Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Tissue Doppler Imaging, Strain Rate und Strain bei Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen trotz normaler Ejektionsfraktion – Diastolische und systolische Funktion gemessen mittels Konduktanzkathetermethode und Echokardiographie“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

David Leon Sinning
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. C. Tschöpe
2. Prof. Dr. med. H. Eichstädt
3. Prof. Dr. med. U. Laufs

Datum der Promotion: 27.03.2009

Inhaltverzeichnis

1	**EINLEITUNG**	**4**
2	**AUFGABENSTELLUNG**	**10**
3	**PATIENTEN UND METHODIK**	**11**
3.1	Studienpatienten	11
3.2	Konventionelle Echokardiographie	12
3.3	Tissue Dopppler Imaging	13
3.4	Strain und Strain Rate	14
3.4.1	Strain	14
3.4.1.1	*Grundlagen*	*14*
3.4.1.2	*Parameter*	*15*
3.4.2	Strain Rate	16
3.4.2.1	*Grundlagen*	*16*
3.4.2.2	*Parameter*	*17*
3.5	Indizes	18
3.6	Konduktanzkatheteruntersuchung	18
3.6.1	Druck-Volumen Messung	18
3.6.2	Parameter	20
3.7	Pilotstudie	22
3.8	Diagnostik der diastolischen Dysfunktion	23
3.9	Statistische Analyse	24
4	**ERGEBNISBESCHREIBUNG**	**25**
4.1	Studienpatienten	25
4.2	Diastolische Funktion	26
4.2.1	Dopplerechokardiographie	26
4.2.2	Tissue Doppler Imaging und Füllungsindex E/E’	27
4.2.3	Strain Rate	29
4.2.4	Weitere Indizes	29
4.3	Systolische Funktion	30
4.3.1	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und Strain	30
4.3.1.1	*Ergebnisse der Pilotstudie*	*30*
4.3.2	Herzleistung und Kontraktilität	31
4.3.3	Strain Rate und dP/dtmax	32
5	**DISKUSSION**	**34**
5.1	Diastolische Funktion	34
5.1.1	Dopplerechokardiographie	35
5.1.2	Tissue Doppler Imaging und Füllungsindex E/E’	37
5.1.3	Strain Rate	40
5.1.4	Weitere Indizes	43
5.2	Systolische Funktion	45
5.2.1	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und Strain	46
5.2.2	Strain Rate und dP/dtmax	48
6	**ZUSAMMENFASSUNG**	**51**
7	**ANHANG**	**54**
8	**CURRICULUM VITAE**	**73**
9	**SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**	**74**
10	**DANKSAGUNG**	**75**
11	**LITERATURVERZEICHNIS**	**76**

1 Einleitung

Patienten mit einer Herzinsuffizienz können sich mit Dyspnoe sowohl in Ruhe als auch bei Belastung und peripheren Ödemen vorstellen. Normale Werte bei der Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF) dieser Patienten verweisen jedoch oftmals auf eine gut erhaltene systolische linksventrikuläre (LV) Funktion. Hier können dann signifikante Störungen bei der aktiven Relaxation und passiven Steifigkeit des linken Ventrikels zu einer beeinträchtigten diastolischen Füllung des linken Ventrikels[1] und somit zu einer Herzinsuffizienz auf der Basis einer primär diastolischen Funktionsstörung geführt haben.

Zu den häufigsten Ursachen der diastolischen Herzinsuffizienz zählen arterielle Hypertonie[2,3,4], koronare Herzerkrankung[5,6,7] und Diabetes mellitus[8], aber auch Kardiomyopathien[9]. 2004 wurde beschrieben, dass die isolierte LV diastolische Herzinsuffizienz 22% aller Fälle von Herzinsuffizienz ausmacht[10]. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die diastolische Herzinsuffizienz in mehr als 50% für die Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz verantwortlich ist[11,12,13]. In diesen Studien ist die jährliche Letalität mit 8% im Vergleich zu einer Letalität von 19% bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz einerseits zwar geringer, andererseits aber immer noch doppelt so hoch wie in einem nicht herzinsuffizienten Vergleichskollektiv[14].

Zwei neuere Studien zeigen nun, dass die Prognose der herzinsuffizienten Patienten mit erhaltener systolischer Funktion sich kaum, wenn überhaupt von Patienten mit reduzierter systolischer Funktion unterscheidet[15,16]. Gaasch et al.[9] verfolgten 6076 Patienten über 15 Jahre. Die Prognose der Patienten mit Herzinsuffizienz trotz erhaltener LV EF war nur geringfügig besser als bei Patienten mit reduzierter LVEF. Die Überlebensrate steigerte sich über die Zeit von 15 Jahren bei herzinsuffizienten Patienten mit reduzierter EF, nicht jedoch bei Patienten mit erhaltener systolischer Funktion.

In der zweiten Studie[10] waren herzinsuffiziente Patienten mit erhaltener systolischer Funktion älter und häufiger weiblich. Die Mortalität der herzinsuffizienten Patienten mit erhaltener systolischer Funktion unterscheidet sich hier nicht von Patienten mit reduzierter EF, auch die Hospitalisationsraten und Komplikationen waren vergleichbar.

Die Zusammenschau dieser Studienergebnisse belegt die Tatsache, dass der frühzeitigen Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz, auch im Rahmen einer Kardiomyopathie (z.B. entzündlicher Genese oder bei Speichererkrankungen), sicherlich besondere Bedeutung

zukommt[17,18]. Nur so kann eine kausale Therapie rechtzeitig eingeleitet werden, und die Progression der Erkrankung verhindert bzw. die Mortalität gesenkt werden.

Die diastolische Herzinsuffizienz ist ein schwierig zu diagnostizierender Funktionszustand des Herzens[19]. Die Patienten weisen die typischen Symptome der Herzinsuffizienz in der Mehrzahl nur in milder Form auf (Dyspnoe bei Belastung, zum Teil mit passagerem Lungenödem oder geringen Beinödemen). Sie haben aber einen hohen Leidensdruck, da ihre Erkrankung oftmals verkannt wird. Es handelt sich häufig um ältere Frauen, langjährige Hypertoniepatienten oder aber auch um Patienten mit einer Kardiomyopathie als Grunderkrankung.

1998 hat The European Study Group on Diastolic Heart Failure erstmals eine einheitliche Definition und diagnostische Kriterien zur Erfassung der diastolischen Herzinsuffizienz vorgeschlagen[20], eine überarbeitete Version wurde 2007 veröffentlicht[73]. Drei Kriterien müssen demnach für das Vorliegen einer diastolischen Herzinsuffizienz erfüllt sein:

1. **Das Vorliegen von Symptomen oder Zeichen einer Stauungsinsuffizienz.** Dazu gehören Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, Galopprhythmus, feuchte Rasselgeräusche oder Lungenödem.
2. **Das Vorliegen einer normalen oder nur geringgradig eingeschränkten LV systolischen Funktion.** Gefordert wird hierbei eine EF ≥ 50% und ein LV enddiastolischer Volumenindex < 97 ml/m^2. Der Nachweis einer normalen EF sollte zeitnah, d.h. < 72 Std., zu der akuten Manifestation einer Stauungsinsuffizienz erfolgen[21].
3. **Das Vorliegen einer LV diastolischen Dysfunktion.** Zwingend erforderlich ist hierbei der echokardiographische oder invasiv-hämodynamische gemessene Nachweis (Konduktanzkathetermethode)
    a. einer verzögerten isovolumetrischen Relaxation,
    b. und/oder einer verlangsamten frühdiastolischen Füllung,
    c. und/oder einer verminderten linksventrikulären Dehnbarkeit,
    d. und/oder einer erhöhten linksventrikulären Steifigkeit.

Zusammenfassend handelt es sich bei der diastolischen Herzinsuffizienz also um einen Zustand, bei dem veränderte Relaxation, Füllung, diastolische Dehnbarkeit und diastolische Steifigkeit mit Zeichen oder Symptomen der Herzinsuffizienz bei erhaltener oder nur geringgradig reduzierter LV Funktion vorliegen.

Bei der echokardiographischen Analyse des Flussprofils über der Mitralklappe (E/A Muster) können prinzipiell folgende Schweregrade der diastolischen Dysfunktion unterschieden werden:

1. Schweregrad 0: normales Füllungsmuster (E/A ≥ 1).

2. Schweregrad I: Die diastolische Dysfunktion zeigt sich durch eine gestörte Relaxation des Myokards. Es kommt zu einem verlangsamten Einstrom des Blutvolumens in der frühen Diastole (E/A < 1). Die Compliance ist noch weitgehend erhalten. Die Füllungsdrücke sind noch normal. Es kann zu einer Verlängerung der isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT > 100ms, bzw. > 94ms bei unter 30jährigen, bzw. > 105ms bei über 50jährigen) und der Dezelerationszeit (DT > 220ms bei unter 50jährigen, bzw. > 280 bei über 50jährigen) kommen.
3. Schweregrad II: Pseudonormalisierung. Sie tritt ein, wenn sowohl die Relaxation als auch die Compliance vermindert sind. Kompensatorisch ist der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) erhöht, um das Schlagvolumen aufrecht zu erhalten. Die A-Welle ist aufgrund des erhöhten LVEDP durch den verminderten Beitrag des Vorhofes zur Füllung erniedrigt (E/A > 1). Die Patienten präsentieren sich mit einer leicht- bis mittelgradigen pulmonalvenösen Stauung.
4. Schweregrad III: restriktives Muster. Es wird durch eine hohe spitze E Welle und ein sehr kleines A beschrieben (E/A > 2). DT (< 150ms) und IVRT (< 60ms) sind sehr kurz. Die Patienten präsentieren sich mit klinisch manifester Herzinsuffizienz. Unterschieden werden reversibles und irreversibles Stadium (diagnostische Testung mittels Nitroprussidnatrium).

Von der in der Echokardiographie häufig zu beobachtenden Praxis, aus der alleinigen Analyse des Mitralklappenflussprofils (umgekehrtes Verhältnis von E zu A, E < A, s.o. und Anhang, Bild 2) auf eine diastolische Dysfunktion schließen zu wollen, sollte Abstand genommen werden. Zunächst ist hierbei die Alters-, Atem- und Untersucherabhängigkeit des Flussprofils[22] zu beachten. Außerdem evaluiert diese Technik nicht den primären Vorgang der LV Relaxation, sondern misst stattdessen den Einfluss veränderter LV diastolischer Eigenschaften durch die Registrierung diastolischer Flussgeschwindigkeiten, welche aus der Veränderung des Druckgradienten bei der Mitralklappenöffnung resultieren.

Die diagnostische Wertigkeit des mittels Dopplerechokardiographie gemessenen E/A Verhältnisses wird zusätzlich durch den starken Einfluss der Herzfrequenz und der ventrikulären Füllungsdrücke limitiert[23,24]. Oftmals wird hier dann auch die Pseudonormalisierung des Mitralklappenflussprofils bei Patienten mit fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion nicht erfasst[25].

Der Goldstandard für die Untersuchung der diastolischen Funktion und den Nachweis einer diastolischen Dysfunktion ist die Konduktanzkathetermethode, eine invasive Messung von LV Druck-Volumen Verhältnissen[26]. Hierbei können LV Relaxationsstörungen und passive LV

Steifigkeit, charakterisiert durch relativ zum diastolischen LV Volumen veränderte LV Drücke, direkt erfasst werden. Die Konduktanzkathetermethode steht in der Mehrzahl der medizinischen Zentren allerdings nicht zur Verfügung und ist zusätzlich nicht nur zeitaufwändig sondern auch kostenintensiv.

Im klinischen Alltag ist daher die nicht invasive, kostengünstigere und weniger zeitaufwändige Echokardiographie die gebräuchlichste Methode, um die diastolische LV Funktion zu beurteilen und damit möglicherweise eine diastolische Dysfunktion diagnostizieren zu können, denn es muss festgestellt werden, dass auf der alleinigen Basis von Anamnese (Belastungsdyspnoe, Orthopnoe), körperlicher Untersuchung (Jugularvenenstauung, Rasselgeräusche, 3./4. Herzton, Hepatomegalie, periphere Ödeme), Echokardiogramm oder Röntgenuntersuchung (Hypertrophie/Kardiomegalie, pulmonalvenöse Stauungszeichen) eine zuverlässige Unterscheidung zwischen systolischer und diastolischer Funktionsstörung nicht möglich ist[27].

Es ist es jedoch schwierig und häufig sehr subjektiv, eine geringgradige Veränderung der regionalen und globalen systolischen und diastolischen LV Funktion bei Patienten mit den Symptomen einer Herzinsuffizienz echokardiographisch festzustellen, nicht zuletzt weil die Diagnostik auf rein qualitativen Beschreibungen regionaler Wandbewegungs- und Relaxationsstörungen basiert.

Maurer et al.[28] argumentierten, dass diastolische Parameter der Dopplerechokardiographie keine Information über die intrinsischen, passiven diastolischen Eigenschaften des Ventrikels lieferten und eine diastolische Dysfunktion nicht mit diesen Parametern diagnostiziert werden dürfe. Die Bestimmung der LV Ejektionsfraktion mit der Methode nach Simpson ist aufgrund der in der Bilddarstellung besonders bei adipösen Patienten schwierig abzugrenzenden Myokardgrenzen nicht immer zuverlässig möglich. Die Ergebnisse sind somit vom Untersucher und der Bildqualität abhängig. Auch M-Mode, Farbdoppler des LV-Einstromes und besonders Pulmonalvenenflussprofil eignen sich für die Beurteilung hinsichtlich der diastolischen Funktion nur bedingt, da sie zwar in Einzelfällen sicherlich zusätzliche Informationen liefern können, aber bei transthorakaler Anwendung häufig nur von suboptimaler Qualität sind[29].

Man wünscht sich demnach ein quantitatives System, das auch subtile Veränderungen der sowohl systolischen als auch diastolischen LV Funktion detektiert und quantitativ beschreiben kann, denn es gilt zu bedenken dass die konventionelle Echokardiographie einige Limitationen aufweist, weil konventionell gemessene Flussgeschwindigkeiten von einigen physiologischen Faktoren, besonders von den Füllungszuständen des Herzens, beeinflusst werden.

Es hat sich gezeigt, dass Tissue Doppler Imaging (TDI), sowie die Bestimmung von Strain Rate und Strain, neuere Techniken, diese Limitation bei der Untersuchung der systolischen und vor allem diastolischen LV Funktion minimieren können[30].

Oh et al.[31] empfahlen im Jahr 2006 die Dopplerechokardiographie bzw. TDI als die praktikabelste und reproduzierbarste Methode, um eine diastolische Dysfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz trotz erhaltener LVEF entweder bestätigen oder ausschließen zu können. Goto et al.[32] konnten zeigen, dass bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie ein reduzierter frühdiastolischer Strain Rate Wert enger als die diastolische Asynchronie mit einer globalen diastolischen Dysfunktion assoziiert ist und dieser frühdiastolische Strain Rate Wert ein sensibler Parameter für die regionale diastolische Funktion sein kann. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von Wang et al.[65], in deren Studie an 50 Patienten sich eine Korrelation zwischen eben dieser frühdiastolischen Strain Rate und dem dort mittels Rechtsherzkatheter gemessenen LV enddiastolischen Druck ergab. Mit Hilfe der Strain Rate Methode seien somit Rückschlüsse auf das Vorliegen von LV Relaxationsstörungen möglich.

Die Messung der LVEF und die Analyse der Wandbewegungen sind wohl derzeit die in der Klinik am häufigsten eingesetzten echokardiographischen Methoden zur Beurteilung der globalen bzw. regionalen systolischen Kontraktionsfähigkeit des Herzens. Jedoch sind Messung der LVEF und Analyse der Wandbewegungen vorrangig visuell, subjektiv und weisen eine hohe Variabilität auf[33]. Eine echokardiographische und zugleich quantitative Methode zur Beurteilung der kardialen systolischen Funktion würde die Qualität, die Reproduzierbarkeit und wahrscheinlich auch den klinischen Stellenwert der echokardiographischen Untersuchung in hohem Maße steigern können.

Sebag et al. zeigten in einer tierexperimentellen Studie an Mäusen, dass die maximale systolische Strain Rate signifikant mit der maximalen Rate der systolischen Druckveränderung, welche hier sonomikrometrisch gemessen wurde, korreliert und somit einen nicht invasiv gemessenen Parameter für die regionale Kontraktilität darstellen kann[34].

Ergebnisse einer früheren, experimentellen Studie an Schweinen[35] geben Anhalt dafür, dass sowohl Strain Rate als auch Strain Veränderungen der myokardialen Funktion während einer Reihe von inotrop wirksamen Maßnahmen quantifizieren können, wobei vor allem die Strain Rate die regionale kontraktile Funktion reflektieren kann. In derselben Studie konnte auch gezeigt werden, dass der systolische Strain eng mit der, dort mit der Methode nach Teichholz[36] gemessenen, echokardiographischen EF korreliert. Dies galt für eine breite Spanne an Werten für die EF (20% - 85%). Somit wurde geschlossen, dass auch der systolische Strain die myokardiale Deformation repräsentieren kann.

Durch den Vergleich und die Korrelation der erwähnten echokardiographischen Parameter mit den Ergebnissen aus der Konduktanzkatheteruntersuchung, der Goldstandardmethode bei der Untersuchung der LV diastolischen Funktion soll in dieser Arbeit deren Wertigkeit bei der Diagnostik der diastolischen Funktionsstörung evaluiert werden. Zusätzlich sollen auch die systolischen Parameter, besonders der neueren echokardiographischen Methoden Strain Rate und Strain, ebenfalls durch den Vergleich mit den Ergebnissen der invasiven Messungen, auf ihre Bedeutung im Rahmen der systolischen Funktionsbeurteilung überprüft werden.

2 Aufgabenstellung

Mit dieser prospektiven Studie sollen verschiedene Parameter der konventionellen Echokardiographie und der Dopplerechokardiographie, sowie Tissue Doppler Imaging (TDI), insbesondere aber Strain Rate und Strain bei der Herzinsuffizienz, speziell im Hinblick auf die diastolische Funktion, evaluiert werden. Dies geschieht durch deren Korrelation mit Daten aus der Konduktanzkathetermethode, dem Goldstandard bei der Untersuchung der diastolischen Funktion und dem Vergleich der Ergebnisse dieser Methoden zwischen Patienten mit einer gesicherten diastolischen Dysfunktion und einer Kontrollgruppe.

Hierbei gilt es, neben der Validierung der Parameter von Strain Rate und Strain bezüglich der systolischen und diastolischen Funktionsbeurteilung, insbesondere zu folgenden Fragestellungen Stellung zu nehmen:

1. Inwiefern können Dopplerechokardiographie und die echokardiographische Methode TDI bzw. deren Kombination aufgrund einer gegebenenfalls vorliegenden Korrellation mit Parametern aus der Konduktanzkatheteruntersuchung ein diagnostisches Hilfsmittel bei der Erkennung einer diastolischen Funktionsstörung, und damit gegebenenfalls einer diastolischen Herzinsuffizienz darstellen?
2. Wie sind in diesem Zusammenhang die neueren Methoden Strain Rate und Strain zu bewerten?
3. Sind Strain Rate und Strain der konventionellen Dopplerechokardiographie und dem TDI bei der Diagnostik einer diastolischen Funktionsstörung überlegen?
4. In welchem Maße wird die Spezifität und Sensitivität einer echokardiographischen Untersuchung im Hinblick auf die Diagnostik einer diastolischen Funktionsstörung durch einen additiven Einsatz der in dieser Studie untersuchten Methoden gesteigert?
5. Stellen die erwähnten Methoden eine Hilfe bei der echokardiographischen Beurteilung auch der systolischen Funktion bzw. linksventrikulären myokardialen Kontraktilität dar und ergeben sich daraus sinnvolle Indikationen für deren Anwendung?

3 Patienten und Methodik

3.1 Studienpatienten

Zwischen September 2003 und November 2006 wurden prospektiv 32 Patienten mit echokardiographisch maximal geringgradig eingeschränkter LV Funktion (LVEF > 50%) bei Verdacht auf eine diastolische Funktionsstörung untersucht (s. Anhang, Tabelle 1). Alle Patienten waren zunächst beim Hausarzt mit Dyspnoe bei Belastung (NYHA I-III) und zum Teil peripheren Ödemen vorstellig geworden und wurden daraufhin zur weiteren Abklärung in unsere Abteilung überwiesen. Sie erfüllten die klinischen und objektivierbaren oben genannten Kriterien für den Verdacht auf eine diastolische Dysfunktion.

Von dieser Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Vorhofflimmern, Lungenerkrankungen, pulmonaler Hypertonie, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, hämodynamisch relevanten Herzklappenfehlern oder anderen schweren Nebenerkrankungen; nicht ausgeschlossen wurden jedoch Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und/oder entzündlicher Kardiomyopathie.

Mittels Koronarangiographie (funktionelle Stenosen der Koronararterien) und Echokardiographie (regionale Wandbewegungsstörungen) wurde bei allen Patienten eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen. LV angiographisch wurde auch die LVEF bestimmt. Ergänzend zur Linksherzkatheteruntersuchung wurde in gleicher Sitzung eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Pulmonaldruckmessung sowie Wedge-Druckmessung durchgeführt.

Zusätzlich wurde bei 30 Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine entzündliche Kardiomyopathie bestand, eine rechtsventrikuläre (RV) endomyokardiale Biopsieentnahme durchgeführt. Somit wurde durch deren Auswertung eine qualitative und quantitative Beurteilung hinsichtlich Virusinfektion, Fibrosierung und immunologischer Prozesse des Myokards ermöglicht.

Bei der echokardiographischen Untersuchung wurden neben den konventionellen und dopplerechokardiographischen Parametern auch sämtliche Parameter der neuen Methoden TDI, Strain Rate und Strain aufgenommen und ausgewertet.

Jeder Patient wurde mittels Konduktanzkathetermethode, dem Goldstandard bei der Untersuchung der diastolischen Funktion und Nachweis einer diastolischen Dysfunktion, untersucht. Eine Medikation, welche die Parameter bei der Konduktanzkatheteruntersuchung

hätte beeinflussen können, wie ACE Hemmer, AT_1 Rezeptorantagonisten, Betablocker, Calciumantagonisten und Diuretika wurden 48 Stunden vor der Untersuchung pausiert.
Somit wurden, wie in der Aufgabenstellung gefordert, Vergleich und Korrelation von TDI, insbesondere aber Strain Rate und Strain Messungen mit dem Goldstandard Konduktanzkathetermethode, sowie die Bestimmung von Sensitivität und Spezifität sämtlicher Methoden, möglich.
Diese Arbeit ist Teil des Studienprotokolls der Studie „Entzündliche Kardiomyopathie“ des SFB 19 der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) und ist von der Ethikkommission geprüft und gebilligt worden. Alle Patienten erhielten eine Teilnehmerinformation, wurden eingehend über alle Maßnahmen aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur invasiven und nicht invasiven Diagnostik.
Die nicht invasiven Untersuchungen (Echokardiographie) im Rahmen dieser Studie wurden vom Autor, sämtliche invasiven Untersuchungen (Linksherzkatheter, Rechtsherzkatheter, Konduktanzkatheter, endomyokardiale Biopsieentnahme) von bzw. unter der Leitung von PD Dr. med. Carsten Tschöpe, leitendem Oberarzt und stellvertretendem Direktor der medizinischen Klinik II Kardiologie/Pulmologie, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, durchgeführt.

3.2 Konventionelle Echokardiographie und Dopplerechokardiographie

Alle Patienten wurden mittels eines Vivid 7 Echokardiographiegerätes (Firma GE Medical Systems, Norwegen) untersucht. Das Gerät ist mit einem kombinierten 3,5-MHZ/2,5-MHz Doppler Schallkopf ausgestattet. Für die spätere Auswertung wurden jeweils im 4-Kammerblick 2D-Bilder und Doppler-Flussgeschwindigkeiten aufgenommen.
Die Patienten befanden sich während der Untersuchung in einer linkslateral liegenden Position, in Ruheatmung und im Sinusrhythmus. Für die Messung der Mitralflussgeschwindigkeiten wurde der Messpunkt am Ende einer Exspiration auf die Spitzen der sich in den linken Ventrikel öffnenden Mitralsegel platziert. Die frühe (early) Einstromgeschwindikgeit (E), die späte (atriale) Einstromgeschwindikgeit (A), die Dezelerationszeit von E (DT) und die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) wurden gemessen (s. Anhang, Bild 1).
Zusätzlich wurden dann der E/A Index und die Steifigkeitskonstante K ($K=(70/(DT-20))^2$) rechnerisch bestimmt. Um für die spätere Bestimmung und Auswertung der Tissue Doppler Imaging- (TDI), sowie Strain- und Strain Rate-Kurven eine genaue zeitliche Orientierung

(Systole, Diastole) über den Herzzyklus zu gewinnen wurden sämtliche Klappenereignisse [Aortenklappenöffnung (AVO), Aortenklappenschluss (AVC), Mitralklappenöffnung (MVO), Mitralklappenschluss (MVC)] anhand des Continuous Wave (CW) Doppler-Bildes (Aortenklappe) bzw. Pulsed Wave (PW) Doppler-Bildes (Mitralklappe) markiert.
Aus einem geeigneten 2D-Bild wurde neben den jeweiligen Wandstärken, den enddiastolischen und endsystolischen LV Durchmessern auch, mit der Methode nach Simpson[37], die LV Ejektionsfraktion (EF) im 4-Kammerblick bestimmt. Die LV Masse wurde nach der Devereux Formel[38] berechnet, der LV Masseindex dann durch das Verhältnis der LV Masse zur Körperoberfläche gebildet. Um die Größe des linken Vorhofs zu bestimmen wurden drei Messungen in der parasternalen langen Achse, sowie der Quer- und Längsdurchmesser im 4-Kammerblick vorgenommen.
Sämtliche Aufnahmen und Messungen wurden auf der internen Festplatte des Echokardiographiegerätes und auf 1,2-GB Magnet-Optischen Disketten (MOD) gespeichert und archiviert. Der Untersucher befand sich in Unkenntnis der Ergebnisse aus Linksherz- und/oder Rechtsherz- und/oder Konduktantkatheteruntersuchung.

3.3 Tissue Doppler Imaging

Tissue Doppler Imaging (TDI) ist eine neue echokardiographische Anwendung, welche die Erfassung myokardialer Kontraktions- bzw. Relaxationsgeschwindigkeiten während einer Ultraschalluntersuchung ermöglicht[39,40,41]. Diese Anwendung ist mittlerweile in verschiedenen Ultraschallgeräten der neuen Generation verfügbar und liefert quantitative Informationen über regionale myokardiale Bewegungen während des Herzzyklus.
Bei der Untersuchung der sich dazu in einer linkslateral liegenden Position befindenden Patienten wurden im 4-Kammerblick die TDI Kurven des Septums an basaler Position und der lateralen Wand an basaler Position für mindestens drei Herzzyklen aufgezeichnet. Die TDI Messung beschränkt sich dabei jeweils auf eine Region (region of interest, ROI) von i.d.R. 8-10mm x 2mm. Die Bildrate ist mit Werten von ca. 200 Bildern/Sekunde sehr hoch.
In den meisten Fällen wurden die Patienten zeitgleich zur Konduktanzkatheteruntersuchung (s. 2.5), dann also in Rückenlage, mittels TDI untersucht. Die EF nach Simpson musste zu einem anderen zeitnahen Zeitpunkt bei mangelhafter Erkennbarkeit der Endothelgrenzen in Rückenlage bestimmt werden. Es wurde auf die bestmögliche Schallqualität geachtet und ein 4-Kammerblick ausgewählt.

Bei allen übrigen Patienten fand die Untersuchung mittels TDI zeitnah (i.d.R. innerhalb von 3 Tagen) der Konduktanzkatheteruntersuchung statt.
Es wurden jeweils für jeden Zyklus die maximale systolische (S'_{sep} bzw. S'_{lat}), die frühe (early, E'_{sep} bzw. E'_{lat}) und die späte (atriale, A'_{sep} bzw. A'_{lat}) diastolische Myokardgeschwindigkeit gemessen und das jeweilige arithmetische Mittel bestimmt. Hierbei konnte sich der Untersucher an den bei der konventionellen Doppleruntersuchung markierten Klappenereignissen und am mitlaufenden Echokardiogramm zeitlich orientieren (s. Anhang, Bild 3).
Da es sich bei den genannten Parametern jeweils um regionale Messwerte handelt, wurde vom Untersucher zusätzlich das arithmetische Mittel der Messungen im basalen Septum und der basalen lateralen Wand gebildet und als Mittelwert (MW) bezeichnet: S'_{MW}, E'_{MW} und A'_{MW}.
Außerdem wurde, als Parameter für die diastolische Funktion, der Index von früher zu später diastolischer Myokardgeschwindigkeit (E'/A') gebildet.
Der linksventrikuläre (LV) Füllungsindex wurde durch Indexbildung von frühdiastolischer Mitraleinstromgeschwingkeit zu frühdiastolischer Mitralringgeschwindigkeit, also E/E', bestimmt.

3.4 Strain und Strain Rate

3.4.1 Strain

3.4.1.1 Grundlagen

Strain wird als die Deformation eines Objektes, bezogen auf seine ursprüngliche Form, definiert. Diese Deformation wird durch eine auf das Objekt einwirkende Kraft verursacht. In einem eindimensionalen Objekt ist die einzig mögliche Deformation Verkürzung bzw. Verlängerung. Die relative Menge dieser Deformation wird als Strain definiert. Strain (SI) kann daher zunächst wie folgt formuliert werden: $SI = (L - L_0) / L_0$. L entspricht hierbei der Länge des Objekts nach Deformation, L_0 der ursprünglichen Länge des Objektes. Weil die Veränderung der Länge relativ zur ursprünglichen Länge auftritt, handelt es sich bei SI um eine dimensionslose Zahl, die in Prozent angegeben werden kann. Definitionsgemäß wird Verlängerung eines Objektes durch einen positiven Wert für Strain, Verkürzung eines Objektes durch einen negativen Wert für Strain repräsentiert.
Da es sich bei einem myokardialen Segment um ein sich deformierendes dreidimensionales Objekt handelt, ergeben sich drei normale Strains (entlang der x-, y- und z-Achse) und sechs Strains durch Scherung (xy, xz, yz, yx, zx und zy). Durch die Beschreibung dieser neun Strain-

Komponenten kann die Deformation eines dreidimensionalen Objektes vollständig beschrieben werden. Es kann gezeigt werden, dass die Strains durch Scherung, durch die Auswahl eines geeigneten Koordinatensystems, immer auf Null reduziert werden können; es bleiben also nur die drei normalen Strains zur vollständigen Beschreibung der Deformation. Für kardiale Anwendungen ist ein lokales kardiales Koordinatensystem anzuwenden. Hier können für jeden zu untersuchenden Punkt in einer beliebigen Herzwand drei, nahezu senkrecht zu einander verlaufende Achsen definiert werden: radiale Achse, longitudinale Achse und zirkumferentielle Achse. Demnach ergeben sich für die verschiedenen Komponenten des Strains direkte physiologische Bedeutungen. Der Strain entlang der radialen Herzachse entspricht nun der Wandverdickung bzw. Wandverdünnung, der longitudinale Strain entspricht der longitudinalen Verlängerung bzw. Verkürzung und der zirkumferentielle Strain entspricht der zirkumferentiellen Verlängerung bzw. Verkürzung des Myokards[42].

Die derzeit in den modernen Echokardiographiegeräten zur Verfügung stehende Technik misst die instantane (unverzüglich einsetzende) Veränderung der Länge eines Segments. Diese ergibt den Natural Strain (SI), welcher in Prozent angegeben und nun durch folgende Gleichung beschrieben werden kann: $SI = \int_{t0}^{t} SRdt$, wobei t0 der zeitliche Bezugspunkt, t der augenblickliche Zeitpunkt, SR die Strain Rate (s.u.) und dt ein unendlich kleines Zeitintervall darstellen[43].

3.4.1.2 Parameter

Mittels spezieller Software (EchoPac, Firma GE Medical Systems, Norwegen), wurde von allen Patienten aus den TDI-Kurven Strain-Kurven von mindestens drei auf einander folgenden Herzzyklen offline generiert und ausgewertet. Durch manuelles Mitführen der ROI (8-10 mm x 2mm) über die gesamten Zyklen wurde sichergestellt, dass sich der Messpunkt zu jedem Zeitpunkt im zu untersuchenden Myokardsegment befand und nicht z.B. die Deformation des Endokards oder Blutflussgeschwindigkeiten innerhalb des linken Ventrikels aufgezeichnet wurden. Die auszuwertenden Bilder wurden im 4-Kammerblick aufgenommen, so dass, analog zur Bestimmung der Myokardgeschwindigkeiten (s. 2.3), jeweils der longitudinale Strain (SI) am basalen Septum und der longitudinale Strain an der basalen lateralen Wand gemessen wurden.

Durch Bilden des arithmetischen Mittels aus den Messwerten aller drei Herzzyklen wurden folgende Parameter bestimmt: systolischer Strain (SI_{sys}sep bzw. SI_{sys}lat) und maximaler Strain (SI_{max}sep bzw. SI_{max}lat). Hierbei wurde SI_{sys} als die Menge der Deformation vom Ende der Diastole bis zum Ende der Systole, und SI_{max} als die Menge der Deformation vom Ende der

Diastole bis zur maximalen Verkürzung des Myokards, definiert. SI_{sys} wurde somit zum Zeitpunkt des Aortenklappenschlusses, SI_{max} jeweils kurz nach Aortenklappenschluss bei maximalem Strain-Wert gemessen (s. Anhang, Bild 4). Definitionsgemäß handelt es sich hierbei um negative Werte, da eine Verkürzung/Kontraktion des Myokards beschrieben wird.

Da es sich bei den genannten Parametern jeweils um regionale Messwerte handelt, wurde vom Untersucher zusätzlich das arithmetische Mittel der Messungen im basalen Septum und der basalen lateralen Wand gebildet und als Mittelwert (MW) bezeichnet: $SI_{sys}MW$ und $SI_{max}MW$.

Außerdem wurde für beide ROIs (basales Septum und basale laterale Wand) der postsystolische Strain Index (PSI) nach folgender Formel bestimmt: $PSI = (SI_{max}-SI_{sys}) / SI_{sys}$, wobei in einigen Fällen der systolische Strain dem maximalen Strain entsprach; dann gilt: $SI_{sy} = SI_{max}$, also PSI = 0. Auch bei diesem Index wurde der Mittelwert gebildet: PSI_{MW}.

Der Untersucher befand sich in Unkenntnis der Ergebnisse aus konventioneller Echokardiographie und/oder Linksherz- und/oder Rechtsherz- und/oder Konduktantkatheteruntersuchung.

3.4.2 Strain Rate

3.4.2.1 Grundlagen

Strain Rate (SR) ist die Geschwindigkeit, mit der eine Deformation, ergo Strain, auftritt. Die Einheit lautet s^{-1}. Es sei festgehalten, dass s^{-1} faktisch der Einheit Hertz (Hz) entspricht. Dennoch wird in diesem Zusammenhang bevorzugt s^{-1} verwendet, da Hz normalerweise benutzt wird, um periodische Veränderungen zu beschreiben; bezogen auf die Deformation des Myokards besitzen Strain, und somit auch Strain Rate, aber keinen periodischen Charakter, weil während der Messzeit nur eine einzige Deformation des Objektes (Myokard) auftritt[29].

Nimmt man beispielsweise an, dass ein eindimensionales Objekt einen Strain von 20% aufweist, also z.B. eine Verlängerung von 2 cm auf 2,4 cm, und diese Deformation über einen Zeitraum von 2 Sekunden auftritt, so beträgt die durchschnittliche Strain Rate 0,20 / 2 s, also 0,1 s^{-1}: das Objekt wird pro Sekunde durchschnittlich 10% länger. Dieses Bespiel soll auch verdeutlichen, dass sich Strain und Rate zueinander ähnlich verhalten wie Wegstrecke und Geschwindigkeit.

Wird die Strain Rate von der echokardiographischen Geschwindigkeitsmessung abgeleitet, korrespondiert sie zum lokalen Geschwindigkeitsgradient und kann mit der Einheit s^{-1} (s.o.) als Ergebnis der folgenden Gleichung ausgedrückt werden: $SR = dv/dr$, wobei dv und dr den Geschwindigkeitsgradienten bzw. den Abstand zwischen zwei Punkten darstellen[29].

3.4.2.2 Parameter

Analog zur oben beschriebenen Gewinnung der Strain Kurven wurden von allen Patienten auch die Strain Rate Kurven mittels spezieller Software (EchoPac, Firma GE Medical Systems, Norwegen) aus den TDI-Kurven von mindestens drei auf einander folgenden Herzzyklen offline generiert und ausgewertet. Durch manuelles Mitführen der ROI (8-10 mm x 2mm) über die gesamten Zyklen wurde sichergestellt, dass sich der Messpunkt zu jedem Zeitpunkt im zu untersuchenden Myokardsegment befand und nicht z.B. die Deformation des Endokards oder Blutflussgeschwindigkeiten innerhalb des linken Ventrikels aufgezeichnet wurden. Die ROIs waren auch hier das basale Septum (sep) und die basale laterale Wand (lat) des linken Ventrikels. Zur zeitlichen Orientierung dienten die bereits im konventionellen Doppler gesetzten Zeitmarker (AVO, AVC, MVO, MVC) und das mitgeführte EKG.

Durch Bilden des arithmetischen Mittels aus den Messwerten aller drei Herzzyklen wurden folgende Parameter bestimmt: maximale Strain Rate innerhalb der Systole (SRI_{max}sep bzw. SRI_{max}lat), maximale frühdiastolische (aktive) Relaxationsgeschwindigkeit (SRI_{early}sep bzw. SRI_{early}lat) und maximale spätdiastolische (passive) Dehnungsgeschwindigkeit (SRI_{late}sep bzw. SRI_{late}lat). Der Index aus früh- zu spätdiastolischer Strain Rate ($SRI_{early/late}$) wurde für jeweils beide ROIs bestimmt. Definitionsgemäß besitzt SRI_{max} negative Werte, da es sich hierbei um eine Verkürzungsgeschwindigkeit (Systole) handelt. SRI_{early} und SRI_{late}, sowie $SRI_{early/late}$ besitzen positive Werte, da es sich um Ralaxations- bzw. Dehnungsgeschwindigkeiten und deren Index handelt (s. Anhang, Bild 5).

Da es sich bei den genannten Parametern jeweils um regionale Messwerte handelt, wurde vom Untersucher zusätzlich das arithmetische Mittel der Messungen im basalen Septum und der basalen lateralen Wand gebildet und als Mittelwert (MW) bezeichnet: SRI_{max}MW, SRI_{early}MW und SRI_{late}MW, sowie der Mittelwert des Index aus früh- zu spätdiastolischer Strain Rate: $SRI_{early/late}$MW.

Zusätzlich wurde für die ROI im basalen Septum die Zeit von der R-Zacke im mitgeführten EKG bis zu dem Punkt in der Strain Rate Kurve, an dem die Verkürzungsgeschwindigkeit in eine Relaxationsgeschwindigkeit (Nullliniendurchgang in der Strain Rate Kurve, SRI = 0) übergeht, gemessen: time to onset (T_r)[44]. Auch für diesen Parameter wurde der Mittelwert gebildet: $T_{r\,MW}$.

Der jeweilige Untersucher befand sich in Unkenntnis der Ergebnisse aus konventioneller Echokardiographie und/oder Linksherz- und/oder Rechtsherz- und/oder Konduktantkatheteruntersuchung.

3.5 Indizes

In dieser Studie wurde zusätzlich zu den Parametern, die sich aus der Anwendung einer jeweiligen Methodik (Dopplerechokardiographie, Tissue Doppler Imaging, Strain Rate, Strain) ergaben, auch verschiedene Indizes (Quotienten) gebildet, deren Dividenden und Divisoren aus Parametern jeweils unterschiedlicher Methodiken stammten. Folgende Indizes wurden gebildet:

- **E/E'**: Verhältnis aus früher Einstromgeschwindigkeit (Dopplerechokardiographie) zu früher diastolischer Myokardgeschwindigkeit (Tissue Doppler Imgaging), **LV Füllungsindex**
- **E/SRI$_{early}$**: Verhältnis aus früher Einstromgeschwindigkeit (Dopplerechokardiographie) zu frühdiastolischem Maximum der Strain Rate Messung
- **E'/SRI$_{early}$**: Verhältnis aus früher diastolischer Myokardgeschwindigkeit (Tissue Doppler Imaging) zu frühdiastolischem Maximum der Strain Rate Messung; hierbei wurde darauf geachtet dass bei der Bestimmung dieses Index' nur die Parameter der jeweilig korrespondieren Region Of Interest (Messregion) in ein Verhältnis gesetzt wurden ($E'_{sep}/SRI_{early}sep$, $E'_{lat}/SRI_{early}lat$, aber auch $E'_{MW}/SRI_{early}MW$)
- **E/SRI$_{late}$**: Verhältnis aus früher Einstromgeschwindigkeit (Dopplerechokardiographie) zu spätdiastolischem Maximum der Strain Rate Messung
- **E/SI$_{max}$**: Verhältnis aus früher Einstromgeschwindigkeit (Dopplerechokardiographie) zur maximalen myokardialen Deformation (Strain)

Somit konnte beurteilt werden, ob und inwieweit die Berechnung dieser Indizes eine diagnostische Aussagefähigkeit im Hinblick auf die Beurteilung der diastolischen Funktion besitzt.

3.6 Konduktanzkatheteuntersuchung

3.6.1 Druck-Volumen Messungen

Mit dem Konduktanzkatheter kann das Arbeitsdiagramm des Herzens, das einer Druck-Volumen Beziehung entspricht, online, also in Echtzeit, erfasst werden[45]. Das totale LV Volumen wird aus maximal sieben segmentalen Volumensignalen, die verschiedenen Ebenen der kurzen Achsen des Herzens entsprechen, rechnerisch bestimmt. Hier wurde ein kombinierter 7F Druck-Konduktanzkatheter (Firma CD Leycom, Zoetermeer, Niederlande, s. Anhang, Bild 6) mit einem Drucksensor und 12 Elektroden mit jeweils einem Elektrodenabstand von 1cm unter Standardbedingungen retrograd durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel eingeführt und

and dessen Apex positioniert. Zwischen den beiden am meisten proximal und den beiden am meisten distal gelegenen Elektroden wurde ein duales elektrisches Feld generiert (20 kHz; 30 μA). Die restlichen acht Elektroden wurden benutzt um fünf segmentale Volumensignale zu messen. Sämtliche segmentale Konduktanzwerte ergeben in der Addition die totale Konduktanz (s. Anhang, Bild 7).

Über die mit dem Katheter verbundene Software Cardiac Function Lab (Firma CD Leycom) wurden dann bei einer Messrate von 250 Hz das LV Volumen, der LV Druck und das Elektrokardiogramm (EKG) bestimmt. Das totale LV Volumen wurde mittels Thermodilution und hypertoner Kochsalzlösung kalibriert[46]. Während einer kurzzeitigen Vorlastsenkung durch Okklusion der Vena cava inferior mittels Ballonobstruktion (Firma NuMED, New York, U.S.A., s. Anhang, Bild 8) wurden Druck-Volumen Kurven aufgezeichnet, aus denen die Druck-Volumen Beziehungen abgeleitet wurden. Diese Technik gehört zu einer etablierten Methodik um die LV Steifigkeit von Kontrollpatienten mit denen von Patienten mit Herzinsuffizienz zu vergleichen, wobei erwähnt werden muss, dass die vorübergehende Okklusion der Vena cava inferior zu kurz andauernden Veränderungen des Sympathikotonus und der LV Einschränkungen führen kann, welche dann Einfluss auf die Druck-Volumen Beziehung nehmen. LV Volumen, LV Druck und EKG wurden digitalisiert, auf einer Festplatte gespeichert und archiviert. Mit Hilfe einer speziellen Software (Firma CircLab 2002, Zoetermeer, Niederlande) wurden aus den aufgezeichneten Daten die systolischen und diastolischen Parameter bestimmt.

Die Patienten erhielten am Tag und am Tag vor der Untersuchung keinen ACE Hemmer, AT_1-Rezeptorantagonisten, Betablocker, Calciumantagonisten und kein Diuretikum. Die meisten Patienten waren vorher noch nicht medikamentös behandelt worden.

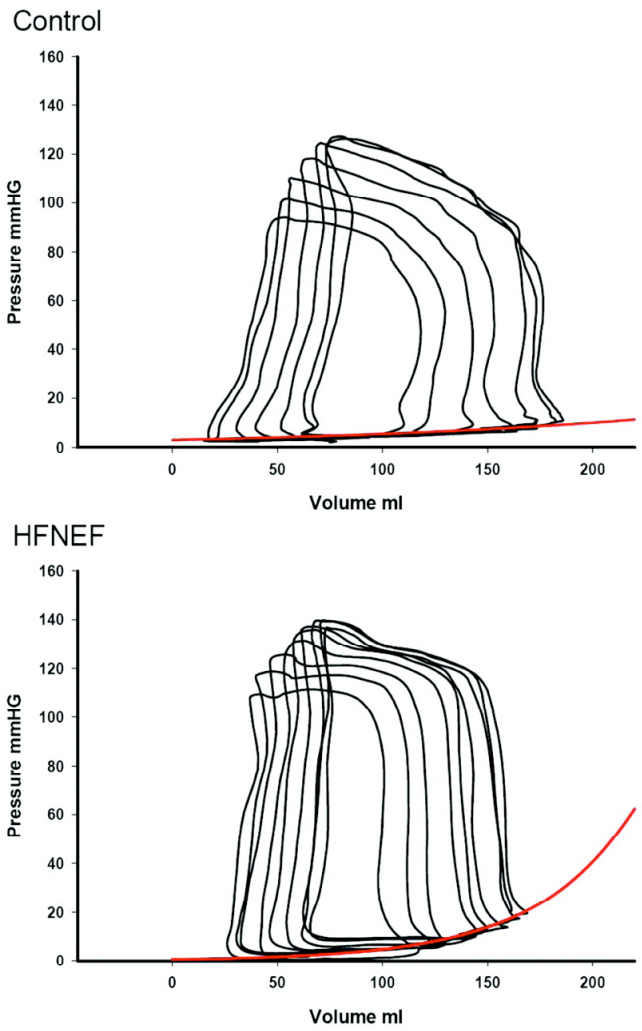


Abbildung 1. Repräsentative Druck-Volumen Kurve während einer Vorlastsenkung bei Sinusrhythmus zur Erhebung der enddiastolischen Druck-Volumen Beziehung bei einem Kontrollpatienten (Control, oben) und bei einem Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen trotz erhaltener Ejektionsfraktion (HFNEF, unten). Die roten Linien zeigen die resultierenden enddiastolischen Druck-Volumen Beziehung an. **Modifiziert nach: Westermann D et al. Circulation 2008; 117:2051-2060.**

3.6.2 Parameter

Die Herzleistung wurde durch Messung von Herzfrequenz (HF), Schlagvolumen (SV), enddiastolischem Volumen (volume enddiastolic, VED), endsystolischem Volumen (volume endsystolic, VES), Cardiac Output (CO) und Schlagarbeit (stroke work, SW) untersucht.

Ejektionsfraktion (EF), endsystolischer Druck (pressure endsystolic, PES) und maximale Rate der Druckveränderung (dP/dtmax) charakterisierten die vom Füllungszustand des Herzens abhängige systolische LV Funktion, der lineare Anstieg der endsystolischen Druck-Volumen

Beziehung, definiert als endsystolische Elastanz (E_{ES}), die vom Füllungszustand des Herzens unabhängige LV Funktion.

Die vom Füllungszustand des Herzens abhängige diastolische LV Funktion wurde durch Messung von enddiastolischem Druck im linken Ventrikel (left ventricular enddiastolic pressure, LVEDP), minimalem linksventrikulärem Druck (LVP_{min}), isovolumetrischer Relaxationszeitkonstanten (Tau), minimaler linksventrikulärer Druckveränderung (dP/dtmin) und maximaler linksventrikulärer Füllungsrate (dVdtmax) untersucht.

Der durchschnittliche Anstieg der enddiastolischen Druck-Volumen Beziehung wurde berechnet, um die funktionelle LV Steifigkeit (LV stiffness, B) festzustellen und die an die LV diastolischen Druck-Volumen Punkte angepasste exponentielle Kurve wurde berechnet, um festzustellen wie schnell sich die LV Steifigkeit bei ansteigendem Druck (LV stiffness constant, β) verändert. Somit wurde die LV diastolische Druck-Volumen Beziehung mit einer exponentiellen Relation, nämlich $LVEDP = a + c \exp(\beta\ LVEDV)$, angepasst um die Steifigkeitskonstante β und die an die Kurve angepassten Konstanten a und c, ein vom Füllungszustand des Herzens unabhängiger Parameter der diastolischen Funktion, zu erhalten.

