

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

# DISSERTATION

## Rechtsherzfunktion in der präklinischen diastolischen Dysfunktion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marny Bathe

aus Oberkrämer

Datum der Promotion: 23.06.2019



## Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Brand A, Bathe M, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rütke M, Regitz-Zagrosek V, Stangl K, Knebel F, Stangl V, Dreger H, Right heart function in impaired left ventricular diastolic function: 2D speckle tracking echocardiography-based and Doppler-tissue imaging-based analysis of the right atrial and ventricular function, *Echocardiography*, 2017;

sowie zur Veröffentlichung eingereicht in: Brand A, Bathe M, Hübscher A, Baldenhofer G, Hättasch R, Seeland U, Oertelt-Prigione S, Rütke M, Regitz-Zagrosek V, Stangl K, Dreger H, Stangl V, Knebel F, Normative reference data, determinants and clinical implications of the right atrial reservoir function assessed by 2D speckle tracking echocardiography, *Echocardiography*, 2018.

## Inhaltsverzeichnis

Vorwort .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	8
Tabellenverzeichnis .....	12
Abbildungsverzeichnis .....	14
Zusammenfassung .....	15
Abstract .....	16
1. Einleitung .....	17
1.1. Rechtsherzfunktion in der präklinischen diastolischen Dysfunktion .....	17
1.2. Herzinsuffizienz .....	17
1.3. Präklinische diastolische Dysfunktion .....	18
1.3.1. Epidemiologie der präklinischen diastolischen Dysfunktion .....	18
1.3.2. Progredienz der präklinischen diastolischen Dysfunktion zur Herzinsuffizienz .....	19
1.3.3. Diagnostik der präklinischen diastolischen Dysfunktion .....	20
1.4. Deformationsbildgebung .....	25
1.4.1. Deformationsanalyse mittels Speckle Tracking Echokardiographie .....	25
1.4.2. Deformationsbildgebung in der Untersuchung des rechten Ventrikels .....	27
1.4.3. Deformationsbildgebung in der Untersuchung des rechten Vorhofes .....	28
1.5. Fragestellung .....	30
2. Methoden .....	31
2.1. Studiendesign .....	31
2.2. Studienpopulation und Rekrutierung .....	31
2.2.1. Allgemein .....	31
2.2.2. Teilnehmerinnen der echokardiographischen Untersuchung .....	33
2.3. Untersuchungen .....	34
2.3.1. transthorakale Echokardiographie .....	34

2.3.1.1. Einteilung der diastolischen Funktion.....	34
2.3.1.2. Diameter und Flächen des rechten Herzens.....	34
2.3.1.3. Volumetrische Beurteilung des rechten Ventrikels.....	37
2.3.1.4. Echokardiographische Abschätzung des maximalen systolischen Druckunterschiedes zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel über die vereinfachte Bernoulli-Gleichung .....	38
2.3.1.5. Nichtvolumetrische Beurteilung der Funktion des rechten Ventrikels ....	39
2.3.1.6. Rechtsventrikuläre diastolische Funktion .....	40
2.3.2. Offline Analysen mittels Speckle Tracking Echokardiographie.....	42
2.3.2.1. 2D Speckle Tracking Analyse des rechten Ventrikels.....	42
2.3.2.2. 2D Speckle Tracking Analyse des rechten Vorhofes .....	44
2.3.2.3. 2D Speckle Tracking Analyse des linken Herzens.....	45
2.3.3. Intra- und Interuntersuchervariabilität .....	45
2.4. Auswertung und statistische Analyse.....	46
2.5. Ethische und rechtliche Grundlagen .....	46
3. Ergebnisse.....	47
3.1. Deskriptive Statistik.....	47
3.1.1. Demographische Daten und körperliche Untersuchung .....	47
3.2. Echokardiographische Ergebnisse.....	50
3.2.1. Linksventrikuläre Parameter .....	50
3.2.2. Rechtsventrikuläre Parameter .....	52
3.2.3. Myokardfunktion .....	54
Strain der rechtsventrikulären freien Wand .....	55
Strain des rechten Vorhofes .....	56
Durchschnittlicher Strain der drei Einzelsegmente der rechtsventrikulären freien Wand.....	57
Durchschnittlicher Strain des rechten und linken Atriums.....	58
Durchschnittlicher Strain des rechten und linken Ventrikels.....	59

3.3. Zusammenhang zwischen der Funktion des rechten Herzens und kardiovaskulären Risikofaktoren .....	60
3.3.1. Korrelation verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der rechtsatrialen Funktion .....	60
3.3.2. Korrelation verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der rechtsventrikulären Funktion .....	61
3.4. Zusammenhang zwischen der diastolischen Dysfunktion und klinischen sowie echokardiographischen Parametern mittels logistischer Regression .....	62
3.5. Intra-Klassen-Korrelation .....	66
4. Diskussion .....	67
4.1. Speckle Tracking Echokardiographie des rechten Vorhofes .....	67
4.1.1. Vergleich der vorliegenden Ergebnisse im Kontext anderer Studien .....	68
4.1.2. Einflussfaktoren auf den rechtsatrialen Strain .....	68
4.1.3. Pathophysiologische Überlegungen .....	69
4.1.4. Vergleich der myokardialen Funktionsveränderungen beider Vorhöfe .....	70
4.2. Speckle Tracking Echokardiographie des rechten Ventrikels .....	71
4.2.1. Funktionsanalyse des rechten Ventrikels .....	71
4.2.2. Vergleich der myokardialen Funktionsveränderung beider Ventrikel .....	74
4.3. Veränderung konventioneller echokardiographischer Parameter des rechten Ventrikels in der diastolischen Dysfunktion .....	75
4.4. Übergang der präklinischen diastolischen Dysfunktion zu einer manifesten Herzinsuffizienz .....	75
4.5. Vergleich zwischen konventionellen und neuen echokardiographischen Parametern .....	77
5. Limitationen dieser Arbeit .....	79
6. Schlussfolgerung und Ausblick .....	80
7. Literaturverzeichnis .....	81
8. Eidesstattliche Erklärung .....	95
9. Lebenslauf .....	96

10. Veröffentlichungen.....	98
10.1. Publikationen .....	98
10.2. Posterpräsentationen .....	99
11. Danksagung .....	100

## Abkürzungsverzeichnis

2D STE	2D Speckle Tracking Echocardiography
A reverse-Welle	Rückwärtsfluss in die Pulmonalvenen während der atrialen Kontraktion
A	atrial, transmitrale Flussgeschwindigkeit während der atrialen Kontraktion in der Spätdiastole
A'	Verformungsgeschwindigkeit des Mitralklappenannulus während der atrialen Kontraktion
ACC	American College of Cardiology
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
A <sub>dur</sub>	Dauer der A-Welle während des transmitralen Einflusses
AHA	American Heart Association
AR <sub>dur</sub>	Verhältnis der Dauer des atrialen Rückstroms zu der Dauer der A-Welle
ASE	American Society of Echocardiography
BEFRI	Berliner Frauen Risikoevaluationsstudie
BMI	Body-Mass-Index
BNP	brain natriuretic peptide
Bpm	Beats per minute
CW	Continuous-wave
DD 0	normale diastolische Funktion
DD	diastolische Dysfunktion
DT	Dezelerationszeit
D-Welle	diastolischer Vorwärtsfluss aus den Pulmonalvenen
E	early, transmitrale Flussgeschwindigkeit während der frühdiastolischen Ventrikelfüllung
E/A	Verhältnis der transmitralen Flussgeschwindigkeiten E und A zueinander
E/E'	Ratio aus frühdiastolischer transmitraler Flussgeschwindigkeit und Mitralklappenringgeschwindigkeit
E'	Verformungsgeschwindigkeit des Mitralklappenannulus während der frühdiastolischen Ventrikelfüllung
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging

ED	enddiastolisch
EF	Ejektionsfraktion (Auswurfraction)
EKG	Elektrokardiogramm
ES	endsystolisch
ET	Ejektionszeit
FAC	fractional area change
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GIM	Institut für Geschlechterforschung in der Medizin
GLPS	globaler longitudinaler peak systolic Strain
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction)
HFREF	Heart failure with reduced ejection fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction)
ICC	intraclass correlation coefficient
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
KHK	koronare Herzerkrankung
LA	linker Vorhof
LAVI	linksatrialer Volumenindex
LDL	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LV	linksventrikulär, linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDVI	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MPI	myocardial performance index
MRT	Magnetresonanztomographie
NT- proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OAK	orale Antikoagulation
PAP	pulmonalarterieller Druck
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck (mean pulmonary capillary wedge pressure)

PDD	präklinische diastolische Dysfunktion
PW	Pulsed-wave
RA	rechtsatrial/rechter Vorhof
RAP	rechtsatrialer Druck
ROI	region of interest
RV A'	spätdiastolische Trikuspidalklappenringgeschwindigkeit
RV AT	rechtsventrikuläre Beschleunigungszeit
RV E	frühdiaastolische trikuspidale Flussgeschwindigkeit
RV E'	frühdiaastolische Trikuspidalklappenringgeschwindigkeit
RV EDV	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RV EF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RV ESV	rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
RV IVA	rechtsventrikuläre isovolumetrische Beschleunigung
RV IVCT	rechtsventrikuläre isovolumetrische Kontraktionszeit
RV IVRT	rechtsventrikuläre isovolumetrische Relaxationszeit
RV IVV	rechtsventrikuläre myokardiale Spitzengeschwindigkeit der isovolumetrischen Kontraktion
RV S'	rechtsventrikuläre systolische Exkursionsgeschwindigkeit
RV	rechter Ventrikel
RVLS	longitudinaler systolischer rechtsventrikulärer Strain
RVMPI	rechtsventrikulärer myokardialer performance index/Tei-Index
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
RVSP	rechtsventrikulärer systolischer Druck
S Welle	atriale Füllung aus den Pulmonalvenen während der ventrikulären Systole
S/D Ratio	Verhältnis der atrialen Füllung aus den Pulmonalvenen während der ventrikulären Systole und dem diastolischen Vorwärtsfluss aus den Pulmonalvenen
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
SPSS	statistical package for social sciences
SR	Strainrate
STE	Speckle Tracking Echokardiographie
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion

TDI	tissue doppler imaging
Tei-Index	myocardial performance index, MPI
TPVI	kathetergestützte Pulmonalklappenimplantation (transcatheter pulmonal valve implantation)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der dopplerechokardiographischen Kriterien zur Klassifikation der diastolischen Dysfunktion .....	23
Tabelle 2: Darstellung der Normwerte der echokardiographischen Parameter des rechten Herzens .....	41
Tabelle 3: Klinische Charakteristika der gesamten Studienpopulation .....	47
Tabelle 4: Übersicht der echokardiographischen Untersuchungsergebnisse des linken Herzens .....	50
Tabelle 5: Übersicht der echokardiographischen Untersuchungsergebnisse des rechten Herzens .....	52
Tabelle 6: Übersicht der myokardialen Funktionsparameter mittels Speckle Tracking Analyse.....	54
Tabelle 7: Korrelation zwischen der Funktion des rechten Vorhofes und verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren.....	60
Tabelle 8: Korrelation verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren mit dem Strain der rechtsventrikulären freien Wand.....	61
Tabelle 9: Korrelation des rechtsventrikulären und rechtsatrialen Strain mit dem pulmonalarteriellen Druck.....	61
Tabelle 10: Univariate logistische Regression zwischen der diastolischen Dysfunktion und ausgewählten echokardiographischen Parametern.....	62
Tabelle 11: Multivariate logistische Regression zwischen der diastolischen Dysfunktion und ausgewählten echokardiographischen Parametern.....	63

Tabelle 12: Univariate logistische Regression zwischen der diastolischen Dysfunktion und ausgewählten echokardiographischen Messwerten sowie klinischen Parametern. 64

Tabelle 13: Multivariate logistische Regression zwischen der diastolischen Dysfunktion und ausgewählten echokardiographischen Messwerten sowie klinischen Parametern. 65

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Echokardiographische Darstellung eines apikalen vier-Kammer-Blicks. ...	36
Abbildung 2: Beispielhafte Darstellung der Vermessung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes .....	36
Abbildung 3: Darstellung eines apikalen vier-Kammer-Blicks zur Ermittlung der fractional area change (FAC) .....	37
Abbildung 4: Darstellung eines M-Mode Bildes zur Abmessung von TAPSE .....	39
Abbildung 5: Beispielhafte Darstellung einer Speckle Tracking Analyse des rechten Ventrikels.....	43
Abbildung 6: Beispielhafte Darstellung einer Speckle Tracking Analyse des RA .....	44
Abbildung 7: Vergleich des durchschnittlichen Strains der rechtsventrikulären freien Wand .....	55
Abbildung 8: Vergleich des durchschnittlichen rechtsatrialen Strains .....	56
Abbildung 9: Vergleichende Darstellung des basalen, mittleren und apikalen Strains der rechtsventrikulären freien Wand .....	57
Abbildung 10: Vergleichende Darstellung der Reservoirfunktion des linken und rechten Vorhofes .....	58
Abbildung 11: Vergleichende Darstellung des globalen longitudinalen peak Strains (GLPS) des linken Ventrikels sowie des rechtsventrikulären longitudinalen Strains der freien Wand .....	59

## Zusammenfassung

Patienten mit präklinischer diastolischer Dysfunktion (PDD) haben ein hohes Risiko eine diastolische Herzinsuffizienz zu entwickeln. Bisherige Untersuchungen zur PDD beziehen sich ausschließlich auf die funktionellen und strukturellen Veränderungen des linken Herzens. Im Rahmen dieser Studie sollen anhand einer gut charakterisierten Gruppe von Frauen die Veränderungen des rechten Herzens untersucht werden. Hierzu wurden 473 Teilnehmerinnen der Berliner Frauen Risikoevaluationsstudie (BEFRI), einer großen Querschnittsstudie des Ballungsraumes Berlin, prospektiv eingeschlossen. Es erfolgte die Erhebung echokardiographischer Standardparameter, Parameter der diastolischen Dysfunktion (DD) sowie des rechtsatrialen und rechtsventrikulären Strains mittels standardisierter Echokardiographie und Speckle Tracking Echokardiographie (STE).

152 Frauen (34,7%) zeigten eine relevant verminderte diastolische Funktion. Verglichen mit den Studienteilnehmerinnen ohne DD (DD 0) hatten die Frauen mit DD einen signifikant weniger negativen Strain der rechtsventrikulären (RV) freien Wand (DD 0 -  $26,5 \pm 5,4\%$  vs. DD  $-24,1 \pm 5,5\%$ ;  $p \leq 0,05$ ) sowie einen verminderten rechtsatrialen (RA) Strain (DD 0  $44 \pm 12,7\%$  vs. DD  $34,9 \pm 11,2\%$ ;  $p \leq 0,001$ ). In den vergleichenden Deformationsanalysen des linken Herzens stellte sich eine isomorphe Reduktion des linksatrialen (LA) und linksventrikulären (LV) Strains dar. Durchgeführte Korrelationsanalysen zeigten den größten Einfluss des Parameters Body Mass Index (BMI) auf den RA und RV Strain ( $p \leq 0,001$ ). In der logistischen Regressionsanalyse konnte für die klinischen Einflussgrößen Alter und BMI der größte Zusammenhang mit der DD ( $p \leq 0,001$ ) dargelegt werden.

Die dargestellten Ergebnisse zeigen eine Einschränkung der myokardialen Funktion, noch bevor es zu einem Auftreten erster klinischer Beschwerden oder einem Anstieg der Füllungsdrücke beziehungsweise erhöhter Volumina kommt. Die Reduktion der myokardialen Deformation findet gleichermaßen in allen vier Herzkammern statt, was einen globalen fibrotischen Umbauprozess vermuten lässt. Wahrscheinliche Ursache dieses umfassenden Remodelingprozesses ist die Kumulation kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die Deformationsbildgebung stellt sich als sensitiver Parameter zur Evaluation dieser frühen Funktionsverluste dar.

## Abstract

Patients with preclinical diastolic dysfunction (PDD) are prone to develop heart failure with preserved ejection fraction. Previous studies described only the functional and structural impairment of the left heart in PDD. In this study we investigated changes of the right heart in a well phenotyped cohort of woman.

473 women from the BErlin Femal Risk evaluation (BEFRI) study, a cross-sectional trial from the general population in Berlin, Germany, were prospectively enrolled. We analyzed echocardiographic parameters of diastolic dysfunction (DD), right atrial and right ventricular Strain using standard and two-dimensional speckle tracking echocardiography.

152 women showed a significant impairment of diastolic function. Compared to women with normal diastolic function (DD 0), those with DD presented a less negative Strain of the right ventricular (RV) free wall (DD 0  $-26,5 \pm 5,4$  vs. DD  $-24,1 \pm 5,5\%$ ;  $p \leq 0,05$ ), and a markedly reduced right atrial (RA) Strain (DD 0  $44 \pm 12,7$  vs. DD  $34,9 \pm 11,2\%$ ;  $p \leq 0,001$ ). Related deformation analysis of the left heart revealed an isomorph reduction of the left atrial (LA) and left ventricular (LV) Strain. In correlation analysis, strongest impact for reduction of RA and RV Strain was shown for Body Mass Index (BMI) ( $p \leq 0,001$ ). In logistic regression analysis, clinical parameters BMI and age showed the greatest effect on DD ( $p \leq 0,001$ ).

Our results demonstrate an impairment of myocardial function before clinical symptoms, a significant increase of RV filling pressure or elevated volume arise. The reduction of myocardial deformation capacity occurs simultaneously in all chambers of the heart, so that one might assume a global fibrotic process due to the accumulation of cardiovascular risk factors. Strain imaging is a sensitive tool to evaluate early impairment of myocardial function in patients with PDD.

# 1. Einleitung

## 1.1. Rechtsherzfunktion in der präklinischen diastolischen Dysfunktion

Die präklinische diastolische Dysfunktion (PDD) ist definiert als diastolische Dysfunktion (DD) in Abwesenheit von Symptomen einer Herzinsuffizienz und mit normaler systolischer Pumpfunktion des linken Ventrikels.<sup>1</sup> Das American College of Cardiology (ACC) und die American Heart Association (AHA) haben die Herzinsuffizienz in 4 Stadien kategorisiert. Stadium A ist beschrieben als ein hohes Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz ohne strukturelle Veränderungen des Herzens, in Stadium B stellt sich bereits eine strukturelle Herzerkrankung ohne Anzeichen oder Symptomatik einer Herzinsuffizienz dar. Stadium C ist definiert als symptomatische Herzinsuffizienz und Stadium D als therapierefraktäre Herzinsuffizienz. Die Krankheitsentität der PDD fällt somit in Stadium B der Herzinsuffizienz.<sup>1</sup> Vogel et al. beschrieben in ihrer Studie ein 3-Jahres Risiko von 11,6% für die Progression einer PDD zu einer symptomatischen Herzinsuffizienz.<sup>2</sup> Etablierte echokardiographische Parameter in der Diagnostik der PDD beziehen sich gegenwärtig ausschließlich auf funktionelle Veränderungen des linken Herzens.<sup>1</sup> Untersuchungen der Funktion des rechten Herzens in der PDD sind bislang nicht beschrieben.

## 1.2. Herzinsuffizienz

Der Begriff Herzinsuffizienz beschreibt das Unvermögen des Herzens, bei normalem linksventrikulären Füllungsdruck das für den Erhalt des Stoffwechsels notwendige Herzzeitvolumen aufzubringen. Hierbei wird zwischen einer Einschränkung der systolischen Funktion (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF), also einer verminderten Auswurfleistung, und einer Störung der diastolischen Funktion (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), also einer erschwerten diastolischen Füllung durch Störung der Relaxation beziehungsweise der Compliance, unterschieden. Der Grenzwert für das Vorliegen einer normalen bzw. annähernd normalen systolischen Funktion liegt bei einer Auswurffraktion (Ejektionsfraktion, EF) von 50%.<sup>3</sup>

Etwa 2% der Bevölkerung leiden an einer chronischen Herzinsuffizienz, wobei mehr als die Hälfte der Betroffenen eine Herzinsuffizienz mit erhaltener EF aufweist.<sup>4-7</sup> Diese Patienten sind im Durchschnitt älter, oft weiblich, haben im Mittel einen höheren BMI, häufiger einen arteriellen Hypertonus, Vorhofflimmern sowie einen niedrigeren

Hämoglobinwert. Dagegen wird seltener eine koronare Herzerkrankung (KHK) beschrieben. Meist fällt das brain natriuretic peptide (BNP) bei Menschen mit HFpEF geringer aus als bei Betroffenen mit HFrEF. Durch effiziente Therapiemöglichkeiten steigt die Überlebensrate der Patienten mit HFrEF kontinuierlich an, während die Mortalitäts- sowie die Hospitalisierungsrate der Patienten mit HFpEF sich nicht signifikant verändert hat.<sup>7, 8</sup>

### **1.3. Präklinische diastolische Dysfunktion**

#### **1.3.1. Epidemiologie der präklinischen diastolischen Dysfunktion**

Es gibt nur eine geringe Anzahl an Studien, die diese frühe Form der Herzinsuffizienz untersucht haben. Bislang erhobene epidemiologische Daten sprechen für eine hohe Prävalenz besonders in der älteren Bevölkerungsschicht.

In einer australischen Studie an 1275 Frauen und Männern im Alter von 65-85 Jahren zeigte sich eine Prävalenz der leichten PDD von 23,5%, sowie der mäßig bis schweren PDD von 5,6%.<sup>6</sup> Die Kategorisierung der PDD erfolgte dabei anhand echokardiographischer Parameter, welche im weiteren Verlauf detailliert erläutert werden. Ähnliche Ergebnisse erzielten Redfield et al. 2003 bei der Untersuchung von 2042 Männern und Frauen aus Minnesota. Hierbei fand sich eine Prävalenz der leichten PDD von 20,6% und der mäßig bis schweren PDD von 6,8%. In der Hochrisikogruppe, definiert durch die Parameter Alter  $\geq$  65 Jahre und Hypertonus oder KHK, ergab sich ein Aufkommen der leichten PDD von 47,6% und der mäßig bis schweren PDD von 16,5%.<sup>4</sup> Eben solche Ergebnisse stellten sich auch in den Publikationen von Mureddu et al. sowie Lam et al. dar. Hier ergab sich eine Prävalenz der PDD in der älteren Bevölkerung von 35,4% bzw. 36% der Studienteilnehmer.<sup>9, 10</sup>

### **1.3.2. Progredienz der präklinischen diastolischen Dysfunktion zur Herzinsuffizienz**

Wenige Studien haben bislang das Risiko sowie die Risikofaktoren der Krankheitsprogression von der PDD zur symptomatischen diastolischen Herzinsuffizienz untersucht. Vogel et al. beschrieben ein 3-Jahres Risiko der Progression vom asymptomatischen Stadium B der Herzinsuffizienz zum symptomatischen Stadium C von 11,6%. Risikofaktoren waren neben dem echokardiographisch messbaren Schweregrad der diastolischen Dysfunktion vor allem das Lebensalter und eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .<sup>2</sup> Achong et al. beobachteten über einen Zeitraum von 3,6 Jahren Patienten mit PDD. Es zeigte sich eine Krankheitsprogression zur symptomatischen Herzinsuffizienz bei 27% der Betroffenen. Bei 52% der Studienteilnehmer fand sich keine Änderung in der diastolischen Funktion des Herzens. Interessanterweise kam es bei 21% der Probanden zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion. Während eine Krankheitsprogression mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert war, stellte sich in der Subgruppe mit verbesserter diastolischer Funktion eine Verminderung der Sterblichkeit dar.<sup>11</sup> Bezüglich der Risikofaktoren ergab sich in der Untersuchung von Mureddu et al. das Lebensalter als unabhängiger prädiktiver Marker für die Progression der PDD zu einer symptomatischen Herzinsuffizienz. Während in der Gruppe der 65- bis 74-jährigen Männer und Frauen eine Prävalenz von 30,7% der PDD bestand, zeigte sich in der Altersgruppe über 74 Jahre bei Frauen und Männern ein Gesamtaufkommen der PDD von 44,1%. Bezogen auf das Geschlecht ergaben sich keine Unterschiede in der Krankheitshäufigkeit.<sup>9</sup> Untersuchungen von Abhayaratna et al. fanden als unabhängige Risikofaktoren für die Progression zur symptomatischen diastolischen Herzinsuffizienz die Faktoren Lebensalter, arterieller Hypertonus, Übergewicht, Diabetes mellitus sowie ein stattgehabter Myokardinfarkt.<sup>6</sup> Aufgrund des demographischen Wandels ist davon auszugehen, dass die PDD vor allem in den Industrienationen in Zukunft weiter zunehmen wird.

### 1.3.3. Diagnostik der präklinischen diastolischen Dysfunktion

Das Verständnis für die Veränderungen der echokardiographischen Funktions- und Strukturparameter setzt einen Einblick in die Physiologie der Herzaktion und der pathophysiologischen Veränderungen in der diastolischen Dysfunktion voraus.

Der Herzzyklus setzt sich aus den Komponenten Diastole und Systole zusammen. Der regelrechte Ablauf dieser Phasen ist abhängig von der Fähigkeit der Ventrikel, sich den Erfordernissen dieses Wechsels anzupassen. Während der Diastole müssen sich die Ventrikel entspannen, um auch bei verhältnismäßig geringem Druck in den Vorhöfen ausreichend gefüllt zu werden. Während der Systole ist ein schneller Druckanstieg notwendig um genügend Schlagvolumen gegen den arteriellen Druck auszuwerfen.<sup>12, 13</sup>

Die ventrikuläre Diastole beginnt mit dem Schluss der Aortenklappe. Der Zeitpunkt bis zur Öffnung der Mitralklappe wird als isovolumetrische Relaxation bezeichnet. Während dieser Phase kommt es zu einem steilen Druckabfall im Ventrikel. Sobald der atriale Druck den linksventrikulären Druck übersteigt, öffnet sich die Mitralklappe und es kommt zur schnellen ventrikulären Füllung. Während des ersten Drittels dieser Zeitspanne fällt der ventrikuläre Druck weiter ab, da sich die aktive Relaxation auf zellulärer Ebene noch fortsetzt. Danach ist die schnelle ventrikuläre Füllung vor allem von der ventrikulären Compliance abhängig. Physiologisch fließen ca. 80% der Ventrikelfüllung während dieses Zeitraumes aus dem Vorhof in den Ventrikel. Es schließt sich die Diastase an, während derer bei Druckgleichheit im Vorhof und Ventrikel maximal 5% der Füllung stattfindet. Es folgt die atriale Kontraktion, die die übrigen 15-20% der ventrikulären Füllung bedingt. Veränderungen auf zellulärer Ebene führen zu Störungen von Relaxation und Compliance. Die ventrikuläre Füllung verschiebt sich in die Spätdiastole und der Anteil der Füllung während der atrialen Kontraktion nimmt zu.<sup>14</sup>

Als nichtinvasive und reproduzierbare diagnostische Methode hat sich die transthorakale Echokardiographie etabliert.<sup>15, 16</sup> Die Diagnose einer PDD setzt eine normale bzw. maximal leicht reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) voraus sowie ein normales linksventrikuläres Volumen.<sup>17</sup> Ein arterieller Hypertonus, als zentraler Risikofaktor der diastolischen Dysfunktion, führt zu einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie und myokardialem Remodeling. Messbar werden diese strukturellen Veränderungen über den LV-Massenindex.<sup>12, 17, 18</sup> Mehrere Studien haben gezeigt, dass das linksatriale Remodeling einen zentralen Marker in der Diagnostik der

diastolischen Dysfunktion darstellt. Als struktureller Parameter kann hier das LA Volumen herangezogen werden.<sup>6, 19</sup> Verschiedene große Studien haben dargestellt, dass ein linksatrialer Volumenindex (LAVI)  $\geq 34$  ml/m<sup>2</sup> unter anderem ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist.<sup>12</sup>

Mittels Echokardiographie lassen sich eine Vielzahl von hämodynamischen Parametern erheben, die zur Beschreibung der diastolischen Funktion genutzt werden können. Eine beginnende diastolische Funktionsstörung ist gekennzeichnet durch gestörte linksventrikuläre Relaxationsvorgänge (Relaxationsstörung). Erkennbar wird dies echokardiographisch durch eine Abnahme des Druckgradienten zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel, sowie einem steigenden Anteil der linksatrialen Kontraktion an der ventrikulären Füllung in der Spätdiastole.<sup>20</sup> Mittels Pulsed-wave (PW) Doppler lassen sich die transmitralen Flussprofile ermitteln, welche die veränderte ventrikuläre Füllung beschreiben. Die E-Welle (E = early) entspricht dem frühen diastolischen Einstrom. Durch den Verlust der linksventrikulären Relaxationsfähigkeit kommt es zu einem Abfall der frühdiastolischen transmitralen Flussgeschwