

Aus dem
Max Rubner Center for Cardiovascular Metabolic Renal Research
Institut für Pharmakologie
Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Kintscher

und dem
Deutschen Herzzentrum der Charité
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Ulf Landmesser

Habilitationsschrift

Einflussfaktoren der linksventrikulären Myokarddeformation: Pathophysiologische Grundlagen und praktischer Nutzen

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Niklas Beyhoff

Eingereicht: 04/2024

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Spranger

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	2
2	Abkürzungen.....	3
3	Einleitung.....	4
3.1	Grundlagen der linksventrikulären Myokarddeformation	4
3.2	Messung der linksventrikulären Myokarddeformation.....	7
3.3	Praktische Anwendung der myokardialen Deformationsanalyse	9
3.4	Zielsetzung.....	13
4	Eigene Arbeiten.....	14
4.1	Einfluss von Subendokardfibrose auf die linksventrikuläre Myokarddeformation.....	14
4.2	Einfluss von Adipositas auf die linksventrikuläre Myokarddeformation	25
4.3	Einfluss von kardialer Atrophie auf die linksventrikuläre Myokarddeformation.....	38
4.4	Analyse der linksventrikulären Myokarddeformation im präklinischen Wirksamkeitsnachweis - Finerenon.....	52
4.5	Analyse der linksventrikulären Myokarddeformation im präklinischen Wirksamkeitsnachweis - AZ876.....	63
5	Diskussion	73
5.1	Subendokardschäden	73
5.2	Adipositas	75
5.3	Kardiale Atrophie und AIC.....	76
5.4	Praktische Anwendung in der experimentellen Therapieforschung	78
6	Zusammenfassung	79
7	Literaturverzeichnis	80
8	Danksagung	87
9	Erklärung	88

2 Abkürzungen

AIC	Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität
DOX	Doxorubicin
DT-MRT	Diffusion-Tensor Magnetresonanztomographie
GLS	Globaler Longitudinaler Strain
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
ISO	Isoproterenol
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
STE	Speckle-tracking Echokardiographie

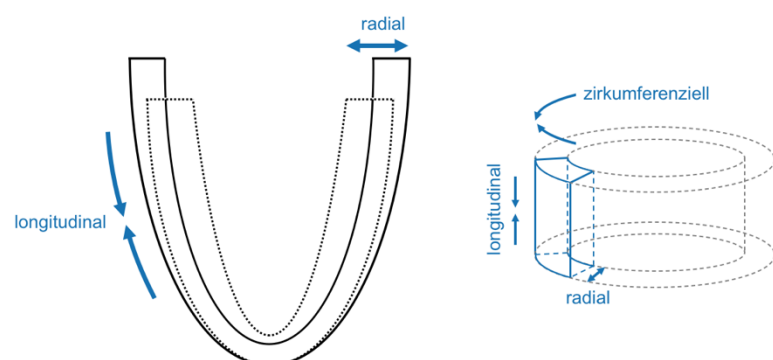
3 Einleitung

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems führen weltweit die Todesursachenstatistik an und werden vor dem Hintergrund des demographischen Wandels an Relevanz weiter zunehmen¹⁻³. Daher kommt ihrer Früherkennung in Hinblick auf Prävention und die frühzeitige Einleitung therapeutischer Maßnahmen eine bedeutende Rolle zu. Neuere Methoden der kardialen Bildgebung erlauben die nicht-invasive Beurteilung der Myokarddeformation (Strain) während der Herzaktion⁴. In zahlreichen Studien wurden myokardiale Strain-Parameter identifiziert, die als besonders sensitive Indikatoren von Herzschädigungen genutzt werden können. So ist die Längenänderung (longitudinaler Strain) des linken Ventrikels bereits in Prodromalphasen diverser kardiovaskulärer Erkrankungen eingeschränkt⁵. Im Gegensatz zu konventionellen Parametern der Herzfunktion kann der longitudinale Strain daher schon in subklinischen Krankheitsphasen zur Erkennung von kardialer Dysfunktion beitragen⁵. Die Pathophysiologie der eingeschränkten Myokarddeformation in frühen Krankheitsphasen ist bislang jedoch unzureichend verstanden. Neben Veränderungen von Vor- und Nachlast beeinflussen vor allem strukturelle Veränderungen des Herzmuskels die Myokarddeformation. Die vorliegende Arbeit untersucht experimentell, wie sich spezifische Pathologien des linken Ventrikels auf dessen Deformationseigenschaften und Mikrostruktur auswirken.

3.1 Grundlagen der linksventrikulären Myokarddeformation

Während der Füllung und Entleerung des linken Ventrikels durchläuft das Myokard eine multidirektionale Deformation, die sich in drei wesentliche Komponenten aufteilt (**Abbildung 1**)⁶: In der Systole verkürzt sich das Myokard entlang der ventrikulären Längsachse, wobei sich die Herzbasis in Richtung Apex bewegt. Gleichzeitig kommt es zur Verdickung der Herzwände. Die gegenläufige Rotationsbewegung von Basis und Apex während der Systole führt zusätzlich zu einer zirkumferenziellen Myokardverkürzung in der kurzen Achse. Entsprechend dieser drei Komponenten unterscheidet man longitudinalen, radialen und zirkumferenziellen Strain.

Abbildung 1: Multidirektionaler Strain des linken Ventrikels. Während der Systole verkürzt sich das Myokard in der kardialen Längs- und Kurzachse (longitudinaler und zirkumferenzieller Strain). Gleichzeitig kommt es zu einer Dickenzunahme der Herzwände (radialer Strain). Nach *Bijnens et al.*⁷



Strain beschreibt die Verformung eines Objekts zu einem gegebenen Zeitpunkt im Vergleich zu seiner ursprünglichen Ausgangslänge (**Abbildung 2**).


$$\text{Strain} = \frac{L_t - L_0}{L_0} \times 100$$


Abbildung 2: Physikalische Grundlagen zur Bestimmung des myokardialen Strains (Formel nach Lagrange). L_0 = Ausgangslänge des Objekts, L_t = Länge des Objekts zum Zeitpunkt t . Abbildung erstellt durch den Verfasser.

Definitionsgemäß werden Verlängerungen eines Objektes mit einem positiven Vorzeichen angegeben, Verkürzungen haben ein negatives Vorzeichen. Während der Systole kommt es zur longitudinalen und zirkumferenziellen Verkürzung des Myokards, weshalb longitudinaler und zirkumferenzieller Strain ein negatives Vorzeichen haben. Durch die systolische Verdickung der Herzwände ist der radiale Strain positiv.

Als klinischer Funktionsparameter wird Strain gemeinhin als die relative Längenänderung des Myokards am Ende der Systole im Vergleich zu seiner enddiastolischen Ausgangslänge angegeben (*Systolic Peak Strain*). Strain kann für das gesamte Myokard (*Global Strain*) oder separat für einzelne myokardiale Segmente (*Segmental Strain*) und Schichten (*Layer-specific Strain*) bestimmt werden. Durch die Kurvendarstellung des Strains über die Zeit lässt sich zudem die Synchronität der Deformation verschiedener myokardialer Segmente miteinander vergleichen (**Abbildung 3 A-C**).

Die Geschwindigkeit der Myokarddeformation wird als Strain Rate (Einheit Strain/Sekunde) bezeichnet, wobei analog zum Strain die longitudinale, radiale und zirkumferenzielle Strain Rate unterschieden werden kann (**Abbildung 3D**). Auch die Strain Rate kann sowohl für das gesamte Myokard als auch einzelne Segmente oder Schichten bestimmt werden.

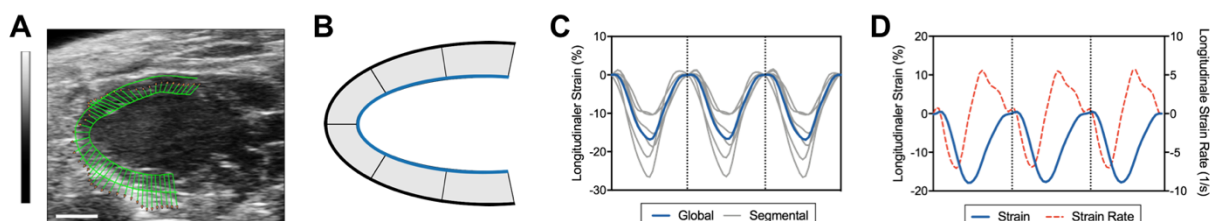


Abbildung 3: (A) Speckle-tracking Echokardiographie im B-Mode Bild der parasternalen Längsachse (Mauserz). (B) Segmentierung der kardialen Längsachse. (C) Segmentale Kurven und gemittelte globale Kurve des longitudinalen Strains über drei kardiale Zyklen. (D) Darstellung der des globalen longitudinalen Strains und der globalen longitudinalen Strain Rate über drei kardiale Zyklen. Nach Lohr *et al.*⁸

Füllung und Entleerung des linken Ventrikels sind das Ergebnis einer koordinierten Abfolge von elektrischer Aktivierung, Kontraktion und Relaxation von Kardiomyozyten. Die mechanische Effizienz der Herzaktion wird dabei maßgeblich durch die spezifische dreidimensionale Anordnung von Kardiomyozyten in Muskelfasern determiniert⁹.

Geometrisch entspricht der linke Ventrikel einem Rotationsellipsoid mit einer zwischen Herzbasis und -apex verlaufenden Längsachse¹⁰. Dieser wird aus Muskelfasern gebildet, die in zwei gegenläufigen Helices angeordnet sind (**Abbildung 4A**)^{11,12}. Der Helixwinkel ändert sich transmural kontinuierlich von positiv (rechtsgewundene Helix) im Subendokard, über neutral im Mesokard, hin zu negativ (linksgewundene Helix) im Subepikard (**Abbildung 4B**). Frühere histopathologische Untersuchungen zur dreidimensionalen Muskelfaseranordnung^{11,12} und ihrer dynamischen Änderung während des kardialen Zyklus konnten mittlerweile mittels Diffusion-Tensor Magnetresonanztomographie (DT-MRT) *in vivo* validiert werden¹³.

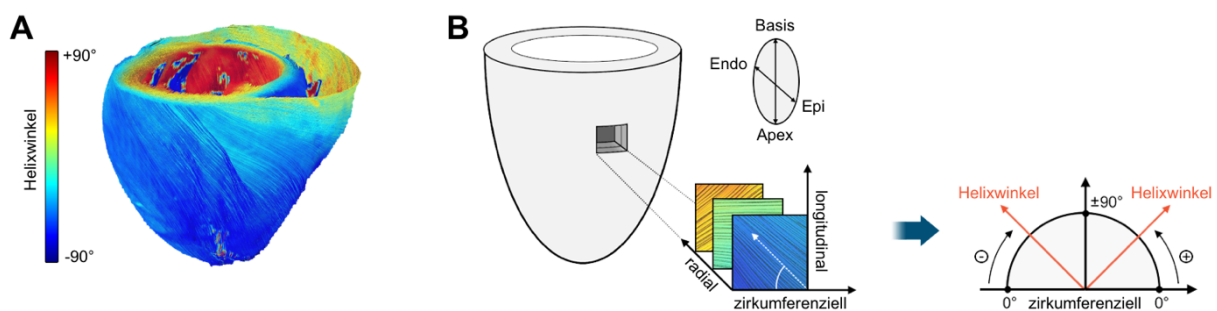


Abbildung 4: (A) Rekonstruktion der kardialen Muskelfasern im Mauserz mittels DT-MRT (Fasertrakte nach Helixwinkel farbkodiert). Der Helixwinkel ändert sich transmural kontinuierlich von positiv im Subendokard (rechtsgewundene Helix) hin zu negativ im Subepikard (linksgewundene Helix). Nach *Beyhoff et al.*¹⁴. (B) Schemazeichnung zum Konzept des Helixwinkels und dessen Polarität im linken Ventrikel. Endo: Subendokard, Epi: Subepikard. Nach *Lohr et al.*⁸

Das Subendokard ist im Rahmen von kardiovaskulären Erkrankungen häufig die am frühesten betroffene myokardiale Schicht, was vor allem auf einer lokalen Diskrepanz zwischen Sauerstoffbedarf und -versorgung beruht¹⁵. Als innerste Schicht des Herzmuskels unterliegt es einer besonders großen Kompression während der Systole und wird nahezu ausschließlich in der Diastole perfundiert^{16,17}. Veränderungen des diastolischen Perfusionsdrucks, der diastolischen Intervalldauer oder des koronararteriellen Blutflusses durch pathologische Zustände beeinträchtigen deshalb vor allem das Subendokard¹⁸. Aufgrund der frühen Affektion im Rahmen von kardiovaskulären Erkrankungen wird der Beurteilung des Subendokards mittels nicht-invasiver Bildgebung eine besondere Bedeutung in der Früherkennung zugeschrieben¹⁹.

Die subendokardiale Muskelfaserorientierung entspricht einer rechtsgewundenen Helix (**Abbildung 4**), weshalb im Allgemeinen davon ausgegangen wird, dass sich subendokardiale Schädigungen vorrangig auf den longitudinalen Strain des linken Ventrikels auswirken^{4,5,19}. Die wissenschaftliche Evidenz für den Zusammenhang zwischen Subendokardschäden und einem eingeschränkten longitudinalen Strain ist jedoch deutlich limitiert. *Ishizu et al.* konnten im Rattenmodell zeigen, dass myokardiale Fibrose im Rahmen von arterieller Hypertonie zuerst im Subendokard auftritt und dies zu einer isolierten Einschränkung des longitudinalen Strains führt²⁰. Auch in einem Rattenmodell der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität (AIC) fanden sich apoptotische Kardiomyozyten und myokardiale Fibrose vor allem im Subendokard, was mit einem eingeschränkten longitudinalen Strain einherging²¹.

Die myokardialen Deformationseigenschaften werden zudem durch die Gewebekomposition beeinflusst. Der linke Ventrikel setzt sich aus verschiedenen Zellpopulationen und Gewebetypen zusammen. So sind die Muskelfasern in ein Gerüst aus extrazellulärer Matrix eingebettet, das die dreidimensionale Muskelfaseranordnung und ihre dynamische Veränderung während des kardialen Zyklus ermöglicht. Darüber hinaus beinhaltet der linke Ventrikel Fettgewebe, Gefäße und Nerven.

Veränderungen in der Gewebearchitektur sind das Charakteristikum diverser kardiovaskulärer Erkrankungen und können die Deformationseigenschaften des linken Ventrikels beeinflussen. Der Verlust von kardialen Muskelfasern, beispielsweise im Rahmen eines Myokardinfarktes, führt zu einer eingeschränkten Kontraktionskraft und damit auch zu einer veränderten Myokarddeformation. Verschiedene Studien konnten zudem zeigen, dass die Akkumulation von extrazellulärer Matrix im Rahmen von kardialer Fibrose mit eingeschränkten Strain-Parametern assoziiert ist. Auch die übermäßige Einlagerung von Fett in den Herzmuskel scheint einen Einfluss auf die myokardialen Deformationseigenschaften zu haben²².

3.2 Messung der linksventrikulären Myokarddeformation

Die Deformationsanalyse des gesunden und erkrankten Herzens ist seit Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschung⁴. Durch operatives Einbringen von piezoelektrischen Kristallen in den Herzmuskel kann im Tiermodell die Strain-Analyse per Sonomikrometrie erfolgen. Auf diese Weise konnte unter anderem gezeigt werden, dass Änderungen von Vor- und Nachlast die linksventrikuläre Deformation beeinflussen²³. Ebenfalls gelang so der Nachweis, dass eine akute Ischämie des Myokards dessen Deformation beeinträchtigt²⁴. Dieser

Ansatz erfordert jedoch die Eröffnung des Brustkorbes, ein ausreichend groß dimensioniertes Herz und zumeist die anschließende Tötung des Versuchstieres. Daher eignet sich dieses Verfahren nicht für die klinische Praxis und auch in der tierexperimentellen Forschung verlagert sich der Fokus zunehmend hin zu weniger invasiven und seriell durchführbaren Methoden.

Zur nicht-invasiven Analyse der Myokarddeformation stehen verschiedene Bildgebungsmodalitäten zur Verfügung. In einer Pionierstudie aus dem Jahr 1988 gelang erstmals die Deformationsanalyse durch *Myocardial Tissue Tagging* mittels kardialer Magnetresonanztomographie²⁵. Etwa zehn Jahre später wurden die Bestimmung der Strain Rate und daraus abgeleitet auch des Strains via Tissue Doppler Echokardiographie beschrieben^{26,27}. Im Bereich der kardialen Magnetresonanztomographie kamen im Verlauf weitere Sequenzen²⁸⁻³⁰ und Postprozessierungsverfahren³¹ hinzu. Mittels Postprozessierung erscheint prinzipiell auch eine Deformationsanalyse per kardialer Computertomographie möglich, diese wird bislang jedoch nur im Rahmen von Studien angewandt³².

Mit Einführung der Speckle-tracking Echokardiographie (STE) im Jahr 2000 stand erstmals eine gut reproduzierbare Methode zur Verfügung, die die Strain-Analyse in gewöhnlichen zweidimensionalen Graustufenbildern ermöglicht³³. Anders als die kardiale Magnetresonanztomographie ist die STE flächendeckend vorhanden und erlaubt so eine breite und kostengünstige Anwendung³⁴. Technisch basiert die STE auf einer automatisierten Erkennung von charakteristischen Rauschmustern im Ultraschallbild (*Speckles*), deren Bewegung von Frame zu Frame verfolgt wird (**Abbildung 5**). Über die Verschiebung der *Speckles* während des kardialen Zyklus und ihrer Distanz zueinander kann die myokardiale Deformation analysiert werden. Das Speckle-tracking erfolgt zumeist über Block-Matching-Algorithmen, die in zuvor definierten Regionen Muster identifizieren. Im Rahmen einer Postprozessierung muss hierfür im Ultraschallbild das Myokard durch den Untersucher markiert werden. Eine hierzu analoge Methode ist das *myocardial feature tagging* im Bereich der kardialen Magnetresonanztomographie³¹. STE lässt sich sowohl im zwei- als auch dreidimensionalen echokardiographischen Bildmaterial anwenden. Die Methode wurde in mehreren Studien validiert und zeigt eine exzellente Übereinstimmung mit der Sonomikrometrie und der kardialen Magnetresonanztomographie^{35,36}. Für die klinische STE stehen verschiedene Softwarelösungen zur Verfügung, wobei sich die resultierenden absoluten Strain-Werte zwischen den Anbietern unterscheiden können³⁷.

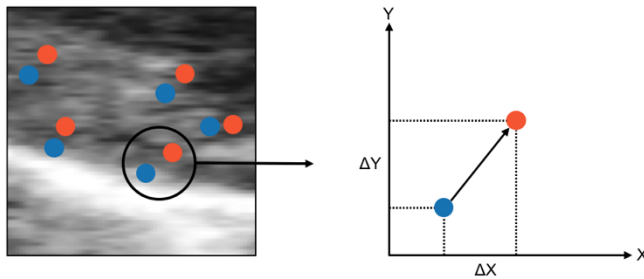


Abbildung 5: Prinzip des Speckle-trackings. Automatisierte Erkennung von Speckles im graustufigen B-Mode Bild (links). Verfolgung der Speckle-Bewegung über die Zeit (Ausgangsposition blau, neue Position im Frame orange). Errechnung der Deformation anhand des Bewegungsvektors (rechts). Abbildung erstellt durch den Verfasser.

Während im Großtiermodell meist klinische Echokardiographiegeräte mit entsprechender Software zum Einsatz kommen können, erfordert die Untersuchung von Kleintieren in der Regel spezialisiertes Equipment. Für die Kleintierechokardiographie existieren kommerzielle Lösungen, die eine präzise Untersuchung des Herzens trotz der geringen Größe und zumeist hohen Herzfrequenz ermöglichen. Meist kommen Linearschallköpfe aus dem Hochfrequenzspektrum (ca. 15-45 MHz) mit hoher axialer Auflösung ($\sim 50 \mu\text{m}$) zum Einsatz. Ähnlich dem Vorgehen im Menschen basiert die STE im Kleintier auf der Postprozessierung von zweidimensionalen Graustufenbildern mit entsprechender Software, weshalb der Qualität des echokardiographischen Bildmaterials eine entscheidende Bedeutung zukommt. In den vergangenen Jahren wurden Empfehlungen erarbeitet, die analog zu klinischen Leitlinien auf eine Standardisierung und erhöhte Reproduzierbarkeit der Echokardiographie im Kleintier abzielen³⁸⁻⁴⁰. Als Modellorganismen werden vorrangig Nagetiere untersucht⁴¹, technisch erscheinen kommerzielle STE Systeme jedoch selbst im Zebrafisch anwendbar⁴².

3.3 Praktische Anwendung der myokardialen Deformationsanalyse

Die myokardiale Deformationsanalyse wird von diversen internationalen Leitlinien, Positions- und Konsensuspapieren als komplementäre Untersuchung zur routinemäßigen Echokardiographie bei einer Vielzahl von Krankheitsbildern empfohlen⁴³⁻⁴⁹. Insbesondere der globale longitudinale Strain (GLS) hat sich in der klinischen Praxis aufgrund seiner prognostischen Relevanz und guten Reproduzierbarkeit als Funktionsparameter etabliert⁵⁰⁻⁵⁴. Ein Vorteil des GLS gegenüber konventionellen Messwerten wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ist seine frühe Affektion bereits in subklinischen Krankheitsphasen⁵⁵⁻⁵⁷. So kann eine Einschränkung des GLS klinisch inapparente Herzscheidigungen anzeigen, was ihn zur Früherkennung von kardialen Erkrankungen prädestiniert. Der segmentale Strain ermöglicht zudem eine quantitative Evaluation regionaler Wandbewegungsstörungen⁵⁸. Spezifische Muster segmentaler Veränderung wie das *apical sparing* des longitudinal Strains bei kardialer Amyloidose haben einen hohen diagnostischen

und prognostischen Wert und spielen deshalb eine wichtige Rolle in der klinischen Praxis^{45,47,59,60}.

Wie eingangs bereits dargelegt, wird eine Einschränkung des longitudinalen Strains häufig mit subendokardialen Schädigungen in Verbindung gebracht, wenngleich deren direkter Nachweis in Patient:innen nur eingeschränkt möglich ist¹⁹. Tatsächlich finden sich subendokardiale Schädigungen in einer Vielzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Erkrankungen, bei denen eine Einschränkung des longitudinalen Strains beobachtet werden kann (u.a. arterielle Hypertonie²⁰, metabolisches Syndrom⁶¹ und AIC^{21,62}). Die linksventrikuläre Myokarddeformation kann jedoch von zahlreichen Faktoren beeinflusst werden, sodass Veränderungen in einzelnen Strainkomponenten oftmals nicht direkt Schädigungen spezifischer myokardialer Schichten zuzuordnen sind. Auch Tierstudien, die insbesondere einen Zusammenhang zwischen subendokardialer Fibrose und einem eingeschränkten longitudinalen Strain nahelegen, konnten potenzielle Störfaktoren wie Veränderungen der Vor- und Nachlast sowie der linksventrikulären Mikrostruktur nur bedingt ausschließen^{20,21}. Der Einfluss von subendokardialen Schädigungen auf die dreidimensionale Muskelfaserarchitektur als mögliche weitere Determinante der Myokarddeformation ist bislang unzureichend verstanden.

Diverse Studien belegen einen eingeschränkten Strain in Patient:innen mit Übergewicht und Adipositas^{63–65}. In der Literatur wird die kardiale Beteiligung bei Fettleibigkeit auch als Adipositas-Kardiomyopathie bezeichnet, wenngleich deren Definition nicht einheitlich ist und die phänotypischen Charakteristika stark variieren können^{66,67}. Fettleibigkeit scheint das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz stärker zu erhöhen als andere kardiovaskuläre Risikofaktoren⁶⁸. Für die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) konnte dabei kürzlich gezeigt werden, dass adipöse Patient:innen einen spezifischen Phänotyp aufweisen, der sie von normalgewichtigen HFpEF-Patient:innen unterscheidet⁶⁹.

Als mögliche strukturelle Korrelate der Adipositas-Kardiomyopathie werden unter anderem systemische Effekte von Fettleibigkeit auf Herzmuskelzellen, maladaptives Remodeling aufgrund einer chronischen Nachlasterrhöhung sowie die Akkumulation von kardialem Fettgewebe diskutiert^{66,67}. Tatsächlich ist der GLS bereits im Kindes- und Jugendalter eingeschränkt^{63,64}, was eine chronische myokardiale Anpassungsreaktion als strukturelles Korrelat in diesem noch jungen Kollektiv jedoch unwahrscheinlich erscheinen lässt. MRT-Studien konnten eine Korrelation zwischen kardialer Fettakkumulation und reduziertem GLS

nachweisen²². Eine veränderte kardiale Gewebekomposition im Rahmen von Adipositas könnte demnach eine wichtige Determinante der Myokarddeformation sein. Ob Fettleibigkeit einen Einfluss auf die myokardiale Mikroarchitektur hat, wurde bisher nicht untersucht. Darüber hinaus bleibt die Rolle segmentaler Unterschiede in Bezug auf morphologische und funktionelle Veränderungen in der Adipositas-Kardiomyopathie unklar.

Die Detektion von kardiotoxischen Nebenwirkungen im Rahmen von Krebstherapien stellt einen der wichtigsten klinischen Anwendungsbereiche der myokardialen Deformationsanalyse dar⁷⁰. Internationale kardioonkologische Leitlinien heben erneut den Stellenwert des GLS zur Detektion früher Herzschädigungen hervor, um kardioprotektive Maßnahmen rechtzeitig ergreifen zu können⁴⁹. Dies ist insbesondere beim Monitoring von Patient:innen mit Anthrazyklin-Chemotherapie von großer klinischer Relevanz, um einer AIC entgegenwirken zu können^{55,70–72}.

Anthrazykline sind eine Gruppe zytostatischer Antibiotika, die zur Erstlinientherapie von diversen soliden Tumoren und hämatologischen Erkrankungen gehören. Aufgrund einer dosisabhängigen Kardiotoxizität, die in Folge zu einer Herzinsuffizienz führen kann, ist ihr klinischer Nutzen jedoch deutlich limitiert^{73,74}. Die Inzidenz der AIC ist trotz jahrzehntelanger Forschungsbemühungen weiterhin hoch und beträgt in aktuellen klinischen Studien je nach Definition ~10-15%^{75–77}.

Die Pathophysiologie der AIC ist komplex, multifaktoriell und bislang unzureichend verstanden^{73,74}. Eine wachsende Zahl von Studien deutet darauf hin, dass kardiale Atrophie eine wichtige Rolle sowohl in der Genese der AIC als auch in ihrer Prognoseabschätzung spielen könnte^{78–82}. *Jordan et al.* konnten zeigen, dass der Verlust an linksventrikulärer Masse nach Anthrazyklin-Exposition einen von der systolischen Funktion unabhängigen Treiber für Herzinsuffizienzsymptome darstellt⁸¹. Kardiale Atrophie ist zudem mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse in diesem Kollektiv vergesellschaftet⁸². Eine reduzierte myokardiale Wanddicke bei gleichzeitig erhöhter Nachlast, wie bei Patient:innen nach Anthrazyklin-Exposition beschrieben⁸¹, führt zu einer Erhöhung der Wandspannung (Laplace-Gesetz), weshalb kardiale Atrophie ein maßgeblicher Faktor bei der Herzinsuffizienzentstehung als Folge der AIC sein könnte⁸³. Der Einfluss von kardialer Atrophie auf die Deformation und Mikrostruktur des linken Ventrikels ist bislang jedoch unzureichend erforscht.

Während echokardiographische Verlaufskontrollen fester Bestandteil der klinischen Routineversorgung sind, ist die Datenlage zum Nutzen der myokardialen Deformationsanalyse

für die Beurteilung und Steuerung von therapeutischen Interventionen bisher unzureichend. Vor allem in Krankheitsbildern, bei denen konventionelle Parameter wie die LVEF unverändert sind, könnte die STE jedoch zu einem verbesserten Therapiemonitoring beitragen.

In der COAPT-Studie wurde der GLS vor und sechs Monate nach medikamentöser bzw. interventioneller Therapie einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz in Patient:innen mit Herzinsuffizienz erhoben⁸⁴. Unabhängig des Behandlungsverfahrens wiesen ~44% der Studienteilnehmer:innen nach sechs Monaten einen verbesserten GLS auf, was mit einem besseren Langzeit-Outcome assoziiert war⁸⁴.

In der SUCCOUR-Studie wurde die Einleitung kardioprotektiver Maßnahmen anhand des GLS versus der LVEF in Krebspatient:innen mit potenziell kardiotoxischer Chemotherapie untersucht⁷². Im 1-jahres Follow-up führte die GLS-gesteuerte Kardioprotektion zu einem geringeren Auftreten von Chemotherapie-assoziiierter kardialer Dysfunktion⁷². Wenngleich die kürzlich veröffentlichten 3-jahres Daten keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr zeigen⁸⁵, unterstreicht die SUCCOUR-Studie das Potenzial der STE für eine optimierte Therapiesteuerung, was in zukünftigen Studien weiter evaluiert werden wird.

Auch in Individuen ohne manifeste Herzerkrankung könnte die STE zum Monitoring von präventiven Maßnahmen beitragen. So konnte der positive Einfluss von sportlicher Aktivität auf den GLS in einer aktuellen Metaanalyse nachgewiesen werden⁸⁶.

Im Bereich der experimentellen Therapieforschung hat die STE das Potenzial, zu einer Reduktion der benötigten Versuchstierzahlen beizutragen und die Erforschung früher Krankheitsstadien zu ermöglichen. Während konventionelle, auf Gewebeanalysen beruhende Endpunkte zumeist die Tötung des Versuchstiers erfordern, erlaubt die STE longitudinale Verlaufsuntersuchungen in ein und demselben Tier. Hierdurch können Versuchsgruppen im Sinne des 3R-Prinzips eingespart werden. Die myokardiale Deformationsanalyse in Mensch und Kleintier beruht auf relativ ähnlichen Grundlagen hinsichtlich Anatomie/Physiologie, Methodik der Datenerhebung und Aussagekraft der einzelnen Werte. Durch den Zugang zu klinisch hochrelevanten Funktionsparametern in Versuchstieren trägt die STE somit zu einer deutlichen Erhöhung der translationalen Wertigkeit von präklinischen Versuchsvorhaben bei. Ein weiterer Vorteil der STE liegt in ihrer hohen Sensitivität, was sich ebenfalls positiv auf die Fallzahlplanung auswirken kann. Gleichzeitig eröffnet die höhere Sensitivität die Möglichkeit, Krankheitszustände bereits in frühen Phasen experimentell zu untersuchen, in denen konventionelle Parameter wie die LVEF noch keine Veränderungen zeigen.

In der Zusammenschau stellt die myokardiale Deformationsanalyse eine Methode mit hohem diagnostischem und prognostischem Wert dar, die in zahlreichen Krankheitsbildern bereits fester Bestandteil der klinischen Routineversorgung ist. Die strukturellen Korrelate der veränderten Myokarddeformation sind in der großen Mehrheit dieser Krankheitsbilder jedoch unzureichend verstanden und im Menschen technisch zumeist auch nicht zu eruieren. Vertiefende Einblicke in die morphologisch-funktionellen Zusammenhänge bei eingeschränkter Myokarddeformation könnten das pathophysiologische Verständnis und schließlich auch die Diagnostik der jeweiligen Erkrankungen verbessern. Die experimentelle Therapieforschung könnte von STE durch neue Endpunkte mit klinischem Bezug und eine sensitivere Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit bereits in frühen Krankheitsstadien profitieren.

3.4 Zielsetzung

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Schriften untersuchen experimentell, wie spezifische Pathologien des linken Ventrikels dessen Deformationseigenschaften beeinflussen, und wie dies praktisch genutzt werden könnte. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf frühen subklinischen Manifestationen von Herzschädigungen unter besonderer Berücksichtigung regional heterogener Schädigungsmuster. Zudem werden Veränderungen der linksventrikulären Mikrostruktur als kritische Determinante der Myokarddeformation unter diesen Bedingungen näher beleuchtet.

Im Einzelnen wurden analysiert:

- a) Einfluss von Subendokardfibrose auf die linksventrikuläre Myokarddeformation und Mikrostruktur
- b) Einfluss von Adipositas auf die linksventrikuläre Myokarddeformation und Mikrostruktur
- c) Einfluss von kardialer Atrophie im Rahmen der AIC auf die linksventrikuläre Myokarddeformation und Mikrostruktur
- d) Wirksamkeitsnachweis neuer Arzneimittel mittels myokardialer Deformationsanalyse im Kleintiermodell

4 Eigene Arbeiten

4.1 Einfluss von Subendokardfibrose auf die linksventrikuläre Myokarddeformation

Publikation 1: **Beyhoff N**, Lohr D, Foryst-Ludwig A, Klopffleisch R, Brix S, Grune J, Thiele A, Erfinanda L, Tabuchi A, Kuebler WM, Pieske B, Schreiber LM, Kintscher U. *Characterization of Myocardial Microstructure and Function in an Experimental Model of Isolated Subendocardial Damage*. Hypertension. 2019 Aug;74(2):295-304.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12956>

Subendokardiale Fibrose wurde im Mausmodell durch repetitive Gabe des synthetischen Katecholamins Isoproterenol (ISO) induziert. Die Echokardiographie ergab eine erhaltene LVEF bei gleichzeitig reduziertem GLS, während die radialen und zirkumferenziellen Strainparameter unverändert blieben. Histopathologisch imponierte eine ausgeprägte Fibrosierung im Bereich des Subendokards, wobei der subendokardiale Kollagengehalt signifikant mit dem GLS korrelierte.

Mittels DT-MRT wurden die myokardialen Diffusionseigenschaften analysiert und die dreidimensionale Muskelfaserarchitektur des linken Ventrikels rekonstruiert. Die ISO-behandelten Tiere wiesen eine reduzierte mittlere Diffusivität im Bereich der subendokardialen Narbe auf. Die fraktionelle Anisotropie war hingegen unverändert. In der Traktographie zeigte sich ein Remodeling der dreidimensionalen Muskelfaserarchitektur in Folge der ISO-Gabe, das interessanterweise ausschließlich die subepikardialen Fasertrakte betraf und nicht das primär geschädigte Subendokard. Hier konnte eine Linksverschiebung des Helixwinkels nachgewiesen werden, was durch die steilere Anordnung von subepikardialen Muskelfasern bedingt war. Der subepikardiale Helixwinkel korrelierte signifikant mit dem GLS.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit die in klinischen Beobachtungsstudien aufgestellte Hypothese bestätigt werden, dass sich subendokardiale Schädigungen vorwiegend auf die longitudinale Deformation des linken Ventrikels auswirken. Ferner konnte erstmals gezeigt werden, dass Schädigungen des Subendokards zu einem Remodeling von subepikardialen Fasertrakten führen. Diese Veränderungen der myokardialen Mikroarchitektur könnten neben dem Verlust von subendokardialen Muskelfasern eine weitere Determinante der eingeschränkten longitudinalen Deformation des linken Ventrikels darstellen.

4.2 Einfluss von Adipositas auf die linksventrikuläre Myokarddeformation

Publikation 2: Lohr D, Thiele A, Smeir E, Stahnke M, Braun V, Spranger J, Brachs S, Klopffleisch R, Foryst-Ludwig A, Schreiber LM, Kintscher U, **Bevhoff N**. *Assessment of Myocardial Microstructure in a Murine Model of Obesity-Related Cardiac Dysfunction by Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging at 7T*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022 Apr 5;9:839714. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.839714>

Zur Induktion von Adipositas-bedingter kardialer Dysfunktion wurden männliche C57BL/6N Mäuse über 15 Wochen mit einer Hochfettdiät (60 kcal% Fett) gefüttert, eine Kontrollgruppe erhielt stattdessen Standardfutter (9 kcal% Fett). Am Ende des Studienprotokolls wurden die Tiere echokardiographisch untersucht und die Herzen für DT-MRT und histopathologische Analysen aufbereitet.

Die Hochfettdiät führte zu einer ausgeprägten Gewichtszunahme mit Akkumulation von viszeralem Fettgewebe. In der konventionellen Echokardiographie zeigte sich eine diastolische Dysfunktion bei erhaltener LVEF. Der GLS war signifikant reduziert, während die radiale und zirkumferenzielle Myokarddeformation unbeeinträchtigt blieb. Die segmentalen Analysen ergaben eine Einschränkung des longitudinalen Strains insbesondere im Bereich der Herzbasis. Korrelierend hierzu fand sich in der DT-MRT eine reduzierte mittlere Diffusivität im basalen Subepikard. Die dreidimensionale Muskelfaserarchitektur war unverändert. Histopathologisch ergab sich kein Anhalt für myokardiale Fibrose oder Veränderungen in der Kardiomyozytenmorphologie.

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten auf ein segmental heterogenes Schädigungsmuster im Rahmen der Adipositas-bedingten kardialen Dysfunktion hin. Die Herzbasis stellt eine Prädispositionsstelle für die Akkumulation von epikardialem Fettgewebe dar, welches ein strukturelles Korrelat für segmentale Einschränkung von longitudinalem Strain und mittlerer Diffusivität sein könnte. Die Mikroarchitektur des linken Ventrikels war unter diesen Bedingungen unverändert.

4.3 Einfluss von kardialer Atrophie auf die linksventrikuläre Myokarddeformation

Publikation 3: Lohr D, Thiele A, Stahnke M, Braun V, Klopffleisch R, Klein O, Dresen S, Landmesser U, Foryst-Ludwig A, Kintscher U, Schreiber LM, **Bevhoff N**. *Characterization of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity by Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging*. Basic Research in Cardiology. 2024 Mar 14. <https://doi.org/10.1007/s00395-024-01039-z>

Kardiale Atrophie wurde in einem experimentellen Modell der AIC untersucht. Hierzu erhielten männliche C57BL/6N Mäuse über einen Zeitraum von 5 Wochen einmal pro Woche eine intraperitoneale Injektion mit dem Anthrazyklin Doxorubicin (DOX; 5 mg/kg/Woche, kumulativ 25 mg/kg) bzw. Kochsalzlösung als entsprechende Kontrolle. Am Ende des Studienprotokolls erfolgte erneut eine Phänotypisierung mittels Echokardiographie, DT-MRT und Histologie.

Die DOX-Gruppe wies ein geringeres Körpergewicht mit erniedrigtem Anteil an Fett- und Muskelmasse auf. Tiere mit AIC zeigten eine kardiale Atrophie im Sinne eines reduzierten Herzgewichts und einer niedrigeren linksventrikulären Masse. Die Echokardiographie ergab eine eingeschränkte LVEF und einen reduzierten GLS; die radialen und zirkumferenziellen Strain-Parameter waren hingegen unverändert. Histologisch zeigte sich keine höhergradige Myokardfibrosierung. In Korrelationsanalysen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verlust an linksventrikulärer Masse und einem eingeschränkten GLS nachgewiesen werden. Die DT-MRT erbrachte eine höhere fraktionelle Anisotropie sowie eine vermehrte Tensor-Planarität, was ebenfalls mit der linksventrikulären Masse korrelierte. Mit Ausnahme von regional erniedrigten Sheetlet-Winkeln war die dreidimensionale Muskelfaserarchitektur in der AIC unbeeinträchtigt.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass kardiale Atrophie im Rahmen der AIC auch in Abwesenheit von myokardialer Fibrose mit einer eingeschränkten systolischen Funktion einhergehen kann. Die longitudinale Deformation war signifikant mit der linksventrikulären Masse assoziiert. Zudem wurde in dieser Arbeit erstmals die myokardiale Mikrostruktur im Kontext von kardialer Atrophie und AIC mittels DT-MRT untersucht. Veränderungen in den myokardialen Diffusionseigenschaften erlaubten eine präzise Unterscheidung zwischen den beiden Behandlungsgruppen, was auf ein mögliches diagnostisches Potenzial dieser Parameter hindeutet.

4.4 Analyse der linksventrikulären Myokarddeformation im präklinischen Wirksamkeitsnachweis - Finerenon

Publikation 4: Grune J, Beyhoff N, Smeir E, Chudek R, Blumrich A, Ban Z, Brix S, Betz IR, Schupp M, Foryst-Ludwig A, Klopffleisch R, Stawowy P, Houtman R, Kolkhof P, Kintscher U. *Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity*. Hypertension. 2018 Apr;71(4):599-608. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10360>

Aufbauend auf den Erkenntnissen aus Kapitel 4.1 erfolgte die Testung von Finerenon, einem neuen selektiven Mineralokortikoidrezeptorantagonisten, als potenzielle pharmakologische Intervention in dem Modell der ISO-induzierten Subendokardschädigung. Drei Tage vor der ersten ISO-Injektion wurde die Gabe der Testsubstanz Finerenon, dem weniger selektiven Mineralokortikoidrezeptorantagonisten Eplerenon oder Wasser als entsprechende Kontrolle begonnen, welche über einen Zeitraum von zwei Wochen täglich fortgesetzt wurde. Am Ende des Studienprotokolls erfolgte eine umfassende Phänotypisierung mittels STE, Histopathologie und verschiedener molekularbiologischer Methoden.

Die Finerenon-Gruppe wies gegenüber den mit Eplerenon und Wasser behandelten Tieren einen erhaltenen GLS auf. Als strukturelles Korrelat zeigte sich ein signifikant geringerer Fibrosegehalt in der Finerenon-Gruppe, zudem war die ISO-vermittelte Immunzellinfiltration weniger stark ausgeprägt. Die LVEF war in keiner der Gruppen signifikant eingeschränkt.

Bezogen auf die myokardiale Deformation konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Strain-Analyse mittels STE nicht nur zur Erkennung von Subendokardschäden dienen kann, sondern auch zum Monitoring von entsprechenden pharmakologischen Interventionen (im Kleintier) herangezogen werden könnte.

4.5 Analyse der linksventrikulären Myokarddeformation im präklinischen Wirksamkeitsnachweis - AZ876

Publikation 5: Ritter D, Goeritzer M, Thiele A, Blumrich A, **Beyhoff N**, Luettgies K, Smeir E, Kasch J, Grune J, Müller OJ, Klopffleisch R, Jaeger C, Foryst-Ludwig A, Kintscher U. *Liver X Receptor Agonist AZ876 Induces Beneficial Endogenous Cardiac Lipid Reprogramming and Protects Against Isoproterenol-Induced Cardiac Damage*. Journal of the American Heart Association. 2021 Jul 20;10(14):e019473. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019473>

Als weitere Testsubstanz wurde der Liver X Rezeptor-Agonist AZ876 im Modell der ISO-induzierten subendokardialen Fibrose untersucht. Den vier aufeinanderfolgenden ISO-Injektionen ging eine fünftägige Vorbehandlung mit AZ876 bzw. Placebo voraus, die für insgesamt 11 Tagen oral verabreicht wurden. Die Untersuchungen am Ende des Studienprotokolls umfassten wie zuvor Echokardiographie und Histologie.

Die mit AZ876 behandelten Tiere wiesen einen geringeren subendokardialen Kollagengehalt als die Placebo-Gruppe auf. Die mit der Subendokardfibrose verbundene GLS-Einschränkung war unter AZ876 weniger stark ausgeprägt.

Im Einklang mit den Ergebnissen aus Kapitel 4.4 unterstreicht diese Studie das Potenzial der linksventrikulären Deformationsanalyse beim präklinischen Wirksamkeitsnachweis neuer pharmakologischer Testsubstanzen in frühen Krankheitsphasen.

5 Diskussion

In den vorgelegten wissenschaftlichen Arbeiten wurde experimentell untersucht, wie sich spezifische Pathologien auf die Deformationseigenschaften des linken Ventrikels auswirken und welcher praktische Nutzen hieraus abgeleitet werden kann. In präklinischen Modellen für Subendokardfibrose, Adipositas und AIC wurden mögliche strukturelle Korrelate einer eingeschränkten linksventrikulären Myokarddeformation herausgearbeitet. Zudem wurde der potenzielle Nutzen der myokardialen Deformationsanalyse für den präklinischen Wirksamkeitsnachweis neuer Arzneimittel in frühen Krankheitsstadien am Beispiel der Subendokardfibrose demonstriert.

5.1 Subendokardschäden

Motiviert von der Beobachtung, dass bereits Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Patient:innen in Prodromalphasen von Herzerkrankungen (entsprechend Stadien A und B nach ACC/AHA-Klassifikation) einen eingeschränkten GLS aufweisen, wurde in der ersten Originalarbeit der Einfluss von Subendokardschäden auf die linksventrikuläre Myokarddeformation untersucht. Frühere Studien konnten zeigen, dass Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, metabolisches Syndrom und hohes Alter insbesondere das Subendokard beeinträchtigen^{20,61,87}. Wie sich subendokardiale Schädigungen auf den GLS auswirken, war bislang jedoch unzureichend verstanden. Zudem konnten wichtige Einflussfaktoren wie Veränderungen von Vor- und Nachlast in früheren Studien zumeist nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Das Modell der ISO-induzierten Subendokardfibrose ermöglichte die Analyse einer isolierten subendokardialen Schädigung unter Ausschluss relevanter Störfaktoren. Der Hypothese entsprechend wirkte sich der Subendokardschaden ausschließlich auf den longitudinalen, nicht jedoch den radialen oder zirkumferenziellen Strain aus. Der subendokardiale Kollagengehalt korrelierte ebenso wie die Konzentration des Fibrosemarkers TIMP-1 [tissue inhibitor of metalloproteinases-1] mit dem GLS, womit die Beobachtungen einer klinischen Studie in Patient:innen mit arterieller Hypertonie nachgezeichnet werden konnten⁵⁶. Die Autor:innen dieser Studie unterstellten eine subendokardiale Fibrose als mögliches strukturelles Korrelat der beobachteten GLS-Einschränkung, konnten diese in dem gewählten Studienaufbau jedoch nicht direkt nachweisen⁵⁶. Die vorgelegte Arbeit liefert somit wichtige Evidenz für den

Zusammenhang zwischen reduziertem GLS und Subendokardschäden, wie in internationalen Konsensuspapieren postuliert⁸⁸.

Neben diversen anderen Faktoren beruht die Kardiotoxizität von ISO maßgeblich auf einem provozierten Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffbedarf (positive Inotropie) und Sauerstoffangebot (positive Chronotropie einhergehend mit geringerer Perfusion durch kürzere Diastolendauer). Pathomechanistisch ähnelt das Modell damit einem Myokardinfarkt Typ 2⁸⁹. Der Großteil von Patient:innen mit Nachweis einer Narbe als Folge eines Myokardinfarkt Typ 2 weist ein subendokardiales Vernarbungsmuster auf⁹⁰. Ferner ist in Patient:innen mit subendokardialem Myokardinfarkt vor allem der longitudinale Strain reduziert, während transmural infarzierte Segmente zusätzlich eine Beeinträchtigung von radialem und zirkumferenziellen Strain zeigen⁹¹. Die Beobachtungen aus dem Modell des ISO-induzierten Subendokardschadens unterstreichen damit den Stellenwert der STE im Kontext der ischämischen Herzerkrankung und tragen wichtige pathophysiologische Erkenntnisse hinsichtlich morphologisch-funktioneller Zusammenhänge bei transmural heterogenen Schädigungsmustern bei.

Der erniedrigte GLS resultierte vor allem aus einer Beeinträchtigung der apikalen Segmente, während der Strain basal unverändert blieb. Als histologisches Korrelat hierzu fand sich ein Gradient im subendokardialen Fibrosegehalt, wobei der Apex deutlich stärker betroffen war als die Herzbasis. Ähnliche Beobachtungen wurden zuvor von anderen Autor:innen dokumentiert⁹².

Patient:innen mit diffuser Koronarsklerose, jedoch ohne fokal höhergradige Stenosen, weisen eine verringerte Perfusion der apikalen Segmente auf⁹³. *Hernandez-Pampaloni et al.* konnten zeigen, dass dies auch bereits bei Patient:innen mit Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung der Fall ist⁹⁴. Diese Ergebnisse deuten auf eine besonders hohe Vulnerabilität der apikalen Segmente gegenüber Veränderungen in der Koronarperfusion hin. Das durch ISO aggravierte Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot könnte deshalb zu einer stärkeren Beeinträchtigung der apikalen Segmente führen. Verstärkend hierauf könnte sich die höhere Dichte an Betarezeptoren im Bereich des Apex auswirken, über die ISO seine Wirkung entfaltet⁹⁵.

Erstmals wurde die dreidimensionale Muskelfaserarchitektur im Kontext von Subendokardfibrose mittels DT-MRT untersucht. Die subendokardiale Schädigung war mit

einer Linksverschiebung des Helixwinkels hin zu niedrigeren Werten assoziiert. Interessanterweise wurde diese Linksverschiebung vor allem durch geringere Helixwinkel im nicht-geschädigten Subepikard hervorgerufen, während der Helixwinkel im Bereich der Subendokardfibrose weitestgehend unverändert blieb. Ähnliches wurde in einem experimentellen Herzinfarktmodell beobachtet, wo der Helixwinkel sowohl in den infarzierten Segmenten als auch der Remote-Zone erniedrigt zu sein scheint⁹⁶.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit der Einfluss von Subendokardfibrose auf die linksventrikuläre Deformation unter experimentellen Bedingungen untersucht. Isolierte subendokardiale Schäden, wie sie bereits in subklinischen Krankheitsphasen auftreten können, beeinträchtigen insbesondere die longitudinale Myokarddeformation, weshalb der GLS ein nützlicher Parameter zur Früherkennung kardialer Pathologien sein könnte.

5.2 Adipositas

Patient:innen mit Adipositas haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, welches unabhängig von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und Bluthochdruck zu sein scheint^{68,97}. Schon vor Manifestation von kardiovaskulären Erkrankungen führt Fettleibigkeit zu einer Einschränkung des GLS, welche sich bereits bei Kindern und Jugendlichen nachweisen lässt^{22,98}. Die strukturellen Korrelate der eingeschränkten Myokarddeformation im Rahmen von Adipositas sind bislang jedoch unzureichend verstanden.

In der zweiten Originalarbeit wurde die linksventrikuläre Myokarddeformation in einem Mausmodell für Adipositas untersucht. Neben einer diastolischen Dysfunktion wiesen fettleibige Tiere auch einen reduzierten GLS auf, was vor allem aus einem niedrigeren longitudinalen Strain in den basalen Segmenten resultierte. In der DT-MRT zeigte sich eine geringere mittlere Diffusivität im basalen Subepikard. Wenngleich die Probenaufbereitung keinen direkten Nachweis von Fettgewebe erlaubte, erscheint die Akkumulation von epikardialem Fett als naheliegende Ursache für den eingeschränkten longitudinalen Strain und die reduzierte mittlere Diffusivität in den basalen Segmenten: Epikardiales Fettgewebe findet sich vor allem im Bereich des Sulcus interventricularis anterior und des Sulcus coronarius auf Höhe der Herzbasis⁹⁹. Weil epikardiales Fett nicht durch eine Faszie o.Ä. vom Myokard separiert wird¹⁰⁰, könnten die veränderten Diffusions- und Deformationseigenschaften in der

Herzbasis durch eine vermehrte Akkumulation von in das Subepikard inserierendem Fettgewebe in diesen Segmenten bedingt sein. Weiterführende Studien sollten neben der Bildgebung entsprechende histopathologische Untersuchungen beinhalten, um den Einfluss von (epi-)kardialem Fett auf Diffusions- und Deformationseigenschaften des linken Ventrikels zu klären.

Die mittels DT-MRT analysierte dreidimensionale Muskelfaserarchitektur des linken Ventrikels wies keine relevanten Unterschiede auf. Sowohl Helix- als auch Sheetlet-Winkel waren weder global noch segmental verändert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten auf einen mögliche Zusammenhang zwischen (epi-)kardialem Fett und einer eingeschränkten longitudinalen Deformation hin. Die vorwiegende Akkumulation von Fettgewebe im Bereich der Herzbasis könnte ein strukturelles Korrelat für die stärkere Einschränkung des longitudinalen Strains in den basalen Segmenten darstellen. Diese segmentale Heterogenität sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden, um deren mögliche Rolle in Pathophysiologie und Diagnostik herauszuarbeiten.

5.3 Kardiale Atrophie und AIC

Eine Reduktion der linksventrikulären Masse wurde in Patient:innen mit AIC bereits vor mehr als 30 Jahren beschrieben und als potenzieller Treiber für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz infolge von Chemotherapeutika postuliert⁸³. Jüngere Erkenntnisse unterstreichen die Rolle von kardialer Atrophie hinsichtlich Pathophysiologie⁷⁹, Symptomentstehung⁸¹ und diagnostischer Befunde¹⁰¹ in der AIC. Trotz internationaler Leitlinienempfehlungen und entsprechend breiter klinischer Anwendung der STE in onkologischen Patient:innen ist der Zusammenhang von kardialer Atrophie und eingeschränkter Myokarddeformation schlecht definiert^{49,102}. Im Gegensatz zur kardialen Hypertrophie ist zudem die Datenlage zum Einfluss von kardialer Atrophie auf die dreidimensionale Muskelfaserarchitektur und die myokardialen Diffusionseigenschaften deutlich limitiert.

Die dritte Originalarbeit befasste sich mit diesen Aspekten in einem Standardmausmodell der AIC, wobei erneut echokardiographische Untersuchungen mit DT-MRT und Histopathologie gepaart wurden. Es konnte eine inverse Korrelation zwischen der linksventrikulären Masse und dem GLS nachgewiesen werden, was einen entscheidenden Einfluss der Kardiomyozyten-

/Muskelfasergröße auf die longitudinale Deformation suggeriert. Myokardiale Fibrose als mögliche Störgröße dieser Beobachtung konnte erneut mittels Histopathologie ausgeschlossen werden.

Frühere Arbeiten konnten einen negativen Einfluss von pathologischer Hypertrophie auf die linksventrikuläre Myokarddeformation aufzeigen¹⁰³. Vor dem Hintergrund der vorhandenen Evidenz legen unsere Ergebnisse deshalb nahe, dass sowohl eine pathologische Erhöhung als auch Erniedrigung der Herz-/Kardiomyozytengröße die myokardialen Deformationseigenschaften beeinträchtigen kann. Weiterführende biomechanische Untersuchungen dieses Zusammenhangs erscheinen deshalb vielversprechend, um das pathophysiologische Verständnis weiter zu verbessern und Grenzwerte mit potenziellem Nutzen in der Diagnostik zu definieren.

Die dreidimensionale Muskelfaserarchitektur wies mit Ausnahme von vereinzelt steileren Sheetlet-Winkeln keine relevanten Veränderungen in der AIC auf. Zwar war die transmurale Helixwinkelsteigung (*Helicity*) aufgrund der dünneren Herzwände im AIC-Modell erhöht, blieb in Relation zur Winddicke jedoch unverändert (normalisierte *Helicity* ohne signifikante Gruppenunterschiede). Während kardiale Hypertrophie zu deutlichen Veränderungen der dreidimensionalen Muskelfaseranordnung führt¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, scheint eine reduzierte Herzgröße diese wenig zu beeinträchtigen. Ein Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Myokarddeformation und Parametern der Muskelfaserarchitektur fand sich im AIC-Modell nicht.

Interessanterweise wiesen Mäuse mit AIC eine erhöhte fraktionelle Anisotropie und eine veränderte geometrische Form des Diffusionstensors auf. Während zahlreiche Krankheitsbilder mit einer reduzierten fraktionellen Anisotropie einhergehen¹⁰⁴⁻¹⁰⁷, erscheinen unsere Beobachtungen relativ spezifisch für kardiale Atrophie zu sein. Ähnliche Beobachtungen wurden in der Skelettmuskelatrophie berichtet¹⁰⁸. Weil die Sensitivität der entsprechenden DT-MRT-Parameter mit kleiner werdender Myozytengröße zunimmt, stellt die Diffusionsbildgebung eine vielversprechende diagnostische Methode in Krankheitszuständen mit kardialer Atrophie dar. Ob diese Parameter eine frühere Erkennung der AIC ermöglichen, sollte durch künftige longitudinale Patient:innenstudien eruiert werden.

5.4 Praktische Anwendung in der experimentellen Therapieforschung

In der vierten und fünften Originalarbeit wurde die myokardiale Deformationsanalyse verwendet, um die therapeutische Effizienz von zwei verschiedenen Arzneimittelkandidaten im Modell der ISO-induzierten Subendokardfibrose zu evaluieren. Sowohl der selektive Mineralokortikoidrezeptorantagonist Finerenon als auch der Liver X Rezeptor-Agonist AZ876 führten zu einer geringeren Myokardfibrosierung, was mit einem erhaltenen longitudinalen Strain einherging.

Die Ergebnisse dieser Arbeiten belegen das große Potenzial der STE in der experimentellen Therapieforschung. Wenngleich die relativ kurzen Studienprotokolle eine finale Echokardiographie mit anschließender Tötung des Versuchstiers vorsahen, erscheint die nicht-invasive Beurteilung der myokardialen Deformationseigenschaften geeignet, um longitudinale Untersuchungen im Sinne eines Therapiemonitorings durchzuführen. Hierdurch könnte die Zahl an erforderlichen Versuchstieren drastisch reduziert werden, da mehrere Untersuchungszeitpunkte nicht mehr zwangsläufig mit der Tötung des Versuchstiers einhergehen müssten (anders als für Gewebeanalysen wie die Histopathologie). Ferner prädestinieren eine relativ kurze Untersuchungszeit und gute Reproduzierbarkeit¹⁰⁹ die STE für Reihenuntersuchungen.

Ein weiterer Vorteil der STE ist die sensitive Detektion von funktionellen Veränderungen bereits in frühen Krankheitsphasen. Wie in Originalarbeit 1 dargelegt, führt die ISO-Gabe zu keiner Beeinträchtigung der LVEF oder zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Die STE ermöglichte somit überhaupt erst die Detektion von funktionellen Veränderungen, sowohl in dem frühen Krankheitsmodell per se als auch zwischen den unterschiedlichen Versuchsgruppen. Damit liefert die myokardiale Deformationsanalyse neue, klinisch relevante Parameter zur Erforschung früher Krankheitsstadien.

Zusammenfassend konnte in diesen Originalarbeiten der Nutzen der myokardialen Deformationsanalyse für die experimentelle pharmakologische Forschung aufgezeigt werden. Neben positiven Implikationen für das Versuchstierwohl im Sinne der 3R stellt die STE auch aus Sicht der Therapieforschung einen wichtigen Fortschritt dar, da sie die Untersuchung früherer Krankheitsstadien mittels Erhebung hochsensitiver Parameter wie dem GLS ermöglicht. Detaillierte Informationen und standardisierte Protokolle zu diesem Zweck sind von unserer Arbeitsgruppe in früheren Arbeiten veröffentlicht worden¹⁰⁹.

6 Zusammenfassung

Die Deformationseigenschaften des linken Ventrikels werden von einer Vielzahl physiologischer und pathologischer Faktoren beeinflusst, was für diagnostische Zwecke sowohl in Patient:innen als auch in experimentellen Versuchsvorhaben praktisch genutzt werden kann. Durch Analyse der linksventrikulären Myokarddeformation in experimentellen Modellen für Subendokardfibrose, Adipositas und AIC konnte gezeigt werden, dass teils sehr unterschiedliche Pathologien insbesondere eine Einschränkung der longitudinalen Deformation begünstigen. Die Ergebnisse dieser experimentellen Arbeiten stützen damit die klinische Beobachtung, dass der GLS ein sensitiver, aber unspezifischer Parameter mit hohem diagnostischem Potenzial ist.

Die der GLS-Einschränkung mechanistisch zugrundeliegende Faktoren unterscheiden sich je nach Pathologie und könnten u.a. einen Verlust von Kardiomyozyten (Subendokardfibrose), myokardiale Fettinfiltration (Adipositas) oder kardiale Atrophie (AIC) darstellen. Methoden zur Evaluation der myokardialen Diffusionseigenschaften und der dreidimensionalen Mikroarchitektur wie die DT-MRT haben das Potenzial, die morphologisch-funktionellen Zusammenhänge der eingeschränkten Myokarddeformation besser zu verstehen. Durch systematische Anwendung von DT-MRT in Modellen früher Krankheitszustände konnten die vorgelegten Arbeiten neue Parameter mit möglicher klinischer Relevanz identifizieren, welche hinsichtlich ihres diagnostischen Potenzials in zukünftigen klinischen Studien weiter evaluiert werden sollten.

Die Analyse der myokardialen Deformationseigenschaften mittels STE stellt eine vielversprechende neuen Methode in der experimentellen Grundlagenforschung dar. Aufgrund des nicht-invasiven Ansatzes, der hohen Sensitivität und der guten Reproduzierbarkeit hat die STE das Potenzial, die Anzahl benötigter Versuchstiere zu reduzieren und die Erforschung von frühen Krankheitsphasen zu verbessern. Sensitive Readouts wie der GLS ermöglichen die experimentelle Testung neuer Arzneistoffkandidaten selbst in Krankheitsstadien, in denen konventionelle Parameter wie die LVEF unverändert sind. Die pharmakologische Forschung profitiert von der STE durch die Möglichkeit, longitudinale Verlaufsuntersuchungen klinisch hochrelevanter Funktionsparameter in ein und demselben Versuchstier durchführen zu können.

7 Literaturverzeichnis

1. Vos, T. *et al.* Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* **396**, 1204–1222 (2020).
2. Roth, G. A. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology* **76**, 2982–3021 (2020).
3. Mohebi, R. *et al.* Cardiovascular Disease Projections in the United States Based on the 2020 Census Estimates. *Journal of the American College of Cardiology* **80**, 565–578 (2022).
4. Voigt, J.-U. & Cvijic, M. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* **12**, 1849–1863 (2019).
5. Smiseth, O. A., Torp, H., Opdahl, A., Haugaa, K. H. & Urheim, S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* **37**, 1196–1207 (2016).
6. Sengupta, P. P. *et al.* Left Ventricular Structure and Function: Basic Science for Cardiac Imaging. *Journal of the American College of Cardiology* **48**, 1988–2001 (2006).
7. Bijmens, B. H., Cikes, M., Claus, P. & Sutherland, G. R. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *European Journal of Echocardiography* **10**, 216–226 (2008).
8. Lohr, D. *et al.* Assessment of Myocardial Microstructure in a Murine Model of Obesity-Related Cardiac Dysfunction by Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging at 7T. *Front. Cardiovasc. Med.* **9**, 839714 (2022).
9. Buckberg, G., Hoffman, J. I. E., Mahajan, A., Saleh, S. & Coghlan, C. Cardiac Mechanics Revisited: The Relationship of Cardiac Architecture to Ventricular Function. *Circulation* **118**, 2571–2587 (2008).
10. Spotnitz, H. M. Macro design, structure, and mechanics of the left ventricle. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **119**, 1053–1077 (2000).
11. Streeter, D. D., Spotnitz, H. M., Patel, D. P., Ross, J. & Sonnenblick, E. H. Fiber Orientation in the Canine Left Ventricle during Diastole and Systole. *Circulation Research* **24**, 339–347 (1969).
12. Torrent-Guasp, F. *et al.* Spatial orientation of the ventricular muscle band: Physiologic contribution and surgical implications. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **122**, 389–392 (2001).
13. Nielles-Vallespin, S. *et al.* Assessment of Myocardial Microstructural Dynamics by In Vivo Diffusion Tensor Cardiac Magnetic Resonance. *J. Am. Coll. Cardiol.* **69**, 661–676 (2017).
14. Beyhoff, N. *et al.* Characterization of Myocardial Microstructure and Function in an Experimental Model of Isolated Subendocardial Damage. *Hypertension* **74**, 295–304 (2019).
15. Hoffman, J. I. Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis* **29**, 429–464 (1987).
16. Brandi, G. & McGregor, M. Intramural Pressure in the Left Ventricle of the Dog. *Cardiovascular Research* **3**, 472–475 (1969).
17. Downey, J. M. & Kirk, E. S. Distribution of the Coronary Blood Flow across the Canine Heart Wall during Systole. *Circulation Research* **34**, 251–257 (1974).

18. Buckberg, G. D., Fixler, D. E., Archie, J. P. & Hoffman, J. I. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ. Res.* **30**, 67–81 (1972).
19. Stanton, T. & Marwick, T. H. Assessment of subendocardial structure and function. *JACC Cardiovasc Imaging* **3**, 867–875 (2010).
20. Ishizu, T. *et al.* Left Ventricular Strain and Transmural Distribution of Structural Remodeling in Hypertensive Heart Disease. *Hypertension* **63**, 500–506 (2014).
21. Chang, W.-T. *et al.* Layer-specific distribution of myocardial deformation from anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer—From bedside to bench. *International Journal of Cardiology* **311**, 64–70 (2020).
22. Ng, A. C. T. *et al.* Impact of Epicardial Adipose Tissue, Left Ventricular Myocardial Fat Content, and Interstitial Fibrosis on Myocardial Contractile Function. *Circ: Cardiovascular Imaging* **11**, (2018).
23. Villarreal, F. J., Waldman, L. K. & Lew, W. Y. Technique for measuring regional two-dimensional finite strains in canine left ventricle. *Circ Res* **62**, 711–721 (1988).
24. Villarreal, F. J., Lew, W. Y., Waldman, L. K. & Covell, J. W. Transmural myocardial deformation in the ischemic canine left ventricle. *Circ Res* **68**, 368–381 (1991).
25. Zerhouni, E. A., Parish, D. M., Rogers, W. J., Yang, A. & Shapiro, E. P. Human heart: tagging with MR imaging—a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology* **169**, 59–63 (1988).
26. Heimdal, A., Støylen, A., Torp, H. & Skjærpe, T. Real-Time Strain Rate Imaging of the Left Ventricle by Ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography* **11**, 1013–1019 (1998).
27. Urheim, S., Edvardsen, T., Torp, H., Angelsen, B. & Smiseth, O. A. Myocardial Strain by Doppler Echocardiography: Validation of a New Method to Quantify Regional Myocardial Function. *Circulation* **102**, 1158–1164 (2000).
28. Aletras, A. H., Ding, S., Balaban, R. S. & Wen, H. DENSE: displacement encoding with stimulated echoes in cardiac functional MRI. *J Magn Reson* **137**, 247–252 (1999).
29. Osman, N. F., Sampath, S., Atalar, E. & Prince, J. L. Imaging longitudinal cardiac strain on short-axis images using strain-encoded MRI. *Magn. Reson. Med.* **46**, 324–334 (2001).
30. Pan, L. *et al.* Real-time imaging of regional myocardial function using fast-SENC. *Magn. Reson. Med.* **55**, 386–395 (2006).
31. Maret, E. *et al.* Functional measurements based on feature tracking of cine magnetic resonance images identify left ventricular segments with myocardial scar. *Cardiovasc Ultrasound* **7**, 53 (2009).
32. Buss, S. J. *et al.* Quantitative analysis of left ventricular strain using cardiac computed tomography. *European Journal of Radiology* **83**, e123–e130 (2014).
33. D’hooge, J. Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound: Principles, Implementation and Limitations. *European Journal of Echocardiography* **1**, 154–170 (2000).
34. Sade, L. E. *et al.* Current clinical use of speckle-tracking strain imaging: insights from a worldwide survey from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* jead170 (2023) doi:10.1093/ehjci/jead170.

35. Korinek, J. *et al.* High Spatial Resolution Speckle Tracking Improves Accuracy of 2-Dimensional Strain Measurements: An Update on a New Method in Functional Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* **20**, 165–170 (2007).
36. Amundsen, B. H. *et al.* Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* **47**, 789–793 (2006).
37. Voigt, J.-U. *et al.* 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* **16**, 1–11 (2015).
38. Lindsey, M. L., Kassiri, Z., Virag, J. A. I., de Castro Brás, L. E. & Scherrer-Crosbie, M. Guidelines for measuring cardiac physiology in mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **314**, H733–H752 (2018).
39. Donner, D. G., Kiriazis, H., Du, X.-J., Marwick, T. H. & McMullen, J. R. Improving the quality of preclinical research echocardiography: observations, training, and guidelines for measurement. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **315**, H58–H70 (2018).
40. Zacchigna, S. *et al.* Towards standardization of echocardiography for the evaluation of left ventricular function in adult rodents: a position paper of the ESC Working Group on Myocardial Function. *Cardiovascular Research* **117**, 43–59 (2021).
41. Bauer, M. *et al.* Echocardiographic Speckle-Tracking Based Strain Imaging for Rapid Cardiovascular Phenotyping in Mice Novelty and Significance. *Circulation Research* **108**, 908–916 (2011).
42. Hein, S. J. *et al.* Advanced Echocardiography in Adult Zebrafish Reveals Delayed Recovery of Heart Function after Myocardial Cryoinjury. *PLoS ONE* **10**, e0122665 (2015).
43. Plana, J. C. *et al.* Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* **27**, 911–939 (2014).
44. Lang, R. M. *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* **28**, 1-39.e14 (2015).
45. Kittleson, M. M. *et al.* Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **142**, (2020).
46. McDonagh, T. A. *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* **42**, 3599–3726 (2021).
47. Garcia-Pavia, P. *et al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* **42**, 1554–1568 (2021).
48. Heidenreich, P. A. *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **145**, (2022).

49. Lyon, A. R. *et al.* 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal* ehac244 (2022) doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
50. Stanton, T., Leano, R. & Marwick, T. H. Prediction of All-Cause Mortality From Global Longitudinal Speckle Strain: Comparison With Ejection Fraction and Wall Motion Scoring. *Circ: Cardiovascular Imaging* **2**, 356–364 (2009).
51. Motoki, H. *et al.* Incremental Prognostic Value of Assessing Left Ventricular Myocardial Mechanics in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* **60**, 2074–2081 (2012).
52. Biering-Sørensen, T. *et al.* Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ: Cardiovascular Imaging* **10**, e005521 (2017).
53. Farsalinos, K. E. *et al.* Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors. *Journal of the American Society of Echocardiography* **28**, 1171–1181.e2 (2015).
54. Ünlü, S. *et al.* Comparison of Feasibility, Accuracy, and Reproducibility of Layer-Specific Global Longitudinal Strain Measurements Among Five Different Vendors: A Report from the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *Journal of the American Society of Echocardiography* **31**, 374–380.e1 (2018).
55. Oikonomou, E. K. *et al.* Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* **4**, 1007–1018 (2019).
56. Mizuguchi, Y. *et al.* 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* **21**, 1138–1144 (2008).
57. Ng, A. C. T. *et al.* Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* **104**, 1398–1401 (2009).
58. Liel-Cohen, N. *et al.* A New Tool for Automatic Assessment of Segmental Wall Motion Based on Longitudinal 2D Strain: A Multicenter Study by the Israeli Echocardiography Research Group. *Circ: Cardiovascular Imaging* **3**, 47–53 (2010).
59. Senapati, A. *et al.* Prognostic implication of relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis. *Heart* **102**, 748–754 (2016).
60. Quarta, C. C. *et al.* Left Ventricular Structure and Function in Transthyretin-Related Versus Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Circulation* **129**, 1840–1849 (2014).
61. van Dijk, C. G. M. *et al.* Distinct Endothelial Cell Responses in the Heart and Kidney Microvasculature Characterize the Progression of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Obese ZSF1 Rat With Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Circ: Heart Failure* **9**, e002760 (2016).
62. Llesuy, S. F., Milei, J., Gonzalez Flecha, B. S. & Boveris, A. Myocardial damage induced by doxorubicins: Hydroperoxide-initiated chemiluminescence and morphology. *Free Radical Biology and Medicine* **8**, 259–264 (1990).

63. Barbosa, J. A. A. *et al.* Assessing pre-clinical ventricular dysfunction in obese children and adolescents: the value of speckle tracking imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **14**, 882–889 (2013).
64. Labombarda, F. *et al.* Alterations of left ventricular myocardial strain in obese children. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* **14**, 668–676 (2013).
65. Ho, J. E. *et al.* Cardiometabolic Traits and Systolic Mechanics in the Community. *Circ: Heart Failure* **10**, e003536 (2017).
66. Ren, J., Wu, N. N., Wang, S., Sowers, J. R. & Zhang, Y. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Physiological Reviews* **101**, 1745–1807 (2021).
67. Aurigemma, G. P., de Simone, G. & Fitzgibbons, T. P. Cardiac remodeling in obesity. *Circ Cardiovasc Imaging* **6**, 142–152 (2013).
68. Ndumele, C. E. *et al.* Obesity and Subtypes of Incident Cardiovascular Disease. *JAHA* **5**, (2016).
69. Obokata, M., Reddy, Y. N. V., Pislaru, S. V., Melenovsky, V. & Borlaug, B. A. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* **136**, 6–19 (2017).
70. Liu, J. *et al.* Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* **11**, 1122–1131 (2018).
71. Thavendiranathan, P. *et al.* Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 2751–2768 (2014).
72. Thavendiranathan, P. *et al.* Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *Journal of the American College of Cardiology* **77**, 392–401 (2021).
73. Ewer, M. S. & Ewer, S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* **12**, 547–558 (2015).
74. Herrmann, J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* **17**, 474–502 (2020).
75. Cardinale, D. *et al.* Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation* **131**, 1981–1988 (2015).
76. Avila, M. S. *et al.* Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity. *Journal of the American College of Cardiology* **71**, 2281–2290 (2018).
77. Neilan, T. G. *et al.* Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA* **330**, 528 (2023).
78. Murphy, K. T. The pathogenesis and treatment of cardiac atrophy in cancer cachexia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **310**, H466–H477 (2016).
79. Sweeney, M. *et al.* Cardiac Atrophy and Heart Failure In Cancer. *Cardiac Failure Review* **03**, 62 (2017).
80. Antoniak, S., Phungphong, S., Cheng, Z. & Jensen, B. C. Novel Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiovascular Toxicity: A Focus on Thrombosis, Cardiac Atrophy, and Programmed Cell Death. *Front. Cardiovasc. Med.* **8**, 817977 (2022).

81. Jordan, J. H. *et al.* Left Ventricular Mass Change After Anthracycline Chemotherapy. *Circ: Heart Failure* **11**, e004560 (2018).
82. Neilan, T. G. *et al.* Left Ventricular Mass in Patients With a Cardiomyopathy After Treatment With Anthracyclines. *The American Journal of Cardiology* **110**, 1679–1686 (2012).
83. Lipshultz, S. E. *et al.* Late Cardiac Effects of Doxorubicin Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *N Engl J Med* **324**, 808–815 (1991).
84. Pio, S. M. *et al.* Changes in Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients With Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial. *JAHA* **12**, e029956 (2023).
85. Negishi, T. *et al.* Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *JACC: Cardiovascular Imaging* **16**, 269–278 (2023).
86. Murray, J., Bennett, H., Bezak, E., Perry, R. & Boyle, T. The effect of exercise on left ventricular global longitudinal strain. *Eur J Appl Physiol* **122**, 1397–1408 (2022).
87. Lumens, J., Delhaas, T., Arts, T., Cowan, B. R. & Young, A. A. Impaired subendocardial contractile myofiber function in asymptomatic aged humans, as detected using MRI. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **291**, H1573-1579 (2006).
88. Mor-Avi, V. *et al.* Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* **12**, 167–205 (2011).
89. Thygesen, K. *et al.* Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* **40**, 237–269 (2019).
90. Bularga, A. *et al.* Coronary Artery and Cardiac Disease in Patients With Type 2 Myocardial Infarction: A Prospective Cohort Study. *Circulation* **145**, 1188–1200 (2022).
91. Chan, J. *et al.* Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48**, 2026–2033 (2006).
92. Collins, P., Billings, C. G., Barer, G. R., Daly, J. J. & Jolly, A. Quantitation of isoprenaline-induced changes in the ventricular myocardium. *Cardiovasc. Res.* **9**, 797–806 (1975).
93. Gould, K. L. *et al.* Frequency and Clinical Implications of Fluid Dynamically Significant Diffuse Coronary Artery Disease Manifest as Graded, Longitudinal, Base-to-Apex Myocardial Perfusion Abnormalities by Noninvasive Positron Emission Tomography. *Circulation* **101**, 1931–1939 (2000).
94. Hernandez-Pampaloni, M., Keng, F. Y. J., Kudo, T., Sayre, J. S. & Schelbert, H. R. Abnormal Longitudinal, Base-to-Apex Myocardial Perfusion Gradient by Quantitative Blood Flow Measurements in Patients With Coronary Risk Factors. *Circulation* **104**, 527–532 (2001).
95. Mori, H. *et al.* Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc. Res.* **27**, 192–198 (1993).
96. Wu, Y., Zhang, L.-J., Zou, C., Tse, H.-F. & Wu, E. X. Transmural heterogeneity of left ventricular myocardium remodeling in postinfarct porcine model revealed by MR diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging* **34**, 43–49 (2011).

97. Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* **15**, 288–298 (2019).
98. Cote, A. T., Harris, K. C., Panagiotopoulos, C., Sandor, G. G. S. & Devlin, A. M. Childhood Obesity and Cardiovascular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* **62**, 1309–1319 (2013).
99. Abbara, S. *et al.* Mapping epicardial fat with multi-detector computed tomography to facilitate percutaneous transeptal arrhythmia ablation. *European Journal of Radiology* **57**, 417–422 (2006).
100. Iacobellis, G., Corradi, D. & Sharma, A. M. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Rev Cardiol* **2**, 536–543 (2005).
101. Ferreira de Souza, T. *et al.* Anthracycline Therapy Is Associated With Cardiomyocyte Atrophy and Preclinical Manifestations of Heart Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging* **11**, 1045–1055 (2018).
102. Addison, D. *et al.* Cardiovascular Imaging in Contemporary Cardio-Oncology: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* (2023) doi:10.1161/CIR.0000000000001174.
103. Tanaka, H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. *J Echocardiogr* **19**, 71–79 (2021).
104. Ariga, R. *et al.* Identification of Myocardial Disarray in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Ventricular Arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology* **73**, 2493–2502 (2019).
105. Gotschy, A. *et al.* Characterizing cardiac involvement in amyloidosis using cardiovascular magnetic resonance diffusion tensor imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* **21**, 56 (2019).
106. Gotschy, A. *et al.* CMR Diffusion Tensor Imaging Provides Novel Imaging Markers of Adverse Myocardial Remodeling in Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging* **14**, 1472–1474 (2021).
107. von Deuster, C. *et al.* Studying Dynamic Myofiber Aggregate Reorientation in Dilated Cardiomyopathy Using In Vivo Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* **9**, (2016).
108. Berry, D. B., Regner, B., Galinsky, V., Ward, S. R. & Frank, L. R. Relationships between tissue microstructure and the diffusion tensor in simulated skeletal muscle. *Magn. Reson. Med.* **80**, 317–329 (2018).
109. Beyhoffer, N. *et al.* Application of Speckle-Tracking Echocardiography in an Experimental Model of Isolated Subendocardial Damage. *J Am Soc Echocardiogr* **30**, 1239-1250.e2 (2017).

8 Danksagung

Mein tiefempfunder Dank gilt den zahlreichen Personen und Institutionen, die mir den Spagat zwischen Klinik und Labor ermöglicht haben, und auf deren wohlwollende Unterstützung ich mich stets verlassen konnte:

- Herrn Prof. Dr. Ulrich Kintscher für die exzellente Betreuung, sein Mentoring und die Förderung meines wissenschaftlichen Werdegangs vom Beginn der Promotion bis heute.
- Frau PD Dr. Anna Foryst-Ludwig für ihre fortwährende Hilfe, ihren ehrlichen Rat und ihr immer offenes Ohr.
- Herrn Prof. Dr. Ulf Landmesser und Herrn Prof. Dr. Philipp Attanasio für die kontinuierliche Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit parallel zur klinischen Ausbildung.
- Herrn Dr. Arne Thiele für all die Jahre der guten Zusammenarbeit, Motivation und Freundschaft.
- Herrn Dr. David Lohr für die fruchtbare Kooperation über die Bundesländergrenzen hinweg.
- Frau Dr. Jana Grune für stetigen Ansporn, ihren Pragmatismus und die produktive Zusammenarbeit.
- Den aktiven und ehemaligen Mitgliedern der AG Kintscher für die Mithilfe und das freundschaftliche Miteinander über all die Jahre; insbesondere Frau Vera Braun, Herrn Max Stahnke, Frau Beata Höft und Frau Dr. Juliane Schwanbeck bin ich zu tiefstem Dank verpflichtet.
- Dem Berliner Institut für Gesundheitsforschung für die Förderung im Rahmen des Junior Clinician Scientist Programms. Ohne dieses Privileg wäre die Habilitation undenkbar gewesen.
- Der Nachwuchskommission der Charité, namentlich Frau Dr. Anja Bondke-Persson, für die Nominierung für die Lindauer Nobelpreisträgertagung und die großzügige Förderung in Form eines Habilitationsstipendiums.
- Meiner Partnerin, meiner Familie und meinen Freund:innen für ihre unermüdliche Unterstützung, ihr Vertrauen und ihr Verständnis.

9 Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift