anker S, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes H, Huikuri H. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87.

74. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension*. 2013;31(10):1925-38.

75. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-71.

76. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
. 2021.

77. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC bioinformatics*. 2011;12(1):1-8.
78. Šimundić A-M. Measures of diagnostic accuracy: basic definitions. *Ejifcc*. 2009;19(4):203.
79. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(4):300-5.
80. Prasad SB, Holland DJ, Atherton JJ, Whalley G. New diastology guidelines: evolution, validation and impact on clinical practice. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(9):1411-20.
81. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, Edvardsen T, Smiseth OA, Estep JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(3):220-7.
82. Cho G-Y, Hwang I-C. Left atrial strain measurement: a new normal for diastolic assessment? : American College of Cardiology Foundation Washington DC; 2020.
83. Huttin O, Fraser AG, Coiro S, Bozec E, Selton-Suty C, Lamiral Z, Frikha Z, Rossignol P, Zannad F, Girerd N. Impact of changes in consensus diagnostic recommendations on the echocardiographic prevalence of diastolic dysfunction. *Journal of the American college of cardiology*. 2017;69(25):3119-21.
84. Jarasunas J, Aidietis A, Aidietiene S. Left atrial strain-an early marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension and paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovascular ultrasound*. 2018;16(1):1-9.
85. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, Biering-Sørensen T, Jensen JS, Cheng S, Matsushita K, Konety S, Folsom AR, Mosley TH. Contemporary assessment of left ventricular diastolic function in older adults: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*. 2017;135(5):426-39.
86. Fu S, Ping P, Zhu Q, Ye P, Luo L. Brain natriuretic peptide and its biochemical, analytical, and clinical issues in heart failure: a narrative review. *Frontiers in physiology*. 2018;9:692.
87. Luchner A, von Haehling S, Holubarsch C, Keller T, Knebel F, Zugck C, Laufs U. Einsatzgebiete und praktischer Nutzen der kardialen Marker BNP und NT-proBNP. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2017;142(05):346-55.

88. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, Klein DA, Dixon D, Baldrige A, Rasmussen-Torvik LJ. Prognostic utility and clinical significance of cardiac mechanics in heart failure with preserved ejection fraction: importance of left atrial strain. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(3):e003754.
89. Ethikrat N. Prädiktive Gesundheitsinformationen bei Einstellungsuntersuchungen. *Jahrbuch für Wissenschaft Und Ethik*. 2006;11(1):455-83.
90. Wildner M. Diagnose, Prognose, Prädiktion. *Das Gesundheitswesen*. 2014;76(04):185-6.
91. Spethmann S, Stür K, Diaz I, Althoff T, Hewing B, Baumann G, Dreger H, Knebel F. Left atrial mechanics predict the success of pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2014;40(1):53-62.
92. Nagueh SF. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure. *European journal of heart failure*. 2018;20(1):38-48.
93. Hammoudi N, Achkar M, Laveau F, Boubrit L, Djebbar M, Allali Y, Komajda M, Isnard R. Left atrial volume predicts abnormal exercise left ventricular filling pressure. *European journal of heart failure*. 2014;16(10):1089-95.
94. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(6):493-505.
95. Hoyer A, Zapf A. Studies for the Evaluation of Diagnostic Tests: Part 28 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021;118(33-34):555.
96. Brand A, Romero Dorta E, Blaschke-Waluga D, Wolf A, Stangl K, Seeland U, Regitz-Zagrosek V, Knebel F, Dreger H, Stangl V. Phasic left atrial strain to predict diastolic dysfunction development in women: results from the prospective Berlin Female Risk Evaluation (BEFRI) follow up trial. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2022;23(Supplement_1):jeab289. 041.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Adrian Johannes Georg Erwin Alfons Wolf, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Prädiktive Wertigkeit der phasischen linksatrialen Strainanalyse als neuer Parameter der diastolischen Dysfunktion (Predictive value of phasic left atrial strain analysis as a new parameter of diastolic dysfunction) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer

unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8.1 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Adrian Wolf (A.W.) hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Abstrakt Publikation 1: Brand A, Romero Dorta E, Blaschke-Waluga D, Wolf A, Stangl K, Seeland U, Regitz-Zagrosek V, Knebel F, Dreger H, Stangl V. Phasic left atrial strain to predict diastolic dysfunction development in women: results from the prospective Berlin Female Risk Evaluation (BEFRI) follow up trial. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2022;23(Supplement_1):jeab289. 041 (96).

Beitrag im Einzelnen: Teile der klinischen Charakteristika (NTproBNP, NYHA Klasse, usw.) wurden durch A.W. in die Datenbank eingepflegt. Die Durchführung der echokardiographischen Untersuchungen erfolgte sowohl in der Ausgangs- als auch in der Verlaufsuntersuchung durch erfahrene Kardiologen im Echo-Labor der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Angiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte. A.W. kontrollierte anschließend an einer klinischen Workstation (EchoPAC PC) im Echo-Labor der Charité (Campus Charité Mitte) die vorhandenen Messungen der diastolischen Funktionsparameter. Ausstehenden Messungen wurden durch A.W. mittels EchoPAC v203 Software erhoben und in die Datenbank eingepflegt. A.W. kontrollierte die Bildqualität der aufgezeichneten LA-fokussierten A4C Aufnahmen. Die komplette Strain-Analyse des linken Vorhofs wurde mittels EchoPAC v203 Software durch A.W. dreimalig für jede Teilnehmerin eigenständig durchgeführt. Die phasische linksatriale Funktion wurde gleichermaßen dreifach berechnet und in einer weiteren Datenbank durch A.W. hinterlegt. Die resultierenden Mittelwerte wurden durch ihn in die generelle Datenbank eingepflegt. Teile der statistischen Analyse wurden durch A.W. durchgeführt.

Zur Veröffentlichung angenommene Publikation 2: Brand A, Romero Dorta E, Wolf A, Blaschke-Waluga D, Stangl K, Seeland U, Crayen C, Bischoff S, Mattig I, Dreger H, Stangl K, Regitz-Zagrosek V, Landmesser U, Knebel F, Stangl V. Phasic left atrial strain to predict worsening of diastolic dysfunction: results from the prospective Berlin Female Risk Evaluation (BEFRI) follow-up trial. *Frontiers in Cardiovascular Medicine-Cardiovascular Imaging*.

Beitrag im Einzelnen: Klinischen Charakteristika (NTproBNP, NYHA Klasse, usw.) wurden durch A.W. in die Datenbank eingepflegt. Die standardisierte Bildakquise im Rahmen der echokardiographischen Untersuchungen erfolgte sowohl in der Ausgangs- als auch in der Verlaufsuntersuchung durch erfahrene Kardiologen im Echo-Labor der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Angiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte. A.W. assistierte anschließend an einer klinischen Workstation (EchoPAC PC) im Echo-Labor der Charité (Campus Charité Mitte) bei der Auswertung der echokardiographischen Untersuchung mittels EchoPAC v203 Software. Die erhobenen Messungen wurden durch A.W. in die Datenbank eingepflegt. A.W. kontrollierte die Bildqualität der aufgezeichneten LA-fokussierten A4C Aufnahmen. Die komplette Strain-Analyse des linken Vorhofs wurde mittels EchoPAC v203 Software durch A.W. dreimalig für jede Teilnehmerin komplett eigenständig durchgeführt. Die phasische linksatriale Funktion wurde gleichermaßen dreifach berechnet und in einer weiteren Datenbank durch A.W. hinterlegt. Die resultierenden Mittelwerte wurden durch ihn in die generelle Datenbank eingepflegt. Teile der statistischen Analyse wurden durch A.W. durchgeführt.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9 Lebenslauf

Name: Adrian Johannes Georg Erwin Alfons Wolf

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

10 Publikationsliste

10.1 Veröffentlichungen im Rahmen dieser Dissertation

10.1.1 Aktuelle Publikationen

Abstrakt Publikation 1: Brand A, Romero Dorta E, Blaschke-Waluga D, Wolf A, Stangl K, Seeland U, Regitz-Zagrosek V, Knebel F, Dreger H, Stangl V. Phasic left atrial strain to predict diastolic dysfunction development in women: results from the prospective Berlin Female Risk Evaluation (BEFRI) follow up trial. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2022;23(Supplement_1):jeab289. 041 (96).

Zur Veröffentlichung angenommene Publikation 2: Brand A, Romero Dorta E, Wolf A, Blaschke-Waluga D, Stangl K, Seeland U, Crayen C, Bischoff S, Mattig I, Dreger H, Stangl K, Regitz-Zagrosek V, Landmesser U, Knebel F, Stangl V. Phasic left atrial strain to predict worsening of diastolic dysfunction: results from the prospective Berlin Female Risk Evaluation (BEFRI) follow-up trial. *Frontiers in Cardiovascular Medicine-Cardiovascular Imaging*.

10.1.2 Abstrakt Präsentationen

Abstrakt Präsentation: Brand A, Romero-Dorta E, Blaschke-Waluga D, Wolf A, Stangl K, Dreger H, Seeland U, Regitz-Zagrosek V, Knebel F, Stangl V. Phasic left atrial strain to predict diastolic dysfunction development in women: results from the prospective Berlin Female Risk Evaluation (BEFRI) follow up trial. *EuroEcho 2021 Congress*. 2021.

10.2 Veröffentlichungen unabhängig von dieser Dissertation

Duicu OM, Privistirescu A, Wolf A, Petruş A, Dănilă MD, Raţiu CD, Muntean DM, Sturza A. Methylene blue improves mitochondrial respiration and decreases oxidative stress in a substrate-dependent manner in diabetic rat hearts. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2017;95(11):1376-82.

11 Danksagung

Für die Einführung in die transthorakale Echokardiographie und die Vermittlung dieser Dissertation möchte ich mich bei Professor Dr. med. Fabian Knebel herzlich bedanken. Besonderer Dank gebührt meiner Doktormutter PD Dr. med. Anna Maria Brand, die mir durch ihre Forschung im Bereich der myokardialen Strainanalyse diese spannende Dissertation ermöglichte und mich jederzeit bei inhaltlichen und fachlichen Fragen beraten hat.

Zudem möchte ich der medizinischen Klinik für Kardiologie und Angiologie der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter Leitung von Professor Dr. Karl Stangl sowie sämtlichen Mitarbeitern, insbesondere jedoch Dr. med. Daniela Blaschke-Waluga danken, welche maßgeblich an der Erhebung des echokardiographischen Datensatzes beteiligt war.

Klinische und demographische Daten der Ausgangsuntersuchung der BEFRI Studie wurden durch Professor Dr. Sabine Oertelt-Prigione, Dr. Ute Seeland und Mirjam Rücke des Instituts für Geschlechterforschung der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte unter Leitung von Professor Dr. Vera Regitz-Zagrosek zur Verfügung gestellt. Der ursprüngliche echokardiographische Datensatz der Ausgangsuntersuchung, wurde durch meine Doktormutter PD Dr. med. Anna Maria Brand erhoben und für die weitere Auswertung zur Verfügung gestellt.

Für die Beratung im Rahmen der statistischen Fragestellungen möchte ich mich bei Lorena Hafermann vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie sowie bei Dr. Claudia Crayen vom Fachbereich Erziehungswissenschaft und Psychologie/Arbeitsbereich Methoden und Evaluation bedanken.

Großer Dank gilt meiner Mutter, die mir durch beständigen Zuspruch und Förderung den erfolgreichen Abschluss des Studiums der Humanmedizin ermöglichte. Abschließend möchte ich meiner langjährigen Freundin danken, die mich im Rahmen der Arbeit zu dieser Dissertation stets motiviert und wo immer möglich unterstützt hat.

12 Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktorin: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Wolf, Adrian
Emailadresse: adrian.wolf@charite.de
Matrikelnummer: 228444
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Fabian Knebel
Promotionsinstitution / Klinik: CC11 Medizinische Klinik m.S.
Kardiologie und Angiologie CCM

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Sauerbruchweg 3 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Adrian Wolf innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 20.09.2021
- Termin 2: 20.12.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Hilfe bei der Interpretation der logistischen Regressionsmodelle und AUC-Kurven
- Separate Regressionsmodelle für die LAS-Werten auf Grund hoher Korrelation
- Verzicht auf Post-Hoc Analysen
- Verzicht auf Chi-Quadrat Test auf Grund nicht gegebenen Annahmen und stattdessen deskriptive Darstellung

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 20.12.2012

Name des Beraters/ der Beraterin: Lorena Hafermann



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