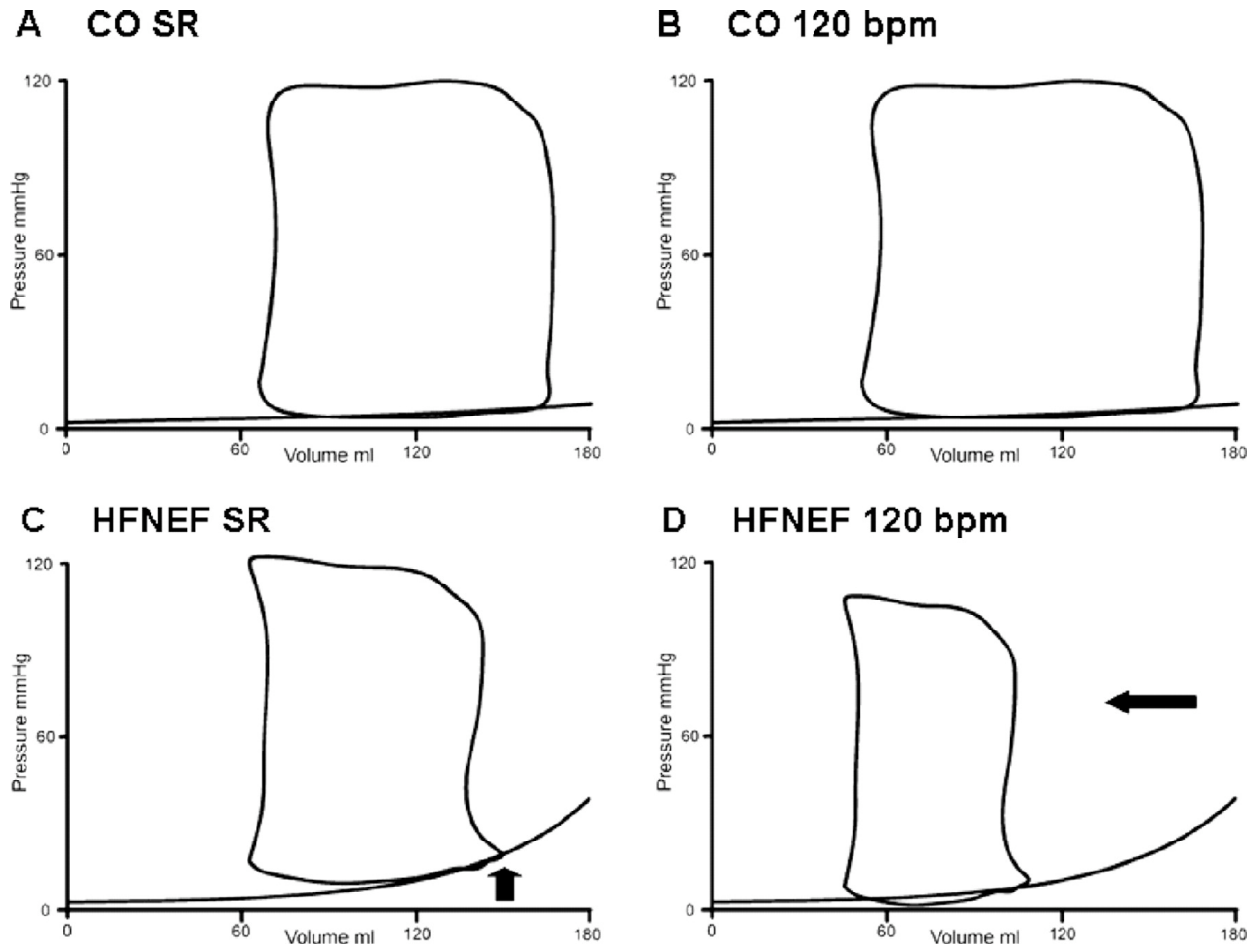


Abbildung 2. A: schematische Darstellung einer Druck-Volumen Kurve eines Kontrollpatienten. B: Druck-Volumen Kurve desselben Patienten bei einer durch atrialer Schrittmacherunterstützung gesteigerten Herzfrequenz (120/min). C: schematische Darstellung einer Druck-Volumen Kurve und β eines Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen trotz erhaltener Ejektionsfraktion. Es zeigt sich ein erhöhtes β und ein erhöhter LVEDP (schwarzer Pfeil). D: Druck-Volumen Kurve desselben Patienten wie in C bei einer durch atrialer Schrittmacherunterstützung gesteigerten Herzfrequenz (120/min). Es zeigt sich ein erniedrigtes Schlagvolumen und ein erniedrigtes enddiastolisches Volumen (schwarzer Pfeil). CO zeigt den Cardiac Output an.

Modifiziert nach: Westermann D et al. Circulation 2008; 117:2051-2060.

3.7 Pilotstudie

In diese Studie wurden nur Patienten mit einer allenfalls geringgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion eingeschlossen. Hieraus folgte, dass eine Korrelation zwischen den beiden, die myokardiale systolische Funktion bzw. Deformation repräsentierenden Parametern – EF und Strain (SI) – nur über ein enges Spektrum an Werten für die EF, nämlich EF echokardiographisch ≥ 50%, möglich sein würde. Um aber eine Korrelation zwischen der EF

und SI über eine breiteres Spektrum an Werten für die EF zu ermöglichen, wurden in eine Pilotstudie, zusätzlich zu den 32 Studienpatienten, auch 6 weitere Patienten eingeschlossen, bei denen die linksventrikuläre Funktion (gemessen sowohl LV angiographisch als auch echokardiographisch) mittel- und zum Teil hochgradig eingeschränkt war (angiographisch ≥ 55%), und somit eine systolische Herzinsuffizienz diagnostiziert werden konnte. Auch diese Patienten erfüllten ansonsten die in Punkt 2.1 geforderten Kriterien. Bei diesen Patienten wurden nun folgende Parameter für Strain bestimmt: SI_{sys}sep und SI_{max}sep.

3.8 Diagnostik der diastolischen Dysfunktion

Gemäß den Richtlinien der European Study Group on Diastolic Heart Failure[11] wurde die Diagnose der diastolischen Dysfunktion bei Nachweis einer gestörten LV Relaxation, LV Füllung, und/oder gestörter LV Compliance in Gegenwart klinischer Zeichen einer Herzinsuffizienz trotz normaler oder allenfalls geringgradig reduzierter systolischer Funktion (echokardiographische LVEF ≥ 50%, Bestimmung mit der Methode nach Simpson[24]) gestellt.

Eine verlangsamte isovolumetrische LV Relaxation wurde nach Erfassung einer Verlängerung der isovolumetrischen Zeit (Tau ≥ 48 ms), die mittels Analyse der Druckkurven aus der Konduktanzkatheteruntersuchung (s. 2.5.3) gewonnen wurde, definiert. Echokardiographisch wurde eine verlängerte isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT ≥ 100 ms) im LV Ausflusstrakt mittels PW Dopplermessung gefordert.

Eine verlangsamte frühdiastolische Füllung des linkes Ventrikels zeigte sich durch Nachweis einer Reduktion des E/A Wellen Spitzengeschwindigkeitsverhältnisses (E/A ≤ 1) und/oder durch eine verlängerte Dezelerationszeit der E-Welle (DT ≥ 220 ms) im PW Dopplersignal. Da die Spezifität und Sensitivität dieser dopplerechokardiographischen Parameter per se niedrig sind, wurde eine diastolische Dysfunktion dopplerechokardiographisch dann angenommen, wenn in einer ersten Auswertung zunächst einer, in einer zweiten Auswertung mindestens zwei der drei oben genannten Parameter pathologisch waren. Alle Daten waren dabei alters- und herzfrequenzadjustiert[47]. Im TDI wurde das Verhältnis der frühen zur späten Myokardgeschwindigkeit (E'/A') sowohl im basalen Septum, als auch in der basalen lateralen Wand im 4-Kammerblick bestimmt.

Als eine verminderte linksventrikuläre diastolische Compliance wurde ein Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP ≥ 12mmHg), gemessen im

Konduktanzkatheter, und/oder bei erhöhtem pulmonalem Verschlussdruck (PCWP ≥ 12mmHg) definiert.

Als weitere, für eine diastolische Dysfunktion beweisende, Parameter der Konduktanzkatheterunteruchung wurden definiert:

1. Anstieg der minimalen Rate der LV Druckveränderung (dP/dtmin > -1100 mmHg/s)
2. Anstieg der exponentiellen Ventrikelsteifigkeit (Stiffness $\beta \geq 0{,}021 ml^{-1}$)
3. Anstieg der linearen Ventrikelsteifigkeit (Stiffness B linear ≥ 0,2mmHg/ml)

3.9 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde die Software SPSS (Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, U.S.A.) verwendet. Kontinuierliche Variablen sind als Median [25%-75%] oder Durchschnitt ± Standardabweichung aufgeführt. Quantitativ normalverteilte Daten wurden mittels ANOVA verglichen. Nicht-normalverteilte Variablen wurde mittels nicht-parametrischem U-Test (Mann-Whitney) analysiert. Bei dem Vergleich von qualitativen Daten wurde der χ^2-Test angewendet. Lineare Regressionen wurden verwendet um Korrelationen zwischen kontinuierlichen Variablen zu bestimmen. Um die Unabhängigkeit von Parametern, die einen Einfluss auf E' und E/E' besitzen, zu beweisen wurde die multivariable lineare Regression durchgeführt. Ein Wert von $p < 0{,}05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Der Untersucher hatte Zugang zu den Daten und übernimmt die Verantwortung für deren Integrität.

4 ERGEBNISBESCHREIBUNG

4.1 Studienpatienten

Es wurden prospektiv 32 Patienten (Altersmedian 47,5 [45 – 51,8]; 17 Frauen, 15 Männer) mit Verdacht auf eine diastolische Funktionsstörung untersucht (s. Anhang, Tabelle 1). Alle Patienten wiesen echokardiographisch (Bestimmung mit der Methode nach Simpson[37]) eine maximal geringgradig eingeschränkte LV Funktion (LVEF > 50%, Median der LVEF = 61% [55% – 68,8%]) auf.

Bei 23 Patienten erbrachte die Konduktanzkatheruntersuchung den Nachweis einer diastolischen Dysfunktion (Nachweis einer diastolischen Dysfunktion s. 2.6); bei 9 Patienten konnte hier eine normale diastolische Funktion nachgewiesen werden. Diese Patienten wurden im Weiteren als Kontrollpatienten eingestuft.

Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der echokardiographisch gemessenen LVEF (60% [51% – 66%] vs. 67% [57,5% – 73,5%], p = 0,120), und der während der Konduktanzkatheteruntersuchung gemessenen, basalen LVEF (63,3% [59,3% – 70,3%] vs. 64,1% [60,8% – 72,6%], p = 0,615). Allerdings bestand bezüglich der angiographisch gemessenen LVEF ein nur knapp nicht signifikanter Unterschied (65% [60% – 69%] vs. 74% [63,5% – 78,5%], p = 0,053). Hierbei zeigte sich bei den Patienten, bei denen die Konduktanzkatheteruntersuchung ein pathologisches Ergebnis hinsichtlich einer diastolischen Dysfunktion ergeben hatte, der Trend zu einer schlechteren linksventrikulären Funktion.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Alter (51 Jahre [43 Jahre – 60 Jahre] vs. 42 Jahre [36 Jahre – 57 Jahre], p = 0,154), Geschlecht (12 Frauen und 11 Männer vs. 5 Frauen und 4 Männer, p = 0,589), LV Masse (204,6g [156,1g – 239,3g] vs. 167,2g [145,4g – 185,4g], p = 0,106), LV Masseindex (100,2g/m^2 [91,7g/m^2 – 122,4g/m^2] vs. 93,4g/m^2 [80,6g/m^2 – 98g/m^2], p = 0,082), linksventrikulärem enddiastolischen Durchmesser (48mm [45mm – 53mm] vs. 47mm [45,5mm – 50mm], p = 0,674) und Inzidenz von arterieller Hypertonie (57% vs. 22%, p = 0,087), Diabetes mellitus (8,7% vs. 0%, p = 0,510), Nikotinabusus (34,8% vs. 11,1%, p = 0,186) und entzündlicher Kardiomyopathie (70% vs. 57%, p = 0,180); auch konnte kein Nachweis eines signifikanten Unterschiedes bei der Einstufung in höhere NYHA-Stadien erbracht werden (NYHA II-III: 91,3% vs. 77,8%, p = 0,311) (s. Anhang, Tabelle 1).

Im Gegensatz hierzu war bei denjenigen Patienten, bei denen die Konduktanzkatheteruntersuchung den Nachweis einer diastolischen Dysfunktion erbracht hatte, ein signifikant größerer Body Mass Index nachweisbar (26,4kg/m^2 [22,1kg/m^2 – 32,1kg/m^2] vs. 22,4kg/m^2 [21,1kg/m^2 – 23,4kg/m^2], p = 0,034) (s. Anhang, Tabelle 1).
Bezüglich des Inflammations- und Virusnachweises ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dennoch war der prozentuale Anteil von positiven Biopsieergebnissen in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener diastolischer Dysfunktion deutlich höher (70% vs. 57%, p = 0,180).

4.2 Diastolische Funktion

4.2.1 Dopplerechokardiographie

In dieser Studie wurde mittels Konduktanzkatheteruntersuchung bei jedem Patienten die diastolische Funktion evaluiert und beurteilt, ob nach den in Abschnitt 2.7 dargestellten Kriterien eine diastolische Dysfunktion vorlag. Somit konnten zwei Gruppen gebildet werden (diastolische Dysfunktion, n = 23; Kontrollpatienten, n = 9). Klinisch unterschieden sich die beiden Gruppen lediglich bezüglich des Body Mass Index' (s. 3.1). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich, Geschlecht, LV Masse, LV Masseindex, linksventrikulärem enddiastolischen Durchmesser und Inzidenz von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und entzündlicher Kardiomyopathie; auch konnte kein Nachweis eines signifikanten Unterschiedes bei der Einstufung in höhere NYHA-Stadien erbracht werden.
Bei der Auswertung der Mitralklappenflussprofile (s. Anhang, Tabelle 5) war zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des frühen Mitralklappeneinstromes, E, nachweisbar (0,82m/s [0,7m/s – 0,96m/s] vs. 0,71m/s [0,62m/s – 0,83m/s], p = 0,131). Hinsichtlich des späten, atrialen Mitralklappeneinstromes, A, wurde bei denjenigen Patienten, bei denen die Konduktanzkatheteruntersuchung den Nachweis einer diastolischen Dysfunktion erbracht hatte, ein signifikant schnellerer Einstrom dargestellt (0,69m/s [0,6m/s – 0,78m/s] vs. 0,53m/s [0,44m/s – 0,65m/s], p = 0,023).
Bei der Beurteilung des E/A Verhältnisses wurden zunächst alle Patienten, bei denen das Mitralklappenflussprofil eine Pseudonormalisierung aufwies, von der Analyse ausgeschlossen. Eine Pseudonormalisierung wurde angenommen, wenn E/A > 1, aber E'/A' < 1 galt, der untersuchte Patient also im dopplerechokardiographischen Mitralklappenflussprofil ein regelrechtes E/A Verhältnis aufwies, doch bei der Untersuchung der Myokardgeschwindigkeiten

am basalen Septum ein umgekehrtes Verhältnis der diastolischen Parameter imponierte. Die Inzidenz eines pseudonormalisierten Mitralklappenflussprofiles betrug n = 4.

Nun konnte zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des E/A Verhältnisses nachgewiesen werden. Dabei war dieser Index in der Gruppe der Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion signifikant größer (0,82 [0,7 – 0,96] vs. 0,71 [0,62 – 0,83], p = 0,044). In der Kontrollgruppe wiesen 8 von 9 Patienten ein E/A Verhältnis > 1 auf; in der Gruppe der Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion ergab die Untersuchung bei 6 von 23 Patienten ein E/A Verhältnis < 1. Somit ergab sich für diese Methode für den Nachweis einer diastolischen Dysfunktion eine hohe Spezifität von 89%, aber eine geringe Sensitivität von 26%.

Die Dezelerationszeit DT, die isovolumetrische Relaxationszeit IVRT und die Steifigkeitskonstante K unterschieden sich bei dem Vergleich beider Gruppen nicht signifikant (s. Anhang, Tabelle 5).

4.2.2 Tissue Doppler Imaging und Füllungsindex E/E'

Mit der Methode Tissue Doppler Imaging (s. 2.3) wurden die Myokardgeschwindigkeiten am basalen Septum und an der basalen lateralen Wand, sowie deren Mittelwert, gemessen. Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen der Gruppe der Patienten mit diastolischer Dysfunktion und der Kontrollgruppe mittels keines diastolischen Parameters der Methode Tissue Doppler Imaging nachgewiesen werden (s. Anhang, Tabelle 6).

Im Gegensatz zum dopplerechokardiographisch gewonnenen konventionellen E/A Verhältnis galt dies sowohl für den frühdiastolischen Parameter E', den spätdiastolischen Parameter A', als auch für den aus diesen beiden Parametern gebildeten Index E'/A'. Auch die Region der Messung (basales Septum, basale laterale Wand) spielte hierbei keine Rolle; der aus den beiden regionalen Messungen gebildete Mittelwert ergab diagnostisch keinen Mehrwert.

Am besten schnitt innerhalb dieser Methodik der Parameter E'_{lat} ab: hierbei konnte für die Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion eine im Trend geringere Myokardgeschwindigkeit nachgewiesen werden (-9,09cm/s [(-6cm/s) – (-11cm/s)] vs. -13,27cm/s [(-8,12cm/s) – (-15,5cm/s)], p = 0,062).

Der linksventrikuläre Füllungsindex E/E' lieferte für die Messung von E' an der lateralen Wand E/E'_{lat} (9 [7,27 – 12,99] vs. 6,81 [4,59 – 8,54], p = 0,011) und den Mittelwert von E' E/E'_{MW} (10,99 [8,13 – 14,85] vs. 7,26 [6,2 – 11,06], p = 0,018) jeweils für die Gruppe der Patienten mit diastolischer Dysfunktion signifikant höhere Werte. Hierbei war der Index E/E'_{lat} dem Index E/E'_{MW} überlegen und stellte in dieser Studie den Parameter mit dem signifikantesten Unterschied hinsichtlich der beiden untersuchten Gruppen dar.

Der Index E/E'_{lat} korrelierte signifikant mit dem während der Konduktanzkatheteruntersuchung gemessenen linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) (r = 0,490, p = 0,004):

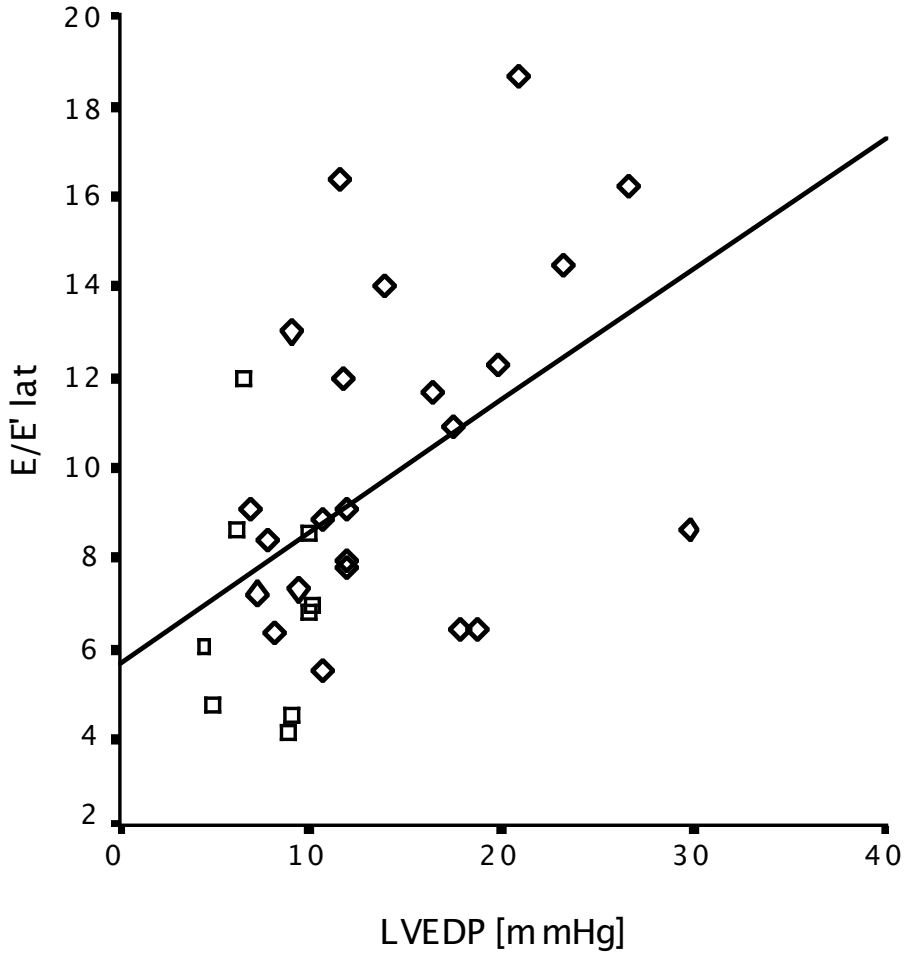


Abbildung 3. Korrelation des echokardiographischen, lateral gemessenen Füllungsindex' (E/E' lat) mit dem mittels Konduktanzkatheteruntersuchung gemessenen, linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP Konduktanz, r = 0,490, p = 0,004).
◇: Patienten mit diastolischer Dysfunktion, □: Kontrollpatienten.

Des Weiteren korrelierte E/E'_{lat} signifikant mit der anhand der Konduktanzkatheteruntersuchung gemessenen linksventrikulären Steifigkeit B linear (r = 0,405, p = 0,026).
Für den Index E/E'_{MW} ergab sich eine weniger enge, aber immer noch signifikante Korrelation mit dem während der Konduktanzkatheteruntersuchung gemessenen LVEDP: r = 0,368, p = 0,038.

Der Index E/E'_{sep} erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (13 [8,56 – 15,22] vs. 9,55 [6,63 – 12,57], p = 0,065), korrelierte aber ebenfalls signifikant mit dem während der Konduktanzkatheteruntersuchung gemessenen LVEDP: r = 0,388, p = 0,028.
Veranschlagt man für den LV Füllungsindex E/E'_{lat} einen Cut-Off Wert von 8,0, so ergab sich für die Diagnose einer diastolischen Dysfunktion mittels dieser Indexbestimmung eine Sensitivität von 65% und eine Spezifität von 67%; 15 von 23 Patienten aus der Gruppe der Patienten mit mittels Konduktanzkatheteruntersuchung gesicherter diastolischer Dysfunktion wiesen hier einen Wert ≥ 8,0, 6 von 9 Patienten aus der Kontrollgruppe einen Wert < 8,0 auf.

4.2.3 Strain Rate

Mittels Strain Rate Bestimmung (s. 2.4.2) wurden für alle Patienten die diastolischen Parameter SRI_{early} und SRI_{late}, sowie deren Index $SRI_{early/late}$ bestimmt. Dies geschah durch regionale Messungen am basalen Septum und an der basalen lateralen Wand. Außerdem wurde der Mittelwert dieser beiden regionalen Messungen gebildet.
Für keinen der beschriebenen Parameter ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion und der Kontrollgruppe (s. Anhang, Tabelle 7).
SRI_{late}lat und SRI_{late}MW waren innerhalb dieser Methode die besten Parameter, um zwischen Patienten mit diastolischer Dysfunktion und der Kontrollgruppe zu unterscheiden: 1,45/s [0,92/s – 2,16/s] vs. 0,85/s [0,62/s – 1,44/s], p = 0,075 bzw. 1,53/s [0,99/s – 1,77/s] vs. 1,13/s [0,8/s – 1,38/s], p = 0,082.
Als weiterer Parameter wurde die Zeit bis zum Beginn der regionalen Relaxation, Time to onset (s. 2.4.2.2) untersucht. Auch hierbei ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied, unabhängig von der jeweils untersuchten Messregion.

4.2.4 Weitere Indizes

In dieser Studie wurde zusätzlich zu den Parametern, die sich aus der Anwendung einer jeweiligen Methodik (Dopplerechokardiographie, Tissue Doppler Imaging, Strain Rate, Strain) ergaben, auch verschiedene Indizes (Quotienten) gebildet, deren Dividenden und Divisoren aus Parametern jeweils unterschiedlicher Methoden stammten (s. 2.5).
Hinsichtlich der Indizes E/SRI_{early}, E'/SRI_{early}, E/SRI_{late} und E/SI_{max} ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit diastolischer Dysfunktion und der Kontrollgruppe. Die jeweilige Messregion (Region Of Interest) eines (E/SRI_{early}, E/SRI_{late} und

E/SI_{max}) bzw. beider (E'/SRI_{early}) Einflussgrößen des Index' beeinträchtigte dieses Ergebnis nicht (s. Anhang, Tabelle 9).

4.3 Systolische Funktion

4.3.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und Strain

In dieser Studie wurde bei allen Patienten die LVEF mittels verschiedener Methoden ermittelt: sowohl LV angiographisch, als auch echokardiographisch mit der Methode nach Simpson, als auch während der Konduktanzkatheruntersuchung. Es ergaben sich jeweils hochsignifikante Korrelationen bei dem Vergleich der Methoden untereinander (s. Anhang, Tabelle 2). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich einzig bei der LV angiographisch gemessenen EF, nicht aber bei der während der Konduktanzuntersuchung und der echokardiographisch gemessenen EF (s.o. und Anhang, Tabelle 1).

Bezogen auf die 32 in diese Studie eingeschlossenen Patienten korrelierte keiner der Parameter für Strain mit der LV angiographisch, echokardiographisch oder während der Konduktanzkatheteruntersuchung gemessenen EF (s. Anhang, Tabelle 3). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Strain Parameter (s. Anhang, Tabelle 8). Da aber alle Patienten eine normale bzw. allenfalls geringgradig eingeschränkte LVEF hatten, war die Spanne der zu korrelierenden Werte für die EF eng (LV angiographisch: 50% - 80%, Konduktanzkatheteruntersuchung: 50% - 91%, echokardiographisch: 46% - 77%).

4.3.1.1 Ergebnisse der Pilotstudie

In der Pilotstudie, im Rahmen derer zusätzlich zu den 32 Studienpatienten auch bei 6 weiteren Patienten mit mittel- und zum Teil hochgradig eingeschränkter LV Funktion SI_{sys}sep und SI_{max}sep bestimmt wurde, korrelierte die LVEF - sowohl LV angiographisch als auch echokardiographisch - signifikant mit SI_{sys}sep und SI_{max}sep. Hierbei ist SI_{max}sep SI_{sys}sep überlegen; die engste Korrelation ergab sich zwischen EF HK bzw. EF ECHO und SI_{max}sep ($r = -0{,}466$, $p = 0{,}003$) (s. Anhang, Tabelle 3):

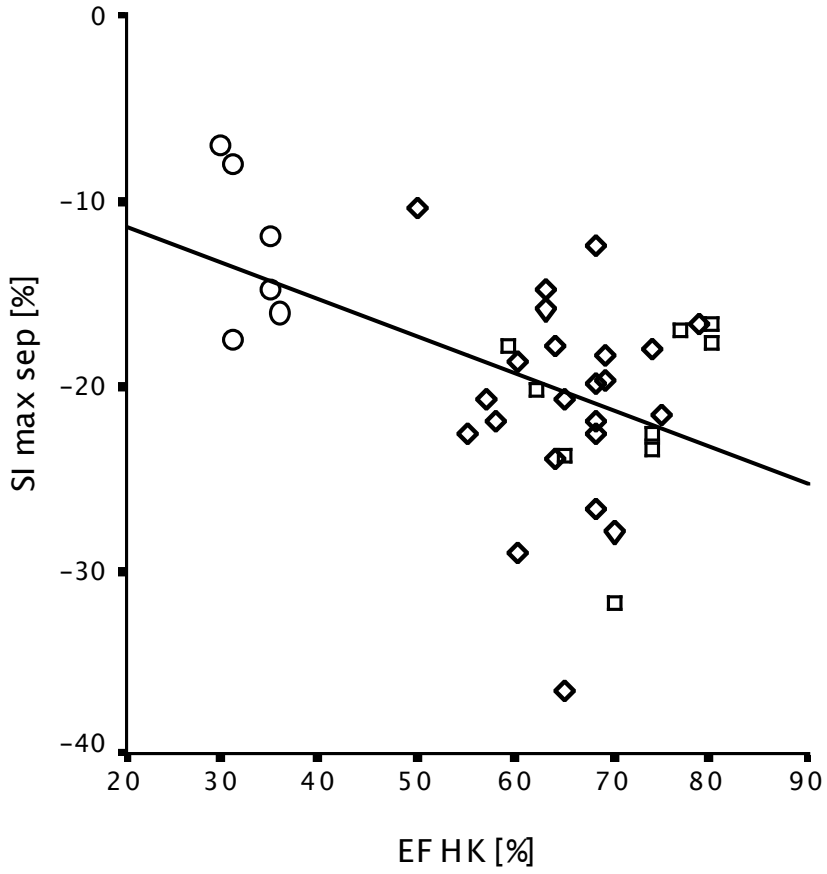


Abbildung 4. Korrelation von maximalem septalem Strain während der Systole (SI max sep) mit der mittels Linksherzkatheter invasiv gemessenen Ejektionsfraktion (EF HK, r = -0,466, p = 0,003).

○: Patienten mit mittel- und hochgradig eingeschränkter LV EF, ◇: Patienten mit diastolischer Dysfunktion, □: Kontrollpatienten.

4.3.2 Herzleistung und Kontraktilität

Bei allen 32 Patienten ergab die Analyse der Druck-Volumen-Kurven eine normale Herzleistung, angezeigt durch die Schlagarbeit (Stroke Work: 10629,5mmHg*ml [7782,5mmHg*ml – 12708,5mmHg*ml]). Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen: 10028mmHg*ml [7674,1mmHg*ml – 12764mmHg*ml] vs. 11988mmHg*ml [8549mmHg*ml – 13506,5mmHg*ml], p = 0,489. Auch bei Herzfrequenz – gemessen zu Beginn der Kunduktanzkatheteruntersuchung - (73,4/min [67,5/min – 81,6/min] vs. 82,3/min [65,3/min – 92/min], p = 0,304), enddiastolischem Volumen (161,6ml [131,3ml – 194ml] vs. 161,6ml [131,3ml – 194ml], p = 0,917), Schlagvolumen (103,3ml [82ml – 124ml] vs. 111,2ml [93,2ml – 120ml], p = 0,572) und Cardiac Output (7200,1ml/min – 6180,2ml/min –

9414ml/min] vs. 8010,9ml/min [6574,3ml/min – 10375,5ml/min], p = 0,216) waren keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen nachweisbar (s. Anhang, Tabelle 4).
Unterschiedlich zur Herzleistung verhielt es sich bei der Kontraktilität, beschrieben durch dP/dtmax: zwar zeigte sich insgesamt bei allen Patienten, als Kollektiv betrachtet, eine normale Kontraktilität (1438,1mmHg/s [1337,7mmHg/s – 1583mmHg/s]); es bestand dennoch zwischen beiden Gruppen ein statistisch nachweisbarer signifikanter Unterschied (1427,2mmHg/s [1275,3mmHg/s – 1551,4mmHg/s] vs. 1549,2mmHg/s [1410,3mmHg/s – 1863,5mmHg/s], p = 0,034) (s. Anhang, Tabelle 4); diejenigen Patienten, bei denen die Konduktanzkatheteruntersuchung den Nachweis einer diastolischen Dysfunktion erbrachte, wiesen eine gegenüber den Kontrollpatienten signifikant geringere Kontraktilität auf.

4.3.3 Strain Rate und dP/dtmax

Bei dem Vergleich des nicht-ivasiv gemessenen systolischen Strain Rate Parameters SRI_{max}sep und des invasiv, während der Konduktanzkatheruntersuchung gemessenen Parameters dP/dtmax zeigte sich eine signifikante Korrelation (r = -0,449, p = 0,010):

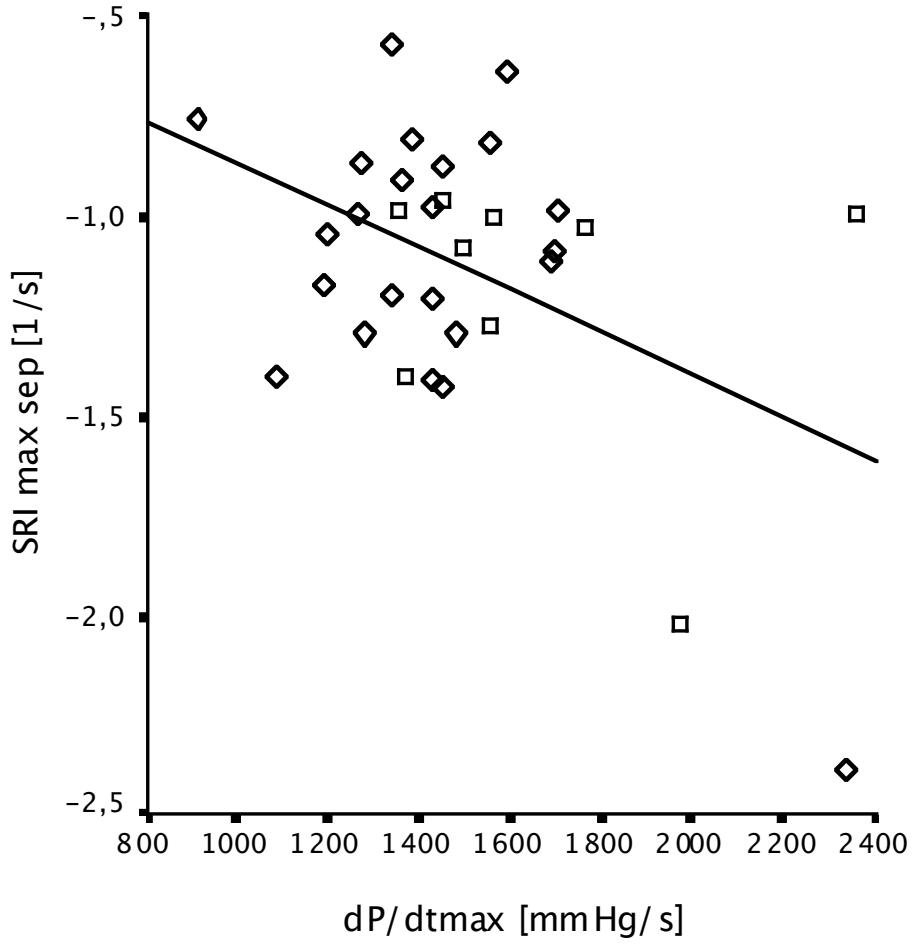


Abbildung 5. Korrelation von maximaler septaler Strain Rate während der Systole (SRI max sep) mit der mittels Komduktanzkatheteruntersuchung gemessenen maximalen zeitlichen Druckänderung (dP/dtmax, r = -0,449, p = 0,010).
○: Patienten mit mittel- und hochgradig eingeschränkter LV EF, ◇: Patienten mit diastolischer Dysfunktion, □: Kontrollpatienten.

Zwischen der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener diastolischer Dysfunktion und der Kontrollgruppe ergab sich hinsichtlich des systolischen Strain Rate Parameters SRI_{max}sep kein signifikanter Unterschied ((-1,05s^{-1}) [(-0,87s^{-1}) – (-1,3s^{-1})] vs. (-1,03s^{-1}) [(-1s^{-1}) – (-1,34s^{-1})], p = 0,476) (s. Anhang, Tabelle 7).

5 DISKUSSION

5.1 Diastolische Funktion

Den Goldstandard für die Untersuchung der linksventrikulären (LV) diastolischen Funktion stellt die Messung von enddiastolischen Druck-Volumen-Verhältnissen mittels eines Konduktanzkathetersystems dar. Dieses System erlaubt sowohl die direkte Messung von aktiven Relaxationsstörungen als auch von passiver LV Compliance und Steifigkeit. Im klinischen Alltag ist die verfügbarere, kostengünstigere und nicht invasive Echokardiographie die Schlüsselmethode zur Beurteilung der diastolischen Funktion, jedoch sind Spezifität und Sensitivität konventioneller echokardiographischer Techniken in diesem Zusammenhang limitiert. Diese Arbeit vergleicht als erste neben verschiedenen etablierten konventionellen und Tissue Doppler Imaging (TDI) echokardiographische Indizes[48], auch neuere Parameter der Strain Rate und Strain Methode mit der mittels Konduktanzkatheteruntersuchung gemessenen LV Steifigkeit und Relaxation und kann so ihre Wertigkeit im Hinblick auf die Diagnostik der diastolischen Dysfunktion beurteilen.

Es zeigt sich, dass in der vorliegenden Studienpopulation die konventionelle Echokardiographie nur bedingt zur Diagnosefindung beitragen kann (s. 4.1.1). Die Parameter dieser Untersuchung korrelieren nicht suffizient mit diastolischen Relaxationsstörungen oder dem Grad der LV Steifigkeit. Gleiches gilt für die Parameter der untersuchten Methoden TDI (s. 4.1.2), Strain Rate und Strain (s. 4.1.3).

Der LV Füllungsindex E/E' spielt jedoch eine herausragende Rolle speziell bei der Feststellung der LV Steifigkeit und der Diagnostik bei diastolischer Dysfunktion (s. 4.1.4).

Eine gestörte LV Steifigkeit wird als ein Hauptmechanismus bei der Pathophysiologie der diastolischen Dysfunktion angesehen. Dagegen zeigt sich bei nur 80% der Patienten mit diastolischer Dysfunktion auch eine eingeschränkte LV Relaxation[1]. So zeichnen sich auch in dieser Studie die Patienten mit diastolischer Dysfunktion, alle unter Ruhebedingungen hämodynamisch stabil, trotz nur gering erhöhtem LVEDP, durch eine 2- bis 3fache Erhöhung der die LV Steifigkeit charakterisierenden Werte b und β und/oder gestörter LV Relaxation aus (s. Anhang, Tabelle 10). LV Kontraktilität und EF sind hierbei bei den Patienten noch normal (s. Anhang, Tabelle 4).

Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und entzündliche Kardiomyopathie sind Begleiterkrankungen, die bekanntermaßen als begünstigende Faktoren bei der Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion wirken können[2,3]. In dieser Studienpopulation ergeben sich für diese

Erkrankungen innerhalb der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener diastolischer Dysfunktion höhere Prävalenzen, die allerdings als statistisch nicht signifikant zu betrachten sind. Gleiches gilt für die Ergebnisse bei der Messung der LV und LA Dimensionen (s. Anhang, Tabelle 1)[49]. Verglichen mit anderen Arbeiten über Patienten mit Herzinsuffizienz bei erhaltener LVEF sind die Patienten dieser Studie relativ jung (Altersmedian 51 Jahre). Die daraus resultierende kürzere Erkrankungsdauer erklärt wahrscheinlich die zwar gegenüber der Kontrollgruppe erhöhten, dennoch aber innerhalb des Normbereiches liegenden Messwerte für die LV bzw. LA Dimensionen. Der in der Gruppe der Patienten mit diastolischer Dysfunktion höhere LV Masseindex (LVMI, Verhältnis von LV Masse zu LV Volumen) impliziert, dass hier bereits, als Reaktion auf die pathologische LV Steifigkeit und/oder Relaxation, strukturelle LV Anpassungsvorgänge (Remodeling) stattfinden. Dies bestätigt die Ergebnisse von Paulus et al. bei der Untersuchung der myokardialen Struktur und Funktion bei diastolischer Herzinsuffizienz[50].

Zwischen den Gruppen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des BMI. Hierbei zeigen sich bei den Patienten mit diastolischer Dysfunktion höhere Werte (Median 26,4kg/m^2). Somit ist in der vorliegenden, relativ kleinen Studienpopulation das Übergewicht als einzig statistisch signifikanter Risikofaktor für das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion anzusehen.

Weitere, allgemein anerkannte Risikofaktoren für das Vorliegen bzw. die Entstehung einer diastolischen Funktionsstörung sind arterielle Hypertonie[2,3,4], Diabetes mellitus[8] und entzündliche Kardiomyopathien[9]. Für alle diese Erkrankung zeigen sich in dieser Studie zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden untersuchten Gruppen. Dennoch sind ihre Prävalenzen in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener diastolischer Dysfunktion höher. Dies deutet zumindest auf die Verifizierung dieser Risikofaktoren für die vorliegende Population hin.

Als wichtige Limitation dieser Arbeit muss die insgesamt geringe Anzahl an Studienpatienten angeführt werden (n = 32). Es sei in diesem Zusammenhang auf den zeitaufwändigen, kostenintensiven und nicht zuletzt invasiven Charakter der Konduktanzkatheteruntersuchung, der Goldastandardmethode bei der Beurteilung der diastolischen Funktion, und die sich daraus ergebenden, strengen Indikationsstellungen verwiesen.

5.1.1 Dopplerechokardiographie

Dass die Dopplerechokardiographie alleine nicht ausreicht, um den Verdacht auf eine diastolische Dysfunktion, auch im Rahmen einer Kardiomyopathie, zu bestätigen, ist allgemein

akzeptiert. Die Messung von E/A Verhältnis, IVRT und DT einerseits, aber auch der Pulmonalvenendoppler[51] andererseits lässt eine direkte Erfassung von LV Relaxation, LV Steifigkeit oder LV Füllungsdrücken nicht zu[52,53]. So charakterisiert der Pulsed Waved (PW) Doppler etwa einzig das Flussprofil über der Mitralklappe. Dennoch kann das Muster des Einstromprofils Hinweise auf das Vorliegen einer gestörten LV Relaxation geben und bei Patienten mit verminderter LVEF Rückschlüsse auf die LV Füllungsdrücke erlauben[54].

Verschiedene Autoren konnten bereits zeigen, dass die Dopplerechokardiographie zwar bei Patienten mit eingeschränkter EF akkurat ist um LV Füllungsdrücke zu erfassen, nicht jedoch bei Patienten mit erhaltener, normaler EF[51,55].

Auch diese Studie belegt, wie bereits andere vor ihr[56], die nur schwache Korrelation zwischen der isvolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) und Tau. Hinzu kommt, dass die Interpretation des E/A Verhältnisses oder der Dezelerationszeit (DT) bei der Diagnostik von Patienten mit milder diastolischer Dysfunktion, wie in der vorliegenden Studie, kompliziert erscheint: So verweist eine kurze DT bei Patienten mit systolischer[57] bzw. pseudonormaler und restriktiver diastolischer Herzinsuffizienz[52] auf erhöhte linksatriale Drücke.

Im Gegensatz hierzu sind bei Patienten mit einer milden diastolischen Dysfunktion verlängerte Dezelerationszeiten, bzw. reduzierte Steifigkeitskonstanten (K), messbar (s. Anhang, Tabelle 5). Die Tatsache, dass weder E/A Verhältnis, noch DT mit β, einem bekanntermaßen von Füllungsdrücken relativ unabhängigem Parameter, korrelieren, untermauert die Limitation bei der alleinigen Interpretation dieser dopplerechokardiographischen Parameter bezüglich der Untersuchung der diastolischen Funktion. Gleiches gilt für die Parameter E bzw. A, betrachtet man sie getrennt von einander und nicht im Verhältnis zu einander (E/A), obwohl die mittels PW Doppler gemessene atriale Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe innerhalb der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener diastolischer Dysfunktion signifikant größer als bei der Kontrollgruppe ist, und somit neben dem E/A Verhältnis den einzigen dopplerechokardiographischen Parameter darstellt, der einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen aufweist.

Hätte man in dieser Studie die Dopplerechokardiographie als einzige Methode für die Diagnostik einer diastolischen Dysfunktion zugrunde gelegt, so hätte man 43% (min. zwei der Parameter IVRT, DT, E/A pathologisch) bzw. 61% (min. einer der Parameter IVRT, DT, E/A pathologisch) korrekt identifiziert. Insofern haben dopplerechokardiographische Messungen über der Mitralklappe bei der Detektion von milder diastolischer Dysfunktion einen begrenzten

diagnostischen Stellenwert, auch wenn sie in Fällen ausgeprägterer diastolischer Dysfunktion hilfreicher sein mögen.

Bezugnehmend auf die in Kapitel 2 unter 1. formulierte Fragestellung nach dem diagnostischen Stellenwert der Methoden Dopplerechokardiographie und TDI im Zusammenhang mit der Erkennung einer diastolischen Funktionsstörung wird hier zusammenfassend festgestellt, dass Rückschlüsse auf Füllungsdrücke, LV Relaxation und Steifigkeit auf der alleinigen Basis doppplerechokardiographischer Messungen über der Mitralklappe und deren Analyse die Diagnose eines frühen Stadiums von diastolischer Dysfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz und normaler LVEF aufgrund der genannten Limitationen nicht suffizient ermöglichen dürfte.

5.1.2 Tissue Doppler Imaging und Füllungsindex E/E'

Tissue Doppler Imaging (TDI) hat sich bei der Erfassung einer eingeschränkten diastolischen Funktion der konventionellen Echokardiographie als überlegen erwiesen[56,58]. Die Methodik birgt den Vorteil, weniger abhängig von LV Füllungszuständen[59,60,61] und vor allem bei Patienten mit normaler LVEF akkurater als die Einstromgeschwindigkeiten über der Mitralklappe zu sein[62].

In den meisten Fällen korrelieren in dieser Studie die an der Basis der lateralen Herzwand gemessenen Myokardgeschwindigkeiten besser mit den invasiv gemessenen LV Relaxations- und Steifigkeitsparametern als die Messungen am basalen Septum. Aus diesem Grund bezieht sich die Diskussion in ihrem weiteren Verlauf auf eben diese lateralen Myokardgeschwindigkeiten.

Der TDI Parameter E'_{lat} korreliert hier enger als sämtliche Parameter der konventionellen Echokardiographie mit der bei Konduktanzkatheteruntersuchung gemessenen LV Steifigkeit (β: $r = 0{,}326$, $p = 0{,}079$; B linear: $r = 0{,}345$, $p = 0{,}062$). Die beste Korrelation mit der LV Steifigkeit erbringt der dimensionslose Füllungsindex E/E'_{lat} (β: $r = 0{,}426$, $p = 0{,}019$; B linear: $r = 0{,}405$, $p = 0{,}026$). Dieser wurde kürzlich als ein den linksatrialen Druck und die linksventrikuläre Füllung widerspiegelnder echokardiographischer Parameter eingeführt[63,64]. In dieser Studie haben die Patienten mit Herzinsuffizienz bei normaler LVEF und einem Füllungsindex $E/E'_{lat} \geq 8$ eine signifikant erhöhte LV Steifigkeit. Auch können Patienten mit diastolischer Dysfunktion mittels Füllungsindex E/E'_{lat} (Cut-Off Wert ≥ 8) besser als mittels E'/A'_{lat} Messung (pathologisch wenn $A_{lat}' > E_{lat}'$, also $E'/A'_{lat} < 1$) erkannt werden. Zusätzlich führt letztgenannte Methode zu deutlich mehr falsch-negativen Ergebnissen.

Um zwischen der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener diastolischer Dysfunktion und der Kontrollgruppe zu unterscheiden eignet sich in der vorliegenden Population (Patienten mit

milder diastolischer Dysfunktion) zwar der TDI Parameter E'_{lat} besser als das konventionelle E ($p = 0{,}062$ vs. $p = 0{,}131$); jedoch ist hierbei der konventionelle Parameter A dem TDI Parameter A'_{lat} bzw. der konventionelle Index E/A dem TDI Index E'/A'_{lat} überlegen ($p = 0{,}023$ vs. $p = 0{,}753$ bzw. $p = 0{,}044$ vs. $p = 0{,}160$).

Es gilt zu bedenken, dass es sich bei den Messungen der TDI Parameter und Indizes immer um die Erfassung einer regionalen Myokardgeschwindigkeit handelt, wohingegen die Ergebnisse der Analyse von Druck-Volumen Beziehungen aus der Konduktanzkatheteruntersuchung eine direkte Aussage über die globale diastolische Funktion treffen. Es können also bereits geringe regionale Wandbewegungsstörungen Einfluss auf das Ergebnis der jeweiligen TDI Messung und damit auch auf den Rückschluss bezüglich der globalen diastolischen Funktion nehmen[65]; insofern handelt es sich bei TDI zwar um die Erfassung quantitativer Parameter, die qualitative Beurteilung mittels konventioneller Echokardiographie geht ihr in dieser Studie jedoch ergänzend voraus, um die erwähnte Limitation der Untersuchung zu minimieren.

Rivas-Gotz et al.[62] stellen zwar fest, dass aus der Bildung eines Mittelwerts aus Tissue Doppler Messungen an verschiedenen Stellen des linken Ventrikels eine bessere Vorhersagemöglichkeit der LV Füllungsdrücke resultiert; die Ergebnisse dieser Studie können dies in Bezug auf die vorliegende Studienpopulation allerdings nicht bestätigen.

Diwan et al.[66] verweisen darauf, dass bei TDI Registrierung am Mitralring sowohl Mitralklappenvitien als auch Ringverkalkung die Genauigkeit der Messung negativ beeinflussen können. Aus diesem Grund werden in dieser Arbeit anstelle der Mitralring- die Myokardgeschwindigkeiten im basalen Septum bzw. in der basalen lateralen Wand gemessen.

Aus klinischer Sicht lautet die Schlüsselfrage, ob die angewandte echokardiographische Methode TDI eine verlässliche Erfassung der korrekten Diagnose diastolische Funktionsstörung zulässt. In dieser Studie wird die Diagnose mittels TDI allein, also durch Bestimmung von E'/A', in 43% (10 von 23) der Fälle korrekt gestellt. Dies entspricht dem Wert der Dopplerechokardiographie (s. 4.1.1), wenn man hier zur Diagnosefindung zwei pathologische Parameter aus IVRT, DT und E/A Verhältnismessung fordert. Durch die Kombination von Dopplerechokardiographie und E'/A' wird diese Sensitivität auf 61% (14 von 23) bzw. 70% (16 von 23), wenn lediglich ein pathologischer Wert aus der Dopplerechokardiographie (IVRT, DT, E/A Verhältnismessung) gefordert wird, gesteigert. Somit empfiehlt es sich sicherlich, TDI komplementär zur konventionellen Echokardiographie bei der Untersuchung der diastolischen Funktion einzusetzen. Eine zufrieden stellend verlässliche Diagnosefindung mittels alleiniger Anwendung von TDI ist in dieser Studienpopulation nicht möglich.

Der echokardiographische Füllungsindex E/E' $_{lat}$ erbringt in dieser Studie für die Identifikation der Patienten mit diastolischer Dysfunktion eine Sensitivität von 65%; er hat damit einen deutlich höheren diagnostischen Stellenwert als die Parameter der konventionellen Echokardiographie und TDI. 2 Patienten mit diastolischer Dysfunktion werden durch ihn zusätzlich erkannt. Die Detektionsrate kann somit auf 78% (18 von 23) gesteigert werden, wird neben konventioneller Echokardiographie und TDI auch die Bestimmung des echokardiographischen Füllungsindex' durchgeführt.

Die hochsignifikante Korrelation von echokardiographischem Füllungsindex und linksventrikulärem enddiastolischen Druck (LVEDP, r = 0,490, p = 0,004, s. 3.2.2, Abbildung 1) lässt die Schlussfolgerung zu, dass sich der Index in diesem Kollektiv von Patienten mit vorwiegend milder diastolischer Dysfunktion bei Kardiomyopathie hervorragend dazu eignet LV Füllungsdrücke vorherzusehen.

Einige Studien[67,68,69] berichten von reduzierten regionale Myokardgeschwindigkeiten in der Systole bei Patienten mit Herzinsuffizienz und normaler LVEF und eingeschränkter systolischer Reserve[70]. Hieraus schließen die Autoren, dass bei diesen Patienten auch die systolische Funktion eingeschränkt sei. Die vorliegende Studie kann diese Ergebnisse nur partiell bestätigen. In der vorliegenden Patientenpopulation sind die systolischen Myokardgeschwindigkeiten gegenüber denen in der Kontrollgruppe allenfalls gering vermindert, nicht aber statistisch signifikant (s. Anhang, Tabelle 6). Nicht zuletzt durch die Ergebnisse der invasiven Konduktanzkatheteruntersuchung (s. Anhang, Tabelle 4, Tabelle 10) lässt sich zeigen, dass die globale systolische Funktion, über die die Herzleistung beschreibenden Parameter definiert, der Patienten mit Herzinsuffizienz und normaler LVEF unter Ruhebedingungen nicht eingeschränkt ist. Dieses Resultat deckt sich mit denen anderer Arbeiten[71,72]. Dennoch zeigt sich bei den Patienten mit nachgewiesener diastolischer Dysfunktion einer gegenüber der Kontrollgruppe verminderte Kontraktilität (s. Anhang, Tabelle 4).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei Patienten, die sich unter Ruhebedingungen stabil aber mit reduzierter Belastbarkeit präsentieren und bei denen mittels Konduktanzkatheteruntersuchung eine diastolische Dysfunktion nachgewiesen wird, einzelne Parameter der konventionellen Dopplerechokardiographie zur Diagnosefindung unzureichend sind. Auch sind sie den Parametern der Methode TDI nicht überlegen. Obwohl sich die diagnostische Präzision durch die Kombination verschiedener Parameter beider Techniken verbessert, wird basierend auf den Ergebnissen dieser Studie an dieser Stelle ihre Verwendung als alleinige Methode zur Beurteilung der diastolischen Funktion nicht empfohlen, was dem

aktuellen Konsensus der Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology[73] entspricht.

Bezüglich der in Kapitel 2 unter 1. formulierten Fragestellung nach dem diagnostischen Stellenwert von Dopplerechokardiographie bzw. TDI im Zusammenhang mit der Erkennung einer diastolischen Funktionsstörung lässt sich hier folgendes feststellen: verglichen mit der Dopplerechokardiographie zeigt sich bei den TDI Parametern eine bessere Korrelation mit den diastolischen Parametern der Konduktanzkatheteruntersuchung. Auch ist TDI in diesem Zusammenhang eine verlässlichere Methode zur Identifikation früher Veränderungen der LV Relaxation und/oder Steifigkeit.

Trotz der mit der Bestimmung von E'/A' vergleichbaren Sensitivität bei der Detektion einer diastolischen Dysfunktion empfiehlt es sich, nicht zuletzt durch die höhere Spezifität, gerade die Bestimmung des echokardiographischen Füllungsindex' E/E'_{lat} sowohl klinisch als diagnostisches Hilfsmittel als auch wissenschaftlich bei der Untersuchung der diastolischen Funktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz und normaler LVEF, etwa im Rahmen einer Kardiomyopathie, einzusetzen.

5.1.3 Strain Rate

Diese Arbeit untersucht als erste, inwiefern diastolische Parameter der neueren Technik Strain Rate mit denen aus der invasiven Konduktanzkatheteruntersuchung korrelieren und inwiefern diese Technik eine Hilfe bei der Untersuchung der diastolischen Funktion eines Patienten mit Herzinsuffizienz und normaler LVEF bei Kardiomyopathie darstellen kann. Die Vermutung liegt nahe, dass sich bei erhöhter LV Steifigkeit und verminderter LV Relaxationsfähigkeit, wie sie bei einem Patienten mit diastolischer Dysfunktion vorkommen, die Geschwindigkeit mit der sich der linke Ventrikel in der Diastole deformiert, verlangsamt. Dies würde sich in einem reduzierten Wert der früh- und/oder einem erhöhten Wert der spätdiastolischen Strain Rate bzw. in einer Verminderung oder Umkehrung ihres Verhältnisses, ähnlich der Dopplerechokardiographie oder TDI, widerspiegeln.

Bemerkenswerterweise ergeben sich für die vorliegende Studienpopulation zwischen sämtlichen diastolischen Strain Rate Parametern und den invasiv gemessenen LV Steifigkeitsindizes keine signifikanten Korrelationen. Diese Beobachtung gilt unabhängig davon, ob die Strain Rate septal oder lateral gemessen wurde. Auch der aus beiden Messwerten gebildete Mittelwert korreliert nicht mit den LV Steifigkeitsindizes aus der Konduktanzkatheteruntersuchung.

Im Gegensatz hierzu zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen der septalen frühdiastolischen Strain Rate und der invasiv gemessenen isovolumetrischen

Relaxationszeitkonstanten (r = -0,409, p = 0,020). Gleiches gilt für den aus septaler und lateraler Strain Rate Messung gebildeten Mittelwert (r = -0,420, p = 0,017). Die von Goto et al.[32] formulierte Vermutung, die frühdiastolische Strain Rate könne bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie ein sensibler Parameter für die diastolische Funktion darstellen, bestätigt sich in dieser Studie für Patienten mit größtenteils entzündlicher Kardiomyopathie (s. Anhang, Tabelle 1) und milder diastolischer Dysfunktion (s. Anhang, Tabelle 10) insofern, als dass hier ein verminderter frühdiastolischer Strain Rate Wert eine beeinträchtigte linksventrikuläre Relaxation widerspiegelt.

Ähnlich wie bei es bei der frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit E' der Fall ist, hängt auch das Ausmaß der frühdiastolischen Strain Rate SRI_{early} von der letztendlichen Balance zwischen LV Relaxation und linksatrialem Druck ab[60,61].

Wieder lautet jedoch die klinische Schlüsselfrage, ob die neue Technik Strain Rate eine zuverlässige Erfassung der korrekten Diagnose diastolische Funktionsstörung zulässt. Wertet man das Vorhandensein eines ungekehrten Verhältnisses von früh- zu spätdiastolischer Strain Rate als diagnostisches Kriterium für das Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion, so wird in dieser Studie die Diagnose mittels Strain Rate Messung allein in 57% (13 von 23) der Fälle korrekt gestellt. Es handelt sich also um eine relativ niedrige Sensitivität, die auf der einen Seite größer ist als die der alleinigen Anwendung von konventioneller Echokardiographie und TDI, auf der anderen Seite aber auch deutlich geringer als die der alleinigen Anwendung des echokardiographischen Füllungsindex' E/E'_{lat}. Interessanterweise wird durch die Strain Rate Messung ein Patient mit durch Konduktanzkatheteruntersuchung nachgewiesener diastolischer Dysfunktion erkannt, bei dem sowohl konventionelle Echokardiographie, als auch TDI und Füllungsindex nicht in diesem Sinne pathologisch verändert waren. Wendet man in dieser Studie die Strain Rate Messung als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel an, werden bereits 83% (19 von 23) der Patienten korrekt erfasst. Die Spezifität der Methode ist mit 78% relativ hoch: bei 7 von 9 Patienten der Kontrollgruppe zeigt sich ein regelrechtes Verhältnis von früh- zu spätdiastolischer Strain Rate.

Limitationen bei der Anwendung dieser Methodik ergeben sich wie auch beim TDI aus ihrem regionalen Aspekt. Es sei darauf verwiesen, dass mit der Strain Rate Messung die regionalen (septale bzw. laterale) Geschwindigkeiten der Myokarddeformation registriert werden, welche dann wiederum eine Aussage über das globale Geschehen der diastolischen Funktion treffen sollen. Wieder können also regionale Wandbewegungsstörungen die Ergebnisse der Messung beeinflussen; eine vorausgehende qualitative Beurteilung der linksventrikulären Funktion ist obligat, wobei dennoch regionale Dysfunktionen nie vollständig ausgeschlossen werden können.

Zusätzliche Schwierigkeiten können sich bei der Auswertung der aufgezeichneten Strain Rate Kurven ergeben (s. Anhang, Bild 5). Ihre Interpretation und die Festlegung der früh- bzw. spätdiastolischen Maxima ist durch das gegenüber den TDI Kurven (s. Anhang, Bild 3) unruhigere Profil und dem vom Einstrahlwinkel des Dopplers abhängigen Ergebnis deutlich anspruchsvoller, eine Bobachtung die von diversen Autoren[74,75] bereits bei der Untersuchung der systolischen Funktion mittels Strain Rate gemacht wurde. Somit ist die Messung von Strain Rate Amplituden eine schwierig zu reproduzierende Methode. Abraham et al.[44] schlagen deshalb vor, anstelle einer Amplitude die Zeit bis zur Phasenumkehr der Strain Rate zu messen um die LV Relaxation zu beurteilen.

Die vorliegende Arbeit kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass der von Abraham et al. vorgeschlagene Parameter Time to onset weniger gut als etwa die frühdiastolische Strain Rate mit der isovolumetrischen Relaxationszeitkonstanten korreliert und auch bei der Unterscheidung zwischen Kontrollgruppe und Gruppe der Patienten mit diastolischer Dysfunktion keine diagnostische Hilfe darstellt (s. Anhang, Tabelle 7).

Auch Wang et al.[65] zeigen in ihrer teils tierexperimentellen Untersuchung die enge Beziehung von frühdiastolischer Strain Rate und isovolumetrischer Relaxationszeitkonstante, welche hier allerdings indirekt rechnerisch u.a. aus der echokardiographisch gemessenen isovolumetrischen Relaxationszeit und nicht direkt mittels Konduktanzkathermethode bestimmt wird. Hier korrelieren die beiden Parameter hochsignifikant miteinander. Die Autoren versuchen, im Gegensatz zum Vorgehen in dieser Arbeit, die o.g. Limitation bei der Strain Rate Methode zu umgehen, indem sie zum einen echokardiographisch die Geschwindigkeit der Myokarddeformation während der isovolumetrischen Relaxationszeit messen und nicht während der frühen LV Füllung. Zum anderen verwenden sie zur Strain Rate Bestimmung die Methode 2D Strain und bezeichnen die Parameter als global, weil bei dieser Methode mittels Speckle Tracking[76] alle Myokardsegmente in die Messung mit einbezogen werden.

Die Problematik dieser Vorgehensweise zur Abschätzung von LV Relaxationsstörungen dürfte aber sein, dass zum einen echokardiographisch sowohl 4-, als auch 2- und 3-Kammerblick - in optimaler Schallqualität - vorliegen müssen. Der zeitliche Aufwand zur Generierung einer Strain Rate Kurve ist demnach ungleich größer als bei der in dieser Arbeit angewandten Technik. Zum anderen erfordert das erwähnte Speckle Tracking die Visualisierung sämtlicher Myokardsegmente, und nicht nur einzelner Herzwände, innerhalb eines auszuwertenden Bildes. Die Bildrate verringert sich in der Folge auf 80 bis 100 Bilder pro Sekunde, wohingegen die auf der Dopplerechokardiographie basierende Methode Bildraten um ca. 300 pro Sekunde liefert. Somit ergeben sich ggf. zu geringe Werte bei der Strain Rate Messung mittels Speckle Tracking.

Eine alleinige Anwendung der neuen Methode Strain Rate zur Untersuchung der diastolischen Funktion bzw. Erfassung von Patienten mit milder diastolischer Dysfunktion wird aufgrund der Ergebnisse dieser Studie nicht empfohlen.

Somit lässt sich die in 2 unter 3. formulierte Frage hinsichtlich der Beurteilung der Methode Strain Rate bei der Erkennung einer diastolischen Funktionsstörung in der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse eindeutig verneinen: die Methode Strain Rate ist bei der Diagnostik der diastolischen Funktionsstörung der Dopplerechokardiographie und dem TDI nicht überlegen.

Dennoch erscheint die Methode als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel, also in Kombination mit konventioneller Echokardiographie, TDI und vor allem Füllungsindexbestimmung sinnvoll, allzumal aufgrund der sich hier ergebenden relativ hohen Spezifität der Diagnoseausschluss vereinfacht werden kann. Auch scheint ein verminderter frühdiastolischer Strain Rate Wert Hinweise auf eine beeinträchtigte LV Relaxation zu geben (s.o.).

Wie bereits dargestellt, erhöht die zusätzliche Anwendung von Strain Rate die Sensitivität der Echokardiographie bei der Erkennung einer diastolischen Funktionsstörung in dieser Studie von 78% auf 83%, also um 5%; dies beantwortet die in Kapitel 2 unter 3. formulierte Frage nach der Sensitivitätssteigerung einer echokardiographischen Untersuchung bezüglich der Diagnose einer diastolischen Funktionsstörung durch den zur konventionellen Echokardiographie und TDI additiven Einsatz der Methode Strain Rate.

Bezüglich der in Kapitel 2 unter 2. formulierten Fragestellung nach dem Stellenwert der Methode Strain Rate bei der Evaluation der diastolischen Funktion wird an dieser Stelle schlussfolgernd dafür plädiert, diastolische Strain Rate Messungen, insbesondere die Erfassung der frühdiastolischen Strain Rate, sowohl klinisch als diagnostisches Hilfsmittel als auch wissenschaftlich bei der Untersuchung der diastolischen Funktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz und normaler LVEF, etwa im Rahmen einer Kardiomyopathie, einzusetzen.

5.1.4 Weitere Indizes

Die echokardiographische Beurteilung von LV Relaxation und Füllungsdrücken, aber auch LV Steifigkeit stellt das entscheidende Kriterium bei der nicht invasiven Diagnostik im Hinblick auf das Vorliegen einer diastolischen Funktionsstörung dar. Diese Studie zeigt, dass in der vorliegenden Patientenpopulation mittels Erfassung des Füllungsindex' E/E' eine relativ zuverlässige Abschätzung von sowohl LV Steifigkeit als auch und vor allem linksventrikulärem enddiastolischen Druck möglich ist. Messungen von frühdiastolischer Strain Rate erlauben Rückschlüsse auf das Ausmaß der LV Relaxationsstörung. Durch die Bildung weiterer Indizes und somit wiederum Kombination verschiedener echokardiographischer Anwendungen

untersucht diese Studie jedoch auch, ob dieses diagnostische Vorgehen erweitert und optimiert werden kann.

Sämtliche in diesem Zusammenhang untersuchte Indizes dieser Studie (E/SRI_{early}, E'/SRI_{early}, E/SRI_{late}, E/SI_{max}) können diese Erwartungen nicht erfüllen. Tabelle 9 legt dar, dass diese Indizes bei der Unterscheidung zwischen der Gruppe von Patienten mit nachgewiesener diastolischer Dysfunktion und Kontrollgruppe kein diagnostisches Hilfsmittel darstellen. Zusätzlich ergeben sich bei der Korrelation mit den diastolischen Parametern der invasiven Konduktanzkatheruntersuchung (Steifigkeit B linear, Steifigkeit β, Relaxationszeitkonstante Tau, LVEDP) keine signifikanten Zusammenhänge. Gleiches gilt bei dem Vergleich der Indizes mit den invasiv gemessenen hämodynamischen Parametern. Insofern dürfte die Registrierung von E/SRI_{early}, E'/SRI_{early}, E/SRI_{late} und E/SI_{max} dem Untersucher bei der Frage nach dem Vorliegen LV Relaxations- und Steifigkeitsstörungen nicht weiterhelfen. Ihr Einsatz bei der Evaluierung der diastolischen Funktion erscheint in diesem Zusammenhang nicht sinnvoll.

Im Fall des Parameters E/SRI_{late} erklärt sich dieses Resultat zumindest in Teilen aus der Tatsache, dass der Index zum einen aus frühdiastolischer Mitraleinstromgeschwindigkeit, zum anderen aber aus spätdiastolischer Strain Rate gebildet wird. Für E/SI_{max} muss festgestellt werden, dass durch die Bildung eines Index aus einem diastolischen (E) und einem zwar in einigen Fällen in die Diastole fallenden, dennoch primär durch systolische Ereignisse bestimmten Messwert (SI_{max}) auch hier kein zeitlicher Zusammenhang zwischen den beiden Einflussgrößen des Parameters besteht und seine diagnostische Aussagekraft somit von vornherein in Frage gestellt werden dürfte.

Anders als es die Ergebnisse dieser Studie suggerieren kommen Wang et al.[65] zu der Schlussfolgerung, dass die Bildung eines weiteren Index bei der Abschätzung von LV Füllungsdrücken durchaus empfehlenswert ist, weil sich eine hervorragende Korrelation mit dem pulmonal-kapilären Wedge-Druck (PCWP) ergibt.

Es handelt sich hierbei um den Parameter E/SRI_{IVR}, also das Verhältnis von frühdiastolischer Mitraleinstromgeschwindigkeit zu, während der isovolumetrischen Relaxationszeit gemessenen, mittels Speckle Tracking auf den gesamten linken Ventrikel bezogener Strain Rate. Einschränkend muss jedoch festgehalten werden, dass dieser Zusammenhang zwischen eben diesem Parameter und LV Füllungsdruck in der o.g. Studie in besonderem Maße für Patienten mit regionalen Wandbewegungsstörungen nachweisbar ist; liegen keine regionalen Wandbewegungsstörungen vor, wie es bei Patienten mit Herzinsuffizienz und normaler LVEF

häufig der Fall ist, kann der Parameter den Füllungsindex E/E' in der Korrelation mit dem LV Füllungsdruck nicht übertreffen.

Am ehesten lässt sich E/SRI_{IVR} wohl mit dem Parameter E/SRI_{early} aus dieser hier vorliegenden Studie vergleichen, wobei jedoch die zeitliche Differenz von SRI_{IVR} (Strain Rate während isovolumetrischer Relaxationszeit) und SRI_{early} (frühdiastolische Strain Rate) berücksichtigt werden muss. Wegen der in 4.1.3 erwähnten Limitationen und Schwierigkeiten bei der Bestimmung der „globalen" Strain Rate während der isovolumetrischen Relaxationszeit wurde in dieser Studie auf die Bestimmung dieses Parameters verzichtet. Es bedarf somit weiterer wissenschaftlicher Studien um den von Wang et al. vorgeschlagenen Parameter im Hinblick auf seinen diagnostischen Stellenwert bei der Untersuchung diastolischer Funktionsstörungen zu validieren.

5.2 Systolische Funktion

Bei den allermeisten Patienten, die mit den Symptomen einer Herzinsuffizienz vorstellig werden, wird routinemäßig zur Beurteilung der linksventrikulären (LV) systolischen Funktion, welche für Prognose und Therapie der Erkrankung von entscheidender Bedeutung ist[10,11,12,13], eine Echokardiographie durchgeführt. Zusätzlich zur rein qualitativen, visuellen Beschreibung der Wandbewegungen werden hierbei regelmäßig quantitative Parameter wie Ejektionsfraktion, enddiastolisches Volumen, Schlagvolumen und Verkürzungsfraktion erfasst, um die LV systolische Funktion zu quantifizieren. Eine im klinischen Alltag häufig zu beobachtende Praxis ist es, allein aufgrund der echokardiographischen Messung der Ejektionsfraktion, ob mit der Methode nach Simpson[37] oder nach Teichholz[36], die systolische Funktion des linken Ventrikels beurteilen zu wollen. Dieses Vorgehen ist jedoch nicht akkurat.

Neben der Problematik, dass sich gerade bei adipösen Patienten aufgrund schlechter Schallqualitäten die Myokardgrenzen oftmals nur ungenau darstellen lassen, und die Ejektionsfraktion somit nicht sicher zu bestimmen ist, ergibt sich ein weiterer grundlegender Widerspruch, denn die Ejektionsfraktion darf nicht mit der systolischen Funktion gleichgesetzt oder synonym verwendet werden[77]. Vielmehr repräsentiert sie die Kopplung von Atrium und Ventrikel; substantielle systolische Dysfunktionen können trotz normaler EF bestehen, etwa bei Vorliegen einer Mitralinsuffizienz[78]. Auch die isolierte Rechtsherzinsuffizienz, die aufgrund einer Mitralstenose sekundäre Herzinsuffizienz und die Herzinsuffizienz aufgrund eines Perikardergusses kommen trotz normaler EF vor.

Letztendlich kann auch bei Messung einer normalen EF das Vorliegen einer systolischen Dysfunktion nicht vollständig ausgeschlossen werden und auch eine verzögerte Relaxation ist im Experiment immer mit einer Veränderung der myokardialen systolischen Funktion vergesellschaftet[79]. Sowohl Heinein et al.[80] als auch Yip et al.[81] verweisen in ihren auf der Methode Tissue Doppler Imaging basierenden Studien darauf, dass die longitudinale systolische Funktion des linken Ventrikels bei LV Hypertrophie trotz normaler radialer systolischer Funktion eingeschränkt sein kann. Die radiale systolische Funktion wird durch eine Bestimmung der LVEF evaluiert, nicht jedoch die longitudinale systolische Funktion.

Der Großteil der erwähnten Parameter reflektiert ein komplexes Zusammenspiel aus durch Vor- und Nachlast resultierenden Verhältnissen. Selbstverständlich gibt es andere, von Füllungszuständen des Herzens unabhängige Parameter zur Beschreibung der linksventrikulären Funktion wie LV dP/dt, Schlagarbeit und Elastanz. Diese sind jedoch alle mühsam und nur invasiv zu bestimmen[82] und spielen daher im klinischen Alltag eine untergeordnete Rolle.

Die genaue Kenntnis der myokardialen Funktion ist für die Behandlung einer kardialen Erkrankung wie etwa der Herzinsuffizienz essentiell. Man wünscht sich eine geeignete quantitative Technik, um die myokardiale Kontraktionsfähigkeit beurteilen zu können[83].

Tissue Doppler Imaging stellt eine neuere Technik dar, mit der viele der Limitationen anderer die myokardiale Wandbewegungen beschreibenden Methoden umgangen werden[84,85,86]. Die Ergebnisse einiger Studien[42,74] zeigen jedoch, dass sowohl die kardiale Translation als auch die Bewegungen des umliegenden Gewebes wegen ihrer Wirkungen auf die Myokardbewegung die Aussagekraft der quantitativen TDI Messungen beeinflussen können.

Die auf TDI basierenden Methoden Strain Rate und Strain sind zur Beurteilung von segmentalen Bewegungen suffizienter als TDI[87,88].

Weil alleinige Myokardgeschwindigkeitsmessungen nur Wandbewegungen registrieren, die durch Zugkräfte des umliegenden Gewebes und der gesamten Bewegung des Herzens beeinflusst werden, repräsentieren sie nicht die lokale Deformation. Strain Rate und Strain Messungen werden von 2 Punkten des Myokards gewonnen; die Differenz der Geschwindigkeit zwischen diesen beiden Punkten ergibt dann die Deformation des Gewebes, ohne durch Faktoren wie Zugkräfte oder Translation beeinflusst zu werden. Aus diesem Grund dürften Veränderungen der regionalen Funktion am ehesten durch Veränderungen dieser Parameter angezeigt werden.

5.2.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und Strain

Systolischer und maximaler Strain repräsentieren das Ausmaß der myokardialen Deformation, welche zwischen Ende der Diastole (Referenzpunkt) und Ende der Systole stattfindet. In radialer

Richtung drückt dieser Parameter die prozentuale systolische Verdickung des Myokards aus, in longitudinaler Richtung, wie in dieser Studie registriert, die prozentuale systolische Verkürzung. Daher handelt es sich bei den vorliegenden Strain Werten um negative Ergebnisse und die vektorielle Richtung der Messung kommt in ihr zum Ausdruck; je größer der Betrag der Messung, desto größer ist die systolische Verkürzung des Myokards. Der Vorteil der Erfassung des Parameters Strain in longitudinaler Richtung liegt in der einfacheren, weniger untersucherabhängigen Auswertbarkeit der Messkurven[89,90].

Bereits 1987 konnten Morris et al.[91] eine Beziehung zwischen regionalem Strain und Schlagvolumen nachweisen. In tierexperimentellen Studien an Schweinen[35] bzw. Ratten[92] zeigt sich nun eine signifikante Korrelation zwischen linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) und Strain über eine große Bandbreite an Werten für die LVEF. Urheim et al.[74] validierten die Technik Strain für die Quantifizierung der regionalen Myokardfunktion mittels sonomikrometrischer Messungen an Hundeherzen.

Die vorliegende Arbeit kann diese Ergebnisse als erste für ein Kollektiv von Patienten mit den Symptomen einer Herzinsuffizienz bestätigen. Die Ergebnisse der Pilotstudie zeigen eine gute Korrelation zwischen maximalem Strain und LVEF und eine weniger gute, aber immer noch signifikante Korrelation zwischen systolischem Strain und LVEF. Die Bandbreite der gemessenen Werte für die LVEF (angiographisch 55 - 80%) ist hierbei als groß zu bewerten und mit den tierexperimentellen Studien vergleichbar. Dadurch, dass sowohl Strain als auch LVEF zum Ausmaß der myokardialen Deformation in Beziehung stehen, wird ihre enge Korrelation erklärbar. Der Parameter Strain macht somit eine Beurteilung der myokardialen Funktion im Sinne der Beschreibung einer stattfindenden Deformation, also der Veränderung der myokardialen Geometrie, möglich. Somit kann diese Methode einen hohen Stellenwert bei der echokardiographischen Beurteilung der systolischen Funktion einnehmen, was die in Kapitel 2 unter 5. formulierte Frage nach der möglichen Indikation für eben diese Methode beantwortet.

Zusätzlich kann sie dabei viele der Limitationen, die sich bei der alleinigen Bestimmung der LVEF zur Beurteilung der systolischen Funktion ergeben umgehen, weil es sich um eine direkt das Myokard beurteilende Methode handelt. Aufgrund des quantitativen und somit objektiven Charakters der Anwendung werden die Ergebnisse reproduzierbar.

Es sei auch darauf verwiesen, dass bei suboptimalen Schallqualitäten die Darstellung des Myokards, und somit die Messung der Strains, in der Regel einfacher gelingt als die genaue Abgrenzung der linksventrikulären Herzhöhle, wie sie zur Bestimmung der EF nötig ist. Strain Messungen sollten somit sowohl im klinischen Alltag als auch bei wissenschaftlichen

Untersuchungen zur Beurteilung der regionalen und globalen systolischen LV Funktion immer zum Einsatz kommen.

Es muss festgestellt werden, dass es sich bei der Methode Strain, wie auch bei TDI und Strain Rate, um regionale Messungen handelt. Dadurch werden schlussfolgernde Aussagen über die globale LV Funktion erschwert. Des Weiteren gelten die für alle dopplerechokardiographischen Techniken üblichen Limitationen, wie etwa die von dem Einstrahlwinkel des Dopplers bestehende Abhängigkeit der Messwerte. Auf eine genaue Ausrichtung des Ultraschallstrahls mit der zu untersuchenden Region ist daher bei jeder Messung zu achten. In den erwähnten tierexperimentellen Studien wird jeweils nur der radiale Strain registriert, weil dort eine entsprechende Darstellung des Ultraschallbildes aus apikaler Richtung nicht möglich ist. Dennoch verweisen die Autoren explizit darauf, dass die Technik auch in longitudinaler Ausrichtung Anwendung finden darf, da sich die technischen Parameter durch die Richtungsänderung nicht verändern. Zusätzlich wird, im Gegensatz zur parasternalen Anwendung, bei der Untersuchung aus apikaler Schallrichtung eine Erfassung der Strainwerte sämtlicher Myokardsegmente ermöglicht[93,94].

In dieser Studie werden nur die Strains des Septums und der lateralen Wand, bzw. deren Mittelwert, erfasst. Dies geschieht, weil somit bei guter Schallqualität ein einziger 4-Kammerblick ausreichen kann, um Messungen an den zu untersuchenden Regionen vorzunehmen. Ein Nachteil der septalen Messung ergibt sich aus der Tatsache, dass die septale Deformation auch von der rechtsventrikulären Funktion beeinflusst wird. Dennoch korrelieren in der vorliegenden Studie die septalen Werte der Strainmessungen besser als die Werte der Strainwerte der lateralen Wand und deren Mittelwert mit der LVEF.

Alle in diese Studie bzw. in die Pilotstudie eingeschlossen Patienten präsentieren sich mit den Symptomen einer Herzinsuffizienz und haben zum größeren Teil eine diastolische, zum geringeren Teil eine systolische Herzinsuffizienz. Es bedarf weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen um die enge Beziehung zwischen Strain und LVEF auch für weitere Kollektive zu validieren.

5.2.2 Strain Rate und dP/dtmax

Die Kenntnis der myokardialen Kontraktilität ist für die Diagnostik, Therapie und Prognose des herzinsuffizienten Patienten von besonderem Interesse. dP/dtmax gilt als sensibler Marker für die linksventrikuläre (LV) systolische Funktion, da er die myokardiale Kontraktilität widerspiegelt[95,96]. Der Parameter ist jedoch nur invasiv zu bestimmen. Ein entsprechender

echokardiographischer und somit nicht invasiver Parameter könnte die Beurteilung der Kontraktilität in hohem Maße vereinfachen.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die maximale systolische Myokardgeschwindigkeit mit dP/dtmax korreliert[97]. Es muss jedoch festgestellt werden, dass die Messung der Myokardgeschwindigkeit alleine Wandbewegungen registriert, die von kardialen Translationseffekten beeinflusst sein können. Strain Rate Messungen umgehen diese methodische Problematik, weil hier zwei Messpunkte im Myokard berücksichtigt werden und sind somit spezifischer bei der Beurteilung der segmentalen kardialen Bewegung[74,87]. Tierexperimentell wurde mittels Sonomikrometrie auch die noch engere Korrelation von maximaler systolischer Strain Rate SRI_{max} und dP/dtmax nachgewiesen[34,98,99,100]. Bisher fehlte hierfür jedoch der Nachweis an Patienten.

In dieser Studie ergibt sich eine hervorragende Korrelation von SRI_{max} und dP/dtmax (Abbildung 3). Somit bestätigt sich die Vermutung, dass bei Patienten, die mit den Symptomen einer Herzinsuffizienz vorstellig werden, SRI_{max}, ein Parameter für die regionale myokardiale Deformation, eine enge Beziehung zur myokardialen Kontraktilität aufweist und ihre nicht invasive Abschätzung zulässt. Es gilt jedoch, dass man mittels Registrierung von SRI_{max} nicht über eine direkte Kontraktilitätsmessung verfügt, weil hier die myokardiale Spannung nicht berücksichtigt wird. Daher handelt es sich zwar um einen von Füllungszuständen des Herzens abhängigen Parameter[99]. Eingehend auf die in Kapitel 2 unter 5. formulierte Frage nach der möglichen Indikation für die Anwendung der Methode ist diese durch die Korrelation von SRI_{max} mit dP/dtmax als wertvolles diagnostisches Instrument bei der nicht invasiven Beurteilung der LV myokardialen Kontraktilität zu bewerten.

Ein zusätzlicher Vorteil des Parameters SRI_{max} ergibt sich aus der Tatsache, dass er relativ unabhängig von der Herzfrequenz ist[35], woraus sich eine weitere Indikation für die Anwendung der Methode Strain Rate ergibt. Ihre Anwendung empfiehlt sich nämlich auch bei der Stressechokardiographie. Hier können die Veränderungen der myokardialen Deformation bzw. Kontraktilität während positiv inotrop wirksamen Maßnahmen nun quantitativ, und nicht nur rein visuell und somit qualitativ, beschrieben werden. Diese Indikation für die Methode Strain Rate gilt es allerdings in weiteren wissenschaftlichen Studie zu validieren. Wieder sei auch auf die insgesamt als gering zu bewertende Anzahl an Studienpatienten (n = 32) als wichtige Limitation dieser Arbeit hingewiesen (s. 5.1).

Es gelten weitere Limitationen bei der Interpretation der systolischen maximalen Strain Rate Messung. Zunächst muss wieder festgestellt werden, dass es sich auch bei der Methode Strain

Rate um regionale Messungen handelt. Schlussfolgernde Aussagen über die globale LV Kontraktilität werden so erschwert.

Selbstverständlich sind auch bei der Registrierung der systolischen maximalen Strain Rate die Messwerte vom Einstrahlwinkel des Dopplers abhängig. Auf eine genaue Ausrichtung des Ultraschallstrahls mit der zu untersuchenden Region ist daher wieder bei jeder Messung zu achten. In den erwähnten tierexperimentellen Studien wird jeweils nur der radiale Strain registriert, weil dort eine entsprechende Darstellung des Ultraschallbildes aus apikaler Richtung nicht möglich ist. Dennoch verweisen die Autoren explizit darauf, dass die Technik auch in longitudinaler Ausrichtung Anwendung finden darf, da sich die technischen Parameter durch die Richtungsänderung nicht verändern. Zusätzlich wird, im Gegensatz zur parasternalen Anwendung, bei der Untersuchung aus apikaler Schallrichtung eine Erfassung der Strainwerte sämtlicher Myokardsegmente ermöglicht[93,94].

6 ZUSAMMENFASSUNG

Bei etwa jedem Zweiten aller herzinsuffizienten Patienten liegt eine Herzinsuffizienz trotz erhaltener linksventrikulärer (LV) Ejektionsfraktion (EF) vor. Hier führen Störungen bei der aktiven Relaxation und passiven Steifigkeit des linken Ventrikels zu einer beeinträchtigten diastolischen Füllung des linken Ventrikels. Bezüglich Mortalität, Hospitalisationsraten, Komplikationsraten und Prognose scheint sich die Herzinsuffizienz trotz erhaltener LVEF kaum von der systolischen Herzinsuffizienz zu unterscheiden, sie ist jedoch in aller Regel schwieriger zu diagnostizieren, da zusätzlich zum Vorhandensein von Symptomen und zum Nachweis einer erhaltenen LVEF auch der Beweis eines Vorliegens einer LV diastolischen Dysfunktion gefordert wird.

In dieser Studie wurden zusätzlich zur konventionellen Dopplerchokardiographie auch Tissue Doppler Imaging (TDI) und die neueren Methoden Strain Rate und Strain hinsichtlich ihres Stellenwertes bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz trotz erhaltener LVEF untersucht. Hierzu wurden 32 Patienten, die mit den für eine Herzinsuffizienz typischen Symptomen vorstellig geworden waren und bei denen sich in der echokardiographischen Untersuchung eine erhaltene LVEF gezeigt hatte, sowohl mittels Konduktanzkatheteruntersuchung, dem Goldstandard bei der Untersuchung der diastolischen Funktion, als auch mittels der genannten echokardiographischen Methoden untersucht und deren Ergebnisse korreliert. Bei 23 Patienten erbrachte die Konduktanzkatheteruntersuchung den Nachweis einer diastolischen Dysfunktion, bei 9 Patienten wurde eine normale diastolische Funktion nachgewiesen. Diese Patienten wurden als Kontrollpatienten eingestuft.

Es zeigt sich, dass in der vorliegenden Studienpopulation die konventionelle Dopplerechokardiographie nur bedingt zur Diagnosefindung beitragen kann. Ihre Sensitivität ist in diesem Zusammenhang unbefriedigend, insbesondere werden milde Fälle von diastolischen Funktionsstörungen nicht suffizient erkannt. Gleiches gilt für die untersuchten Parameter der Methoden TDI, Strain Rate und Rate, obgleich durch ihren zur Dopplerechokardiographie zusätzlichen Einsatz eine Sensitivitätssteigerung erzielt werden kann. Die Parameter der Methoden Strain Rate und Strain korrelieren nicht mit den Parametern aus der Konduktanzkatheteruntersuchung, welche die LV Steifigkeit und Relaxation repräsentieren.

Der echokardiographische Füllungsindex E/E', ein Quotient aus Parametern der Dopplerechokardiographie und Tissue Doppler Imaging, spielt jedoch eine herausragende Rolle bei der Diagnostik der diastolischen Dysfunktion. Von allen in dieser Studie untersuchten

Parametern zeigt sich für den LV Füllungsindex E/E' die höchste Sensitivität bei der Diagnostik der diastolischen Dysfunktion. Diese Studie zeigt seine enge Korrelation mit dem invasiv gemessenen, linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP). Somit kann der Füllungsindex dazu beitragen LV Füllungsdrücke nicht invasiv abzuschätzen und frühzeitig echokardiographische Hinweise für das Vorliegen einer diastolischen Funktionsstörung zu erhalten.

Für die Patienten mit nachgewiesener diastolischer Dysfunktion zeigt sich in dieser Studie eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant geringere myokardiale Kontraktilität. Dies deutet darauf hin, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz trotz erhaltener LVEF zusätzlich zur diastolischen Dysfunktion zumindest geringe systolische Funktionsstörungen vorliegen, auch wenn sich diese nicht in einer signifikant geringeren LVEF widerspiegeln.

Eine Korrelation von maximaler systolischer Strain Rate und dem nur invasiv zu bestimmenden, die myokardiale Kontraktilität quantifizierenden Parameter dP/dtmax konnte bisher nur tierexperimentell nachgewiesen werden. Diese Studie belegt diese Tatsache als erste auch für ein ausgewähltes Patientenkollektiv. Es empfiehlt sich somit die maximale systolische Strain Rate für die echokardiographische und somit nicht invasive Messung der myokardialen Kontraktilität einzusetzen, wobei es weiterer Studien mit größeren Kollektiven bedarf, um in diesem Zusammenhang Normwerte etablieren zu können.

In der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Pilotstudie zeigt sich ferner eine enge Korrelation von Strain und sowohl echokardiographisch als auch angiographisch und im Rahmen der Konduktanzkatheteruntersuchung ermittelter LVEF. Da die Methode Strain die Veränderung der myokardialen Geometrie im Sinne einer myokardialen Deformationsquantifizierung beschreibt, scheint sie einen hohen Stellenwert bei der echokardiographischen Beurteilung der systolischen Funktion einnehmen zu können. Zusätzlich kann sie dabei viele der echokardiographischen Limitationen, die sich bei der alleinigen Bestimmung der LVEF zur Beurteilung der systolischen Funktion ergeben, umgehen, weil es sich um eine direkt das Myokard beurteilende Methode handelt. Die echokardiographische Darstellung des Myokards, und somit die Messung des Strains, gelingt insbesondere beim Vorliegen suboptimaler Schallqualitäten einfacher als die genaue Abgrenzung der linksventrikulären Herzhöhle, wie sie zur Bestimmung der EF nötig ist. Dies ist als weiterer Vorteil der Methode zu werten.

Als wichtige Limitation von TDI, Strain Rate und Strain gilt, dass es sich hierbei um jeweils regionale myokardiale Abläufe beurteilende Methoden handelt. Regionale Dysfunktionen wie Wandbewegungsstörungen müssen bei Anwendung ihrer Parameter berücksichtigt bzw. ausgeschlossen werden, wenn durch ihre Messung schlussfolgernde Aussagen über globale LV

Funktionszustände getroffen werden. In dieser Studie zeigte sich durch die Maßnahme, echokardiographisch globale Parameter durch die Mittelwertbildung verschiedener regionaler Messwerte zu schaffen, kein diagnostischer Vorteil gegenüber den alleinigen regionalen Messungen.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die Methoden TDI, Strain Rate und Strain im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung von Patienten mit Verdacht auf eine diastolische Herzinsuffizienz zur Evaluation des systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktionszustandes zur Anwendung kommen sollten.

7 ANHANG

Tabelle 1: Patienten

Variable als Median [25% - 75%]

	Population (n = 32)	Diastolische Dysfunktion (n = 23)	Kontrollpatienten (n = 9)	p
Demographische Daten:				
männlich, n (%)	15 (47%)	11 (47%)	4 (44%)	0,589
Alter, y	51 [40 – 60]	51 [43 – 60]	42 [36 – 57]	0,154
Klinik:				
BMI, kg/m^2	24 [21,7 – 30,8]	26,4 [22,1 – 32,1]	22,4 [21,1 – 23,4]	0,034
NYHA II-III, n (%)	28 (88%)	21 (91%)	7 (78%)	0,311
Linksherz:				
LA parasternal, mm	34 [32 – 37,5]	34 [32 – 38]	32 [32 – 35]	0,239
LVEDD, mm	47,5 [45 – 51,8]	48 [45 – 53]	47 [45,5 – 50]	0,674
LV Masse, g	181,4 [151,5 – 224,9]	204,6 [156,1 – 239,3]	167,2 [145,4 – 185,4]	0,106
LVMI, g/m^2	96,8 [87,3 – 111]	100,2 [91,7 – 122,4]	93,4 [80,6 – 98]	0,082
LVEF HK, %	68 [62,3 – 73]	65 [60 – 69]	74 [63,5 – 78,5]	0,053
LVEF Konduktanz, %	63,6 [59,6 – 70,2]	63,3 [59,3 – 70,3]	64,1 [60,8 – 72,6]	0,615
LVEF ECHO, %	61 [55 – 68,8]	60 [51 – 66]	67 [57,5 – 73,5]	0,120
Nebenerkrankungen, n (%):				
art. Hypertonie	15 (47%)	13 (57%)	2 (22%)	0,087
Diabetes mellitus	2 (6%)	2 (9%)	0 (0%)	0,510
Nikotinabusus	9 (28%)	8 (35%)	1 (11%)	0,186
entz. Kardiomyopathie	20 (63%)	16 (70%)	4 (57%)	0,180

Tabelle 2: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Korrelation der verschiedenen Bestimmungsmethoden

		EF HK	EF Konduktanz	EF ECHO
EF HK	Pearson Correlation	1	0,614**	0,702**
	Sig. (2-tailed)		0,000	0,000
	N	32	32	32
EF Konduktanz	Pearson Correlation	0,614**	1	0,608**
	Sig. (2-tailed)	0,000		0,000
	N	32	32	32
EF ECHO	Pearson Correlation	0,702**	0,608**	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	
	N	32	32	32

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabelle 3: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und Strain (SI)

Ergebnisse der Pilotstudie, Korrelation der Parameter bei 38 Patienten

		EF HK	EF ECHO	SI sys sep	SI max sep
EF HK	Pearson Correlation	1	0,906**	-0,424**	-0,466**
	Sig. (2-tailed)		0,000	0,008	0,003
	N	38	38	38	38
EF ECHO	Pearson Correlation	0,906**	1	-0,407*	-0,469**
	Sig. (2-tailed)	0,000		0,011	0,003
	N	38	38	38	38
SI sys sep	Pearson Correlation	-0,424**	-0,407*	1	0,941**
	Sig. (2-tailed)	0,008	0,011		,000
	N	38	38	38	38
SI max sep	Pearson Correlation	-0,466**	-0,469**	0,941**	1
	Sig. (2-tailed)	0,003	0,003	0,000	
	N	38	38	38	38

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tabelle 4: Herzleistung und Kontraktilität

Variable als Median [25% - 75%]

	Population (n = 32)	Diastolische Dysfunktion (n = 23)	Kontrollpatienten (n = 9)	p
Herzleistung:				
Herzfrequenz, /min	74,7 [67,5 – 83,7]	73,4 [67,5 – 81,6]	82,3 [65,3 – 92]	0,304
Schlagarbeit, mmHg*ml	10629,5 [7782,5 – 12708,5]	10028 [7674,1 – 12764]	11988 [8549 – 13506,5]	0,489
endsystolisches Volumen, ml	58,53 [32,26 – 86,64]	59,71 [28,14 – 89,94]	52,62 [36,42 – 88,66]	0,917
enddiastolisches Volumen, ml	163,3 [132,5 – 191,8]	161,6 [131,3 – 194]	169,7 [128,1 – 193,2]	0,883
Schlagvolumen, ml	104,9 [82,3 – 121,9]	103,3 [82 – 124]	111,2 [93,2 – 120]	0,572
Cardiac Output, ml/min	7443,1 [6212,8 – 9441,6]	7200,1 – 6180,2 – 9414]	8010,9 [6574,3 – 10375,5]	0,216
Kontraktilität:				
dP/dtmax, mmHg/s	1438,1 [1337,7 – 1583]	1427,2 [1275,3 – 1551,4]	1549,2 [1410,3 – 1863,5]	0,034

Tabelle 5: Dopplerechokardiographie

Variable als Median [25% - 75%]

	Population (n = 32)	Diastolische Dysfunktion (n = 23)	Kontrollpatienten (n = 9)	p
Mitralfluss:				
E, m/s	0,81 [0,69 – 0,92]	0,82 [0,7 – 0,96]	0,71 [0,62 – 0,83]	0,131
A, m/s	0,64 [0,52 – 0,75]	0,69 [0,6 – 0,78]	0,53 [0,44 – 0,65]	0,023
E/A	1,26 [1,01 – 1,51]	0,82 [0,7 – 0,96]	0,71 [0,62 – 0,83]	0,044
	(n = 28)*			
DT, ms	177,49 [138,82 – 207]	189 [162,37 – 211,02]	176,11 [131,83 – 20,8,79]	0,572
IVRT, ms	91,3 [85,59 – 110]	103,66 [85,59 – 114,12]	91,3 [82,74 – 97]	0,120
Steifigkeitskonstante K	0,2 [0,14 – 0,35]	0,17 [0,14 – 0,25]	0,2 [0,14 – 0,39]	0,601

* ausgenommen sind diejenigen Patienten, bei denen das Mitralklappenflussprofil eine Pseudonormalisierung aufwies (E/A > 1, E'/A' < 1)

Tabelle 6: Tissue Doppler Imaging

Variable als Median [25% - 75%]

	Population (n = 32)	Diastolische Dysfunktion (n = 23)	Kontrollpatienten (n = 9)	P
Systole:				
S'_{sep}, cm/s	5,2 [4,04 – 7,26]	5,11 [3,95 – 7,31]	5,2 [3,99 – 8,01]	0,753
S'_{lat}, cm/s	5,07 [4,32 – 6,77]	5,01 [4,31 – 6,5]	5,33 [4,01 – 8,14]	0,414
S'_{MW}, cm/s	5,6 [4,01 – 6,82]	5,5 [4,15 – 6,49]	5,79 [3,64 – 8,65]	0,753
Diastole:				
E'_{sep}, cm/s	-7 [(-4,93) – (-9,25)]	-7 [(-4,67) – (-9)]	-7 [(-6,3) – (-10,5)]	0,314
E'_{lat}, cm/s	-10 [(-6,7) – (-13,2)]	-9,09 [(-6) – (-11)]	-13,27 [(-8,12) – (-15,5)]	0,062
E'_{MW}, cm/s	-9,17 [(-5,5) – (-11,45)]	-9 [(-5,41) – (-10,01)]	-11,3 [(-7,11) – (-12,4)]	0,106
A'_{sep}, cm/s	-5,94 [(-4,59) – (-7,66)]	-5,96 [(-3,86) – (-7,85)]	-5,91 [(-5,29) – (-7,06)]	0,883
A'_{lat}, cm/s	-4,41 [(-3,5) – (-6,38)]	-4,42 [(-3,5) – (-6,82)]	-4,4 [(-3,39) – (-6,26)]	0,753
A'_{MW}, cm/s	-5,43 [(-3,82) – (-7,12)]	-5,47 [(-4,41) – (-7,1)]	-5,43 [(-2,94) – (-7,36)]	0,691
E'/A'_{sep}	1,17 [0,82 – 1,78]	1,09 [0,81 – 1,8]	1,42 [0,97 – 2,28]	0,379
E'/A'_{lat}	1,99 [1,33 – 3,43]	1,64 [1,12 – 3,43]	2,81 [1,85 – 3,36]	0,160
E'/A'_{MW}	1,68 [1,1 – 2,24]	1,33 [1,01 – 2,25]	2,03 [1,67 – 2,35]	0,148

Tabelle 7: Strain Rate

Variable als Median [25% - 75%]

	Population (n = 32)	Diastolische Dysfunktion (n = 23)	Kontrollpatienten (n = 9)	P
Systole:				
SRI_{max}sep, 1/s	-1,04 [(-0,92) – (-1,3)]	-1,05 [(-0,87) – (-1,3)]	-1,03 [(-1) – (-1,34)]	0,476
SRI_{max}lat, 1/s	-1,12 [(-0,85) – (-1,41)]	-1,09 [(-0,92) – (-1,42)]	-1,19 [(-0,82) – (-1,28)]	0,950
SRI_{max}MW, 1/s	-1,1 [(-0,99) – (-1,37)]	-1,1 [(-0,98) – (-1,38)]	-1,1 [(-1,03) – (-1,29)]	0,769
Diastole:				
SRI_{early}sep, 1/s	1,59 [1,27 – 2,12]	1,49 [1,16 – 2,11]	1,88 [1,52 – 2,35]	0,180
SRI_{early}lat, 1/s	1,61 [0,74 – 2,38]	1,61 [0,71 – 2,52]	1,61 [0,67 – 2,35]	0,675
SRI_{early}MW, 1/s	1,56 [1,31 – 1,91]	1,52 [1,29 – 2,12]	1,63 [1,39 – 1,82]	0,571
SRI_{late}sep, 1/s	1,25 [0,95 – 1,81]	1,21 [0,96 – 1,79]	1,27 [0,8 – 1,86]	0,867
SRI_{late}lat, 1/s	1,38 [0,72 – 2,05]	1,45 [0,92 – 2,16]	0,85 [0,62 – 1,44]	0,075
SRI_{late}MW, 1/s	1,34 [0,97 – 1,74]	1,53 [0,99 – 1,77]	1,13 [0,8 – 1,38]	0,082
$SRI_{early/late}$sep	1,21 [0,94 – 1,41]	1,16 [0,88 – 1,37]	1,39 [1,04 – 2,24]	0,216
$SRI_{early/late}$lat	1,07 [0,75 – 2,77]	1,04 [0,7 – 2,48]	1,38 [0,83 – 3,18]	0,390
$SRI_{early/late}$MW	1,26 [0,98 – 1,65]	1,09 [0,73 – 1,63]	1,42 [1,13 – 2,31]	0,116
Time To Onset:				
$T_{r\ sep}$, ms	360 [320 – 430]	330 [305 – 440]	380 [330 – 422,5]	0,333
$T_{r\ lat}$, ms	400 [350 – 450]	395 [327,5 – 465]	400 [355 – 445]	0,702
$T_{r\ MW}$, ms	375 [337,5 – 442,5]	370 [325 – 442,5]	392,5 [353,75 – 452,5]	0,393

Tabelle 8: Strain

Variable als Median [25% - 75%]

	Population (n = 32)	Diastolische Dysfunktion (n = 23)	Kontrollpatienten (n = 9)	P
Systole:				
SI_{sys}sep, %	-18 [(-16,1) - (-22,4)]	-18,7 [(-15,9) - (-22,6)]	-17 [(-16,1) - (-21,7)]	0,769
SI_{max}sep, %	-20,5 [(-17,7) - (-23,3)]	-20,7 [(-17,8) - (-22,6)]	-20,2 [(-17,4) - (-23,7)]	0,900
SI_{sys}lat, %	-17,2 [(-10,5) - (-23,2)]	-17,1 [(-10,1) - (-23,3)]	-17,4 [(-12,9) - (-23,4)]	0,737
SI_{max}lat, %	-17,8 [(-14,4) - (-23,6)]	-18 [(-14,3) - (-25,1)]	-17,4 [(-13) - (-23,4)]	0,900
SI_{sys}MW, %	-18,4 [(-16) - (-20,8)]	-18 [(-16) - (-19,9)]	-18,7 [(-15,3) - (-23,2)]	0,722
SI_{max}MW, %	-19,6 [(-17,7) - (-22,5)]	-19,5 [(-17,8) - (-21,9)]	-20,4 [(-16,5) - (-23,6)]	0,660

Tabelle 9: Indizes

Variable als Median [25% - 75%]

	Population (n = 32)	Diastolische Dysfunktion (n = 23)	Kontrollpatienten (n = 9)	P
E/E' sep	11,79 [8,34 – 14,87]	13 [8,56 – 15,22]	9,55 [6,63 – 12,57]	0,065
E/E' lat	8,54 [6,5 – 12]	9 [7,27 – 12,99]	6,81 [4,59 – 8,54]	0,011
E/E' MW	9,97 [7,32 – 12,69]	10,99 [8,13 – 14,85]	7,26 [6,2 – 11,06]	0,018
E/SRI_{early}sep, m	0,51 [0,33 – 0,69]	0,56 [0,39 – 0,74]	0,4 [0,31 – 0,54]	0,142
E/SRI_{early}lat, m	0,54 [0,36 – 1,24]	0,54 [0,38 – 1,26]	0,37 [0,28 – 1,37]	0,502
E/SRI_{early}MW, m	0,59 [0,47 – 0,92]	0,64 [0,5 – 0,93]	0,53 [0,33 – 0,91]	0,314
E'/SRI_{early}sep, m	4,64 [2,83 – 6,7]	4,65 [2,82 – 6,94]	4,63 [3,11 – 6,27]	0,917
E'/SRI_{early}lat, m	5,21 [3,74 – 14,79]	4,88 [3,73 – 12,28]	8,09 [3,68 – 21,68]	0,530
E'/SRI_{early}MW, m	6,08 [3,86 – 10,61]	6,24 [3,68 – 8,92]	5,92 [4,38 – 13,82]	0,660
E/SRI_{late}sep, m	0,59 [0,42 – 0,95]	0,65 [0,41 – 0,96]	0,56 [0,41 – 1,08]	0,834
E/SRI_{late}lat, m	0,59 [0,4 – 1,15]	0,5 [0,39 – 0,91]	1,09 [0,49 – 1,28]	0,194
E/SRI_{late}MW, m	0,66 [0,46 – 1,1]	0,65 [0,45 – 1,11]	0,8 [0,52 – 1,11]	0,557
E/SI_{max}sep, m/s	4,02 [2,91 – 5,2]	4,19 [3,06 – 5,51]	3,86 [2,79 – 4,48]	0,335
E/SI_{max}lat, m/s	4,62 [3,76 – 5,76]	4,6 [3,76 – 6,19]	4,66 [3,15 – 5,55]	0,801
E/SI_{max}MW, m/s	4,28 [3,86 – 5,06]	4,55 [3,98 – 5,16]	4,09 [3,23 – 4,69]	0,314

Tabelle 10: Konduktanzkatheteruntersuchung

Herzleistung s. Tabelle 4, Variable als Median [25% - 75%]

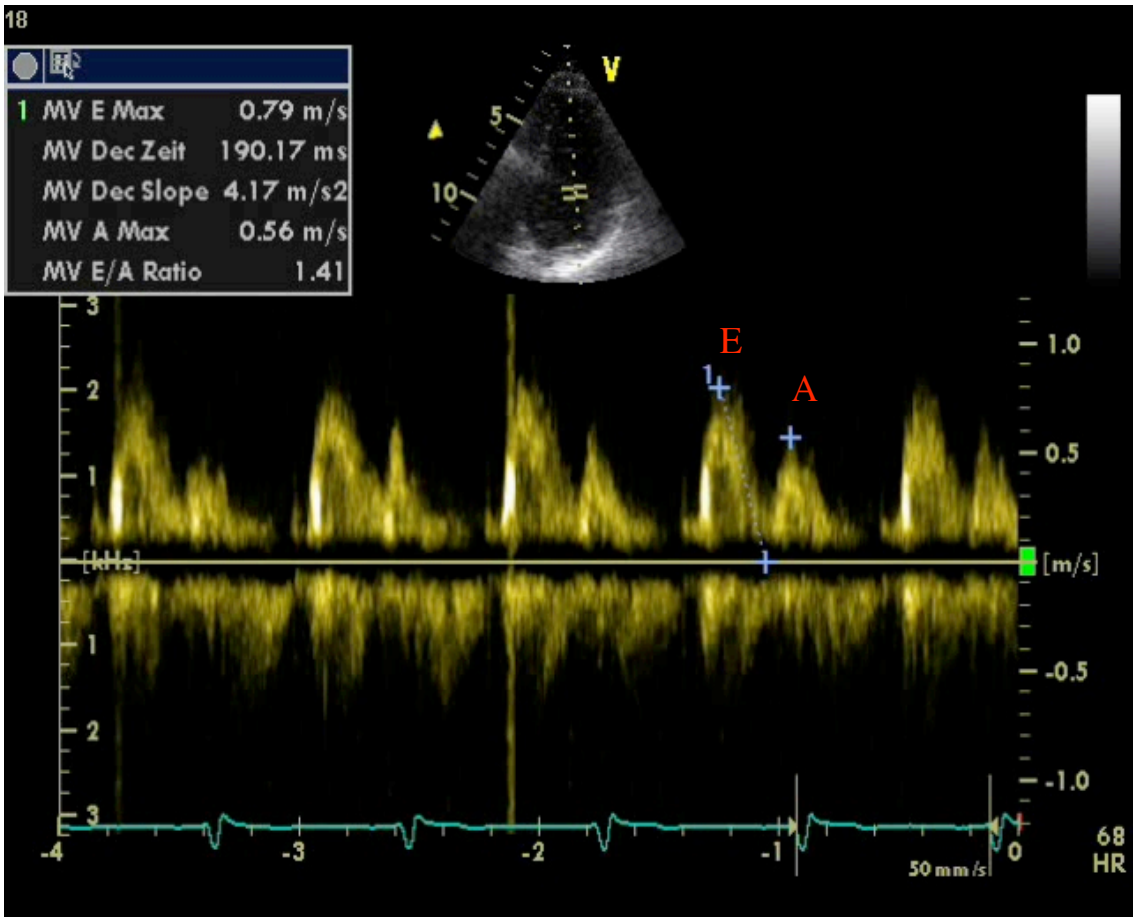
	Population (n = 32)	Diastolische Dysfunktion (n = 23)	Kontrollpatienten (n = 9)	P
Systole:				
endsystolischer Druck, mmHg	121,11 [114,81 – 144,09]	131,25 [114,02 – 149,58]	117,14 [112,97 – 119,72]	0,082
Diastole:				
LVEDP, mmHg	10,68 [8,35 – 17,19]	11,92 [9,4 – 18,73]	8,81 [5,52 – 9,94]	0,001
dP/dtmin, mmHg/s	-1816,15 [(-1613,5) – (-1964,38)]	-1751,2 [(-1573) – (-1914,3)]	-1884,8 [(-1811,2) – (-2043,55)]	0,068
Tau, ms	49,86 [42,81 – 58,96]	53,88 [46,81 – 60,87]	42,64 [40,58 – 48,5]	0,002
Stiffness β exponentiell, 1/ml	0,017 [0,011 – 0,031]	0,027 [0,014 – 0,036]	0,011 [0,011 – 0,016]	0,007
Stiffness b linear, mmHg/ml	0,229 [0,153 – 0,284]	0,237 [0,194 – 0,403]	0,154 [0,136 – 0,183]	0,005

Tabelle 11: TDI, Strain und Strain Rate bei entzündlicher Kardiomyopathie

Variable als Median [25% - 75%]

	Population (n = 32)	Entzündliche Kardiomyopathie (n = 20)	Keine Inflammation (n = 12)	P
Systole:				
S'_{MW}, cm/s	5,6 [4,01 – 6,82]	5,33 [4,08 – 6,62]	6,01 [3,5 – 7,96]	0,741
$SI_{max}MW$, %	-22,48 [(-17,73) – (-29,61)]	-19,23 [(-17,73) – (-21,68)]	-20,63 [(-18,08) – (-23,41)]	0,311
$SRI_{max}MW$, 1/s	-1,1 [(-0,99) – (-1,37)]	-1,1 [(-1) – (-1,4)]	-1,1 [(-0,99) – (-1,17)]	0,846
Diastole:				
E'_{MW}, cm/s	-9,17 [(-5,5) – (-11,45)]	-9,17 [(-5,69) – (-11,45)]	-8,96 [(-5,5) – (-11,54)]	0,876
A'_{MW}, cm/s	-5,43 [(-3,82) – (-7,12)]	-5,05 [(-3,81) – (-7,03)]	-6,23 [(-4,07) – (-7,39)]	0,371
E'/A'_{MW}	1,68 [1,1 – 2,24]	1,69 [1,07 – 2,58]	1,51 [1,11 – 1,98]	0,559
$SRI_{early}MW$, 1/s	1,56 [1,31 – 1,91]	1,51 [1,23 – 1,86]	1,65 [1,4 – 2,38]	0,173
$SRI_{late}MW$, 1/s	1,34 [0,97 – 1,74]	1,51 [1,02 – 1,91]	1,09 [0,92 – 1,62]	0,179
$SRI_{early/late}MW$, 1/s	1,26 [0,98 – 1,65]	1,05 [0,68 – 1,62]	1,43 [1,22 – 1,79]	0,052

Bild 1: PW Dopplermessung Mitralklappe - regelrechtes E/A Verhältnis



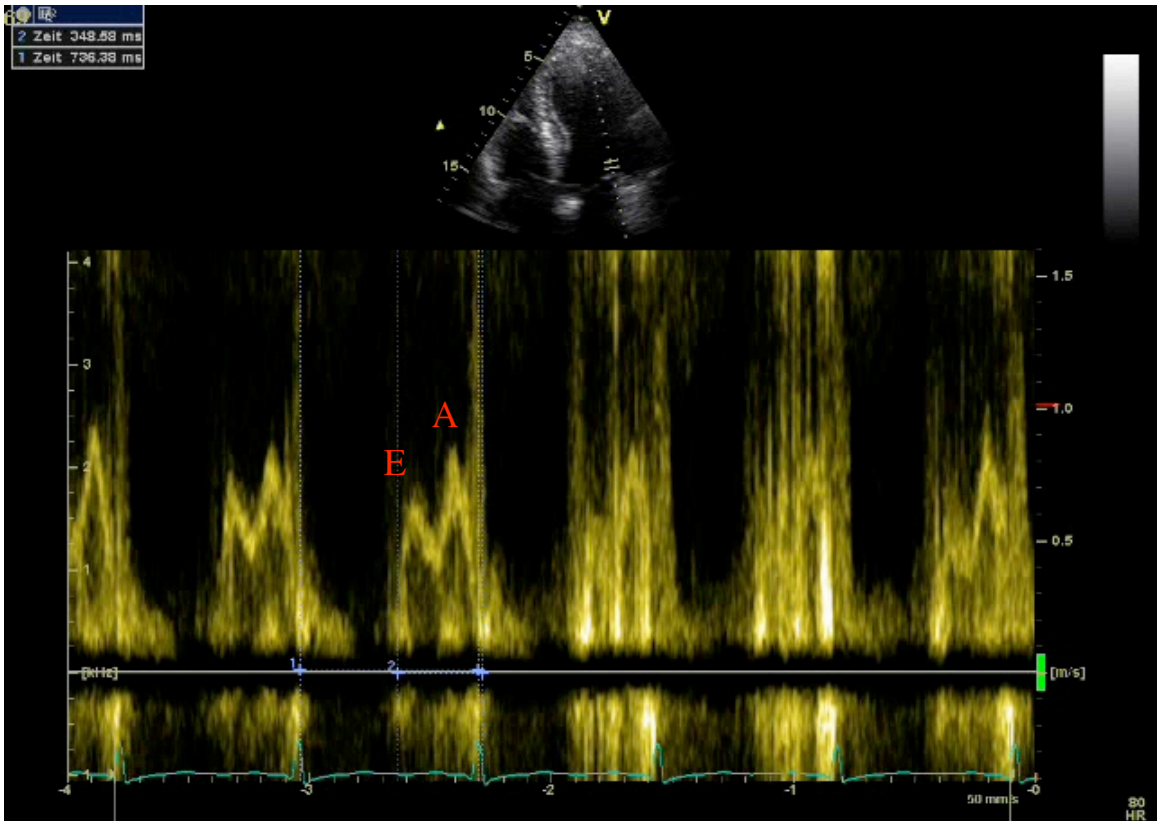
oben 4 Kammerblick im transthorakalen echokardiographischen Bild, Pulsed Waved (PW) Dopplermessung über der Mitralklappe

unten Blutflussprofil über der Mitralklappe

E frühe (early) Mitralklappeneinstromgeschwindigkeit

A späte (atriale) Mitralklappeneinstromgeschwindigkeit

Bild 2: PW Dopplermessung Mitralklappe - umgekehrtes E/A Verhältnis



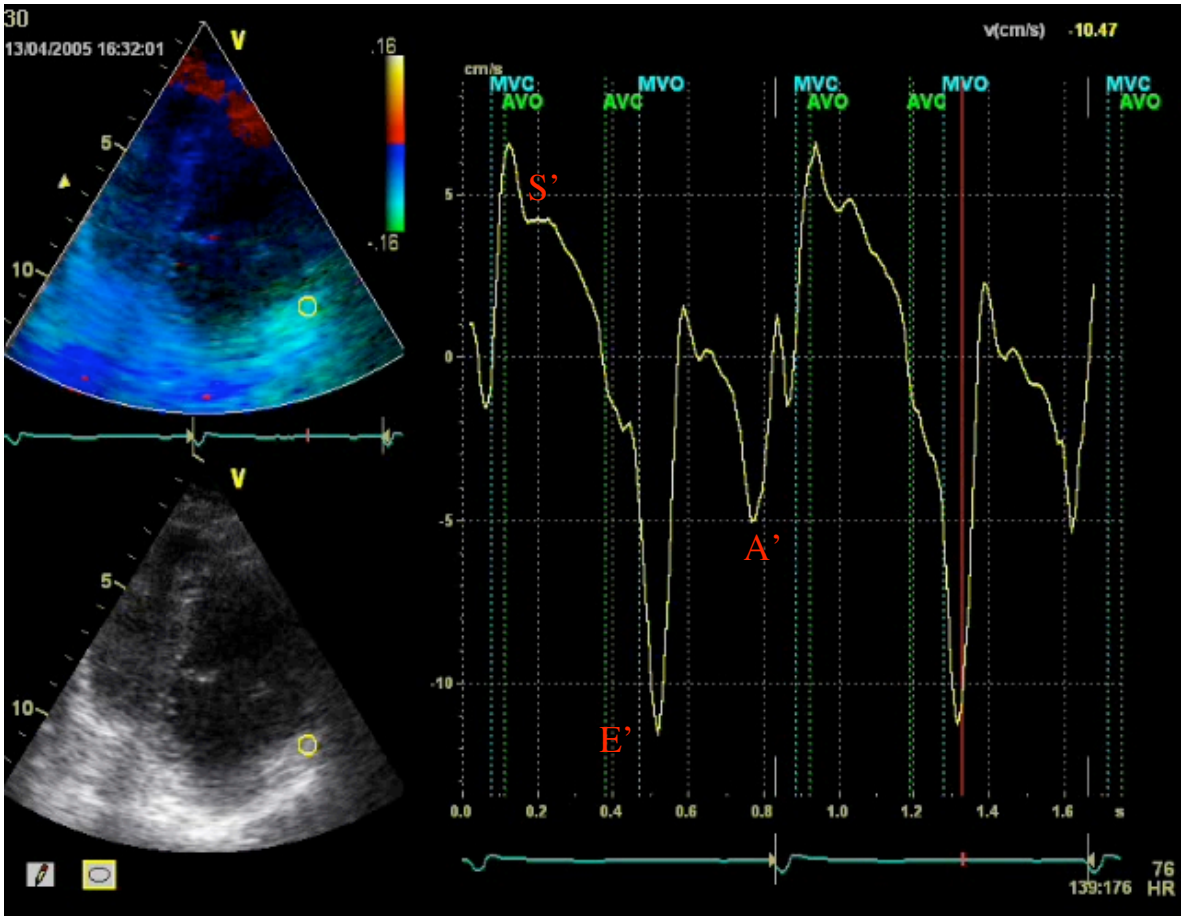
oben 4 Kammerblick im transthorakalen echokardiographischen Bild, Pulsed Waved (PW) Dopplermessung über der Mitralklappe

unten Blutflussprofil über der Mitralklappe

E frühe (early) Mitralklappeneinstromgeschwindigkeit

A späte (atriale) Mitralklappeneinstromgeschwindigkeit

Bild 3: TDI Messung an der Basis der lateralen Wand



links oben Tissue Doppler Imaging (TDI) Bild im 4 Kammerblick der transthorakalen Echokardiographie

links unten 4 Kammerblick der transthorakalen Echokardiographie

rechts TDI Kurvenverlauf während einer Herzaktion

MVO Mitralklappenöffnung

MVC Mitralklappenschluss

AVO Aortenklappenöffnunug

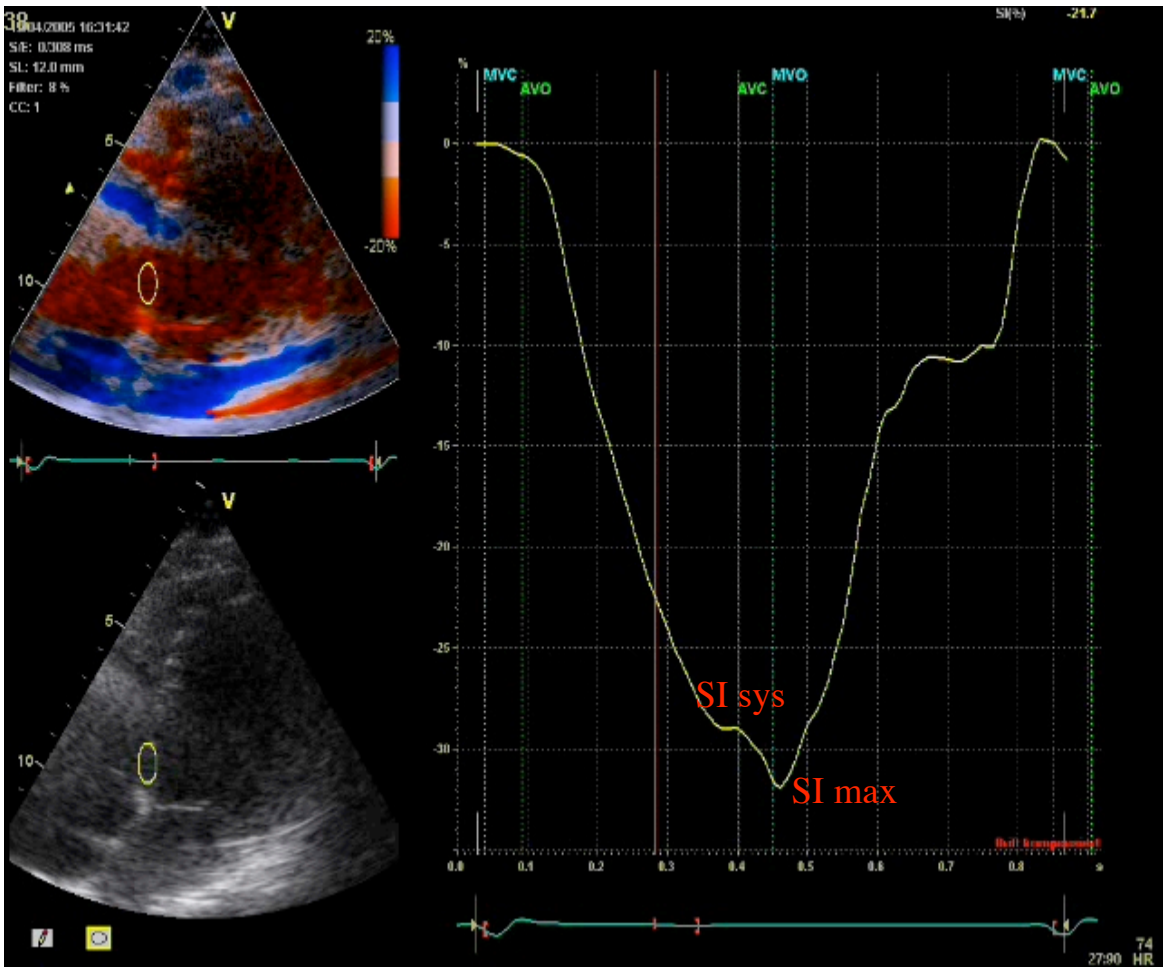
AVC Aortenklappenschluss

S' maximale systolische Myokardgeschwindigkeit

E' frühe diastolische Myokardgeschwindigkeit

A' späte diastolische Myokardgeschwindigkeit

Bild 4: Strain Messung am basalen Septum



links oben Strain Bild im 4 Kammerblick der transthorakalen Echokardiographie

links unten 4 Kammerblick der transthorakalen Echokardiographie

rechts Strain Kurvenverlauf während einer Herzaktion

MVO Mitralklappenöffnung

MVC Mitralklappenschluss

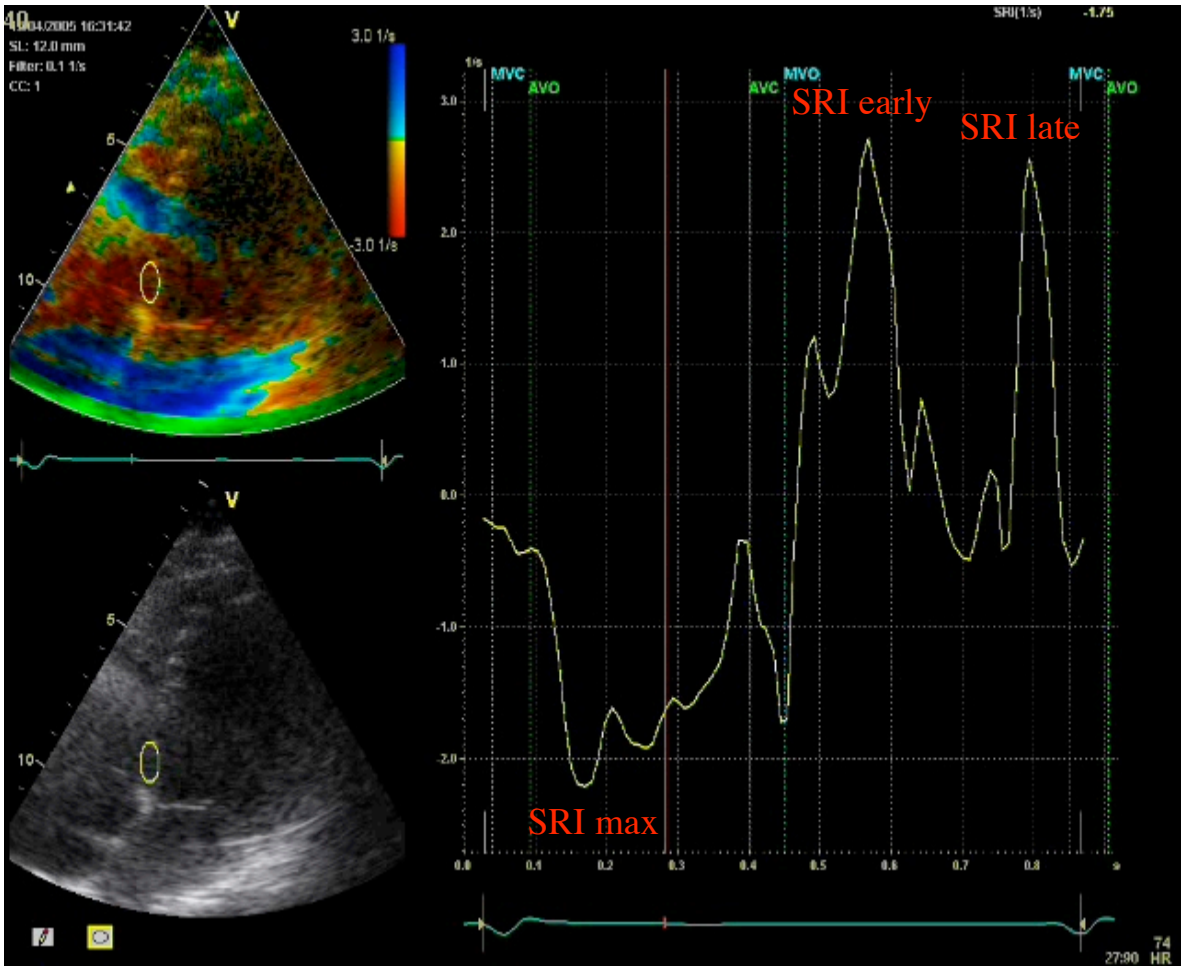
AVO Aortenklappenöffnunug

AVC Aortenklappenschluss

SI sys systolischer Strain

SI max maximaler Strain

Bild 5: Strain Rate Messung am basalen Septum



links oben Strain Rate Bild im 4 Kammerblick der transthorakalen Echokardiographie

links unten 4 Kammerblick der transthorakalen Echokardiographie

rechts Strain Rate Kurvenverlauf während einer Herzaktion

MVO Mitralklappenöffnung

MVC Mitralklappenschluss

AVO Aortenklappenöffnunug

AVC Aortenklappenschluss

SRI max maximale systolische Strain Rate

SRI early frühe diastolische Strain Rate

SRI late späte diastolische Strain Rate

Bild 6: Konduktanzkatheter

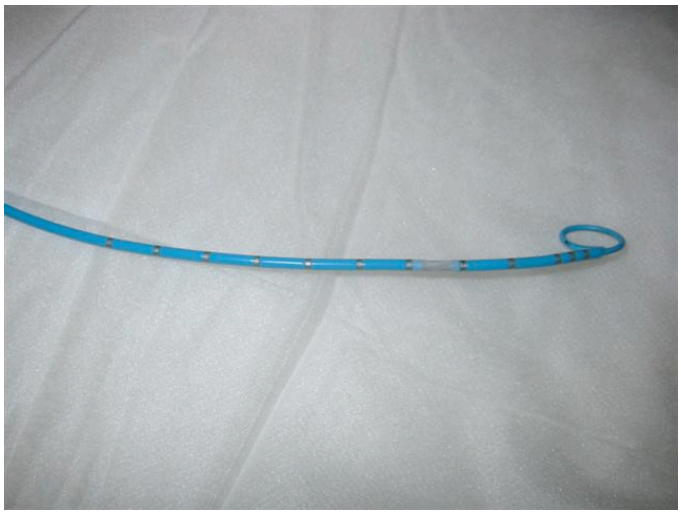


Bild 7: Linksventrikuläre Konduktanzmessung (schematische Darstellung)

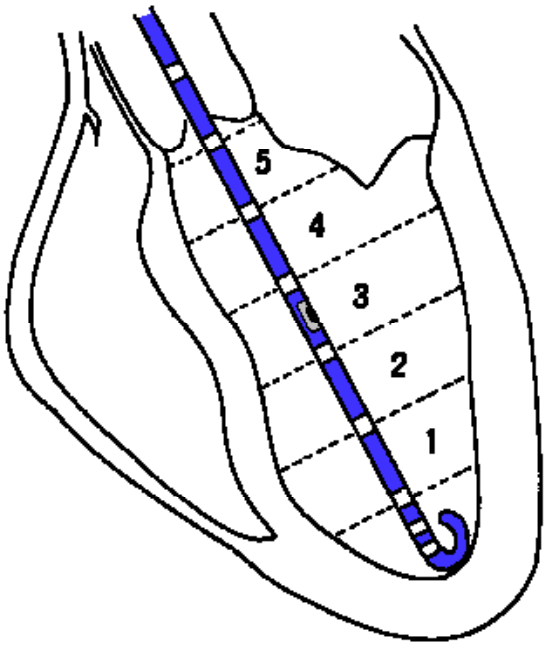


Bild 8: Ballonkatheter - Vorlastsenkung durch Stoppen des Blutflusses in der Vena cava

8 CURRICULUM VITAE

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

9 SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Ich, David Leon Sinning, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema *„Tissue Doppler Imaging, Strain Rate und Strain bei Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen trotz normaler Ejektionsfraktion – Diastolische Funktion und systolische Funktion gemessen mittels Konduktanzkathetermethode und Echokardiographie*“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

10 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. Carsten Tschöpe für die Formulierung der Fragestellung und die fortwährende Unterstützung durch Anregungen, Lob und Kritik.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Dr. med. Regina Gaub bedanken. Ihre aufopferungsvolle Betreuung und fachliche Kompetenz hat nicht nur außerordentlich zum Gelingen dieser Arbeit, sondern auch zur Bestätigung meines Berufswunsches und Vertiefung meiner wissenschaftlichen Interessen beigetragen.

Dem Funktionsbereich Echokardiographie des Campus Benjamin Franklin der Charité, insbesondere Frau Conny Lober, danke ich für die Einführung in diese Methode der kardiologischen Funktionsdiagnostik sowie für die selbstlose Hilfsbereitschaft.

Des Weiteren bedanke ich mich bei der Arbeitsgruppe „Diastole“ für die freundliche Aufnahme in ihren Kreis und die Diskussion der Ergebnisse. Insbesondere Herrn Dr. med. Mario Kasner und Herrn Dr. med. Dirk Westermann möchte ich für ihre hingebungsvolle Hilfe, sowohl bei inhaltlichen als auch formalen und statistischen Fragestellungen, danken. Frau Dr. med. Felicitas Escher danke ich für die freundliche Überlassung der Biopsieergebnisse beim Inflammations- und Virusnachweis.

Auf die Zusammenarbeit mit den genannten und ungenannten, zukünftigen Kollegen der Medizinischen Klinik II Kardiologie/Pulmologie der Charité, Campus Benjamin Franklin, freue ich mich in höchstem Maße.

Dem Direktor der Klinik, Herrn CA Prof. Dr. med. Heinz-Peter Schultheiss, danke ich für seine Unterstützung und Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit.

Meinem Vater danke ich neben seiner konstruktiven Kritik und seinen Verbesserungsvorschlägen auch und vor allem für den emotionalen Rückhalt, der im gesamten Prozess der Promotion eine unermessliche Hilfe dargestellt hat.

Meiner restlichen Familie und meinen Freunden gilt mein besonderer Dank. Sie haben auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

11 LITERATURVERZEICHNIS

[1] Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med 2004; 350(19):1953-1959.

[2] McKee PA, Castelli WP, McNamara PM et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med 1971; 285:1441–1446.

[3] Kannel WB. Influence of multiple risk factors on the hazard of hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16(Suppl 5):S53–S57.

[4] Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1948–1955.

[5] Davie AP, Francis CM, Caruana L et al. The prevalence of left ventricular diastolic filling abnormalities in patients with suspected heart failure. Eur Heart J 1997; 18:981–984.

[6] Bonow RO. Radionuclide angiographic evaluation of left ventricular diastolic function. Circulation 1991; 84:1208–1215.

[7] Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K. Longitudinal changes and prognostic implications of left ventricular diastolic function in first acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 137:910-918.

[8] Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: Framingham Heart Study. Am J Cardiol 1974; 34:29–34.

[9] Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Annu Rev Med 2004; 55:373-394.

[10] Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P et al. Prevalence, Clinical Characteristics, Quality of Life, and Prognosis of Patients with Congestive Heart Failure and Isolated Left Ventricular Diastolic Dysfunction. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17:253-261.

[11] Wheeldon NM, Clarkson P, MacDonald TM. Diastolic heart failure. Eur Heart J. 1994; 15:1689-1697.

[12] Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Normal left ventricular ejection fraction in older persons with congestive heart failure. Chest 1998; 113:867-869.

[13] Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F et al. A national survey of heart failure in French hospitals. The myocardiopathy and heart failure working group of the French Society of Cardiology, the National College of General Hospital Cardiologists and the French Geriatrics Society. Eur Heart J 2000; 21:763-769.

[14] Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. J Am Coll Cardiol 1995; 26:1565–1574.

[15] Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355(3):251-259.

[16] Bhatia RS, Tu JV, Lee DS et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med 2006; 355(3):260-269.

[17] Yamada H, Goh PP, Sun JP. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15(pt 2):1238 –1244.

[18] Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. Heart 2007; 93:155–158.

[19] Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26:1115–1140.

[20] How to diagnose diastolic heart failure. European Study on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J 1998; 19(7):990-1003.

[21] Ramachandran S, Levy D. Defining diastolic heart failure. Circulation 2000; 101:2118-2121.

[22] Pedersen F, Raymond I, Madsen LH et al. Echocardiographic indices of left ventricular diastolic dysfunction in 647 individuals with preserved left ventricular systolic function. Eur J Heart Fail 2004; 6(4):439-447.

[23] Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. Circulation 1986; 74:187-196.

[24] Choong CY, Harrmann HC, Weyman AE et al. Preload dependency of Doppler-derived indices of left ventricular diastolic function in humans. J Am Coll Cardiol 1987; 10:800 – 808.

[25] Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. J Am Coll Cardiol 1997; 30:8-18.

[26] Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. Am J Physiol Circ Physiol 2005; 289(2):H501-512.

[27] Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. Am J Med 2002; 112:437– 445.

[28] Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D et al. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by

Doppler echocardiography? J Am Coll Cardiol 2004; 44:1543–1549.

[29] Bess RL, Khan S, Rosman HS et al. Technical aspects of diastology: why mitral inflow and tissue Doppler are the preferred parameters? Echocardiography 2006; 23:332-339.

[30] Dokainish H, Zoghbi WA, Nagueh SF et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. Circulation 2004; 109:2432–2439.

[31] Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 2006; 47:500 –506.

[32] Goto K, Mikami T, Onozuka H et al. Role of Left Ventricular Regional Diastolic Abnormalities for Global Diastolic Dysfunction in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr 2006; 19:857-864.

[33] Hoffmann R, Lethen H, Hanrath P et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. J Am Coll Cardiol 1996; 27:330-336.

[34] Sebag IA, Handschumacher MD, Ichinose F et al. Quantitative Assessment of Regional Myocardial Function in Mice by Tissue Doppler Imaging – Comparism With Hemodynamics and Sonomicrometry. Circulation 2005; 111:2611-2616.

[35] Weidemann F, Jamal F, Kowalski M et al. Can Strain Rate and Strain Quantify Changes in Regional Systolic Function During Dobutamine Infusion, B-Blockade, and Atrial Pacing – Implications for Quantitative Stress Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15:416-424.

[36] Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. Am J Cardiol 1976; 37:7-11.

[37] Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2:358-367.

[38] Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation 1977; 55:613-618.

[39] Mc Diken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. Ultrasound Med Biol 1992; 18:651-654.

[40] Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. Am J Cardiol 1989; 64:66-75.

[41] Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N et al. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. J Am Coll Cardiol 1995; 25:717-724.

[42] D'hooge J, Rademakers F. Myocardial Motion/Deformation – Principles. Doppler Myocardial Imaging: A Textbook 2006; 6-13.

[43] D'hooge J, Heimdal A, Jamal F et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. Eur J Echocardiography 2000; 1:154-170.

[44] Abraham TP, Belohlavek M, Thomson HL et al. Time to Onset of Regional Relaxation: Feasibility, Variability and Utility of a Novel Index of Regional Myocardial Function by Strain Rate Imaging. JACC 2002; 9:1531-1537.

[45] Baan J, van der Velde ET, de Bruin HG et al. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. Circulation 1984; 70:812-823.

[46] Steendijk P, Staal E, Baan J et al. Hypertonic saline method accurately determines parallel conductance for dual-field conductance catheter. Am J Physiol 2001; 281:H755–H763.

[47] Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation 2001; 104(7):779-782.

[48] Kasner M, Westermann D, Tschoepe C et al. Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Diastolic Function in Heart Failure With Normal Ejection Fraction: A Comparative Doppler-Conductance Catheterization Study. Circulation 2007; 116:637-647.

[49] Lim TK, Ashrafian H, Dwivedi G et al. Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: implication for diagnosis of diastolic heart failure. Eur J Heart Fail 2006; 8:38-45.

[50] Van Heerebeek L, Borbely A, Paulus WJ et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. Circulation 2006; 113:1966-1973.

[51] Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 2000; 102:1788 –1794.

[52] Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. Circulation 2002; 105:595–

601.

[53] Mottram PM, Leano R, Marwick TH. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. Am J Cardiol 2003; 92:1434–1438.

[54] Quinones MA. Assessment of diastolic function. Prog Cardiovasc Dis 2005; 47:340–355.

[55] Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR Jr, Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1819–1826.

[56] Tschoepe C, Gaub R, Schultheiss HP et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. Eur Heart J 2005; 26:2277–2284.

[57] Brunazzi MC, Chirillo F, Pasqualini M et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed-Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. Am Heart J 1994; 128:293–300.

[58] Nagueh SF, Middleton KJ, Quinones MA et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1527–1533.

[59] Sohn DW, Chai IH, Lee YW et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. J Am Coll Cardiol 1997; 30:474–480.

[60] Nagueh SF, Sun H, Khoury DS et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. J Am Coll Cardiol 2001; 37:278–285.

[61] Hasegawa H, Little WC, Cheng CP et al. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1590–1597.

[62] Rivas-Gotz C, Manolios M, Nagueh SF et al. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. Am J Cardiol 2003; 91:780–784.

[63] Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Seward JB, Appleton CP, Egstrup K. Color M-mode and pulsed wave tissue Doppler echocardiography: powerful predictors of cardiac events after first myocardial infarction. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14:757–763.

[64] Rajiv C, Vinereanu D, Fraser AG. Tissue Doppler imaging for the evaluation of patients with

hypertrophic cardiomyopathy. Curr Opin Cardiol 2004; 19:430–436.

[65] Wang J, Khoury DS, Nagueh SF et al. Global Diastolic Strain Rate for the Assessment of Left Ventricular Relaxation and Filling pressures. Circulation 2007; 115:1376-1383.

[66] Diwan A, McCulloch M, Nagueh SF et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. Circulation 2005; 111:3281–3289.

[67] Yip G, Wang M, Sanderson JE et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? Heart 2002; 87:121–125.

[68] Vinereanu D, Nicolaides E, Fraser AG et al. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. Eur J Heart Fail 2005; 7:820–828.

[69] Garcia EH, Perna ER, Rodriguez L et al. Reduced systolic performance by tissue Doppler in patients with preserved and abnormal ejection fraction: new insights in chronic heart failure. Int J Cardiol 2006; 108:181–188.

[70] Borlaug BA, Melenovsky V, Kass DA et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. Circulation 2006; 114:2138 –2147.

[71] Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. Circulation 2006; 113:296 –304.

[72] Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. Circulation 2005; 111:2306 – 2312.

[73] Paulus WJ, Tschoepe C, Brutsaert DL et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J April 11, 2007. DOI: 10.1093/eurheart/ehm037. Available at: http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/ehm037v1. Accessed June 30, 2007.

[74] Urheim S, Edvardsen T, Smiseth OA et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography: validation of a new method to quantify regional myocardial function. Circulation 2000; 102:1158-1164.

[75] Kukulski T, Jamal F, Sutherland GR et al. Acute changes in systolic and diastolic events during clinical angioplasty: a comparism of regional velocity, strain rate, and strain measurement. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15:1-12.

[76] Reisner SA, Lysyansky P, Friedman Z et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17:630–633.

[77] Cohen-Solal A. Diastolic heart failure: myth or reality? Eur J Heart Fail 2002; 4:395-400.

[78] Cohen-Solal A, Caviezal B, Gourgon R et al. Effects of aging on left ventricular-atrial coupling in man: assessment by means of aterial effective and left ventricular elastances. J Hum Hypertens 1996; 10:111-116.

[79] Gillebert T, Leite-Moreira A, De HS. Relaxation-systolic pressure relation. A load-independent assessment of left ventricular contractility. Circulation 1997; 95:745-752.

[80] Heinein M, Gibson D. Long axis function in disease. Heart 1999; 81:229-231.

[81] Yip G, Wang M, Sanderson J et al. Left ventricular long axis in diastolic heart failure: is left ventricular function truly normal? Eur J Echocardiogr 2000; 2(Suppl 2):S60.

[82] Little WC, Freeman GL, O'Rourke RA. Simultaneous determination of left ventricular end-systolic pressure-volume and pressure-dimension relationships in closed-chest dogs. Circulation 1985; 71:1301-1308.

[83] Abraham TP, Nishimura RA. Myocardial strain: can we finally measure contractility? J Am Coll Cardiol 2001; 37:731-734.

[84] Sutherland GR, Stewart MJ, Guell-Peris FJ et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. J Am Soc Echocardiogr 1994; 7:441-458.

[85] Yamazaki N, Mine Y, Yamagashi M et al. Analysis of ventricular wall motion using color-coded tissue Doppler imaging system. Jpn J Apll Phys 1994; 33:3141-3146.

[86] Palka P, Lange A, McDicken WN et al. Doppler tissue imaging: myocardial wall motion velocities in normal subjects. J Am Soc Echocardiogr 1995; 8:659-668.

[87] Belohlavek M, Pislaru C, Seward JB et al. Real-time strain rate echocardiographic imaging: temporal and spatial analysis of postsystolic compression in acutely ischemic myocardium. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14:360-369.

[88] Hashimoto I, Li X, Sahn DJ et al. Myocardial strain rate is a superior method for evaluation of left ventricular subendocardial function compared with tissue Doppler imaging. J Am Coll Cardiol 2003; 42:1574-1583.

[89] Weidemann F, Mertens L, Sutherland GR et al. Quantitation of localized abnormal deformation in asymetric nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a velocity, strain and strain Doppler myocardial imaging study. Pediatr Cardiol 2001; 22:534-537.

[90] Voigt JU, Lindernmeier G, Hatle L et al. Strain rate imaging fort he assessment of preload-dependent changes in regional left ventricular diastolic longitudinal function. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15:13-19.

[91] Morris JJ 3rd, Pellom GL, Wechsler As. Quantification of the contractile response to injury: assessment of the work-length relationship in the intact heart. Circulation 1987; 76:717-727.

[92] Abraham TP, Laskowski C, Sieck GC et al. Myocardial contractility by strain echocardiography: comparison with physiological measurements in an in vitro model. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285:2599-2604.

[93] Heimdal A, Stoylen A, Skjaerpe T et al. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. J Am Soc Echocardiogr 1998; 11:1013-1019.

[94] Voigt JU, Arnold M, Hatle L et al. Assessment of regional longitudinal strain rate derived from Doppler myocardial imaging indices in normal and infarcted myocardium. J Am Soc Echocardiogr 2000; 13:588-598.

[95] Quinones MA, Gaasch WH, Alexander JK. Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. Circulation 1976; 53:293-302.

[96] Baim DS, Grossmann W. Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1996.

[97] Yamada H, Oki T, Ito S et al. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue Doppler imaging: comparison with peak dP/dt of the left ventricular pressure curve. J Am Soc Echocardiogr 1998; 11:442-449.

[98] Greenberg NL, Firstenberg MS, Garcia MJ et al. Dopplerderived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. Circulation 2002; 105:99-105.

[99] Weidemann F, Jamal F, Rademakers FE et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. Am J Physiol 2002; 283:H792-H799.

[100] Li X, Jones M, Sahn DJ et al. Strain Rate Acceleration Yields a Better Index for Evaluating Left Ventricular Contractile Function as Compared with Tissue Velocity Acceleration During Isovolumetric Contraction Time: An In Vivo Study. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16:1211-1216.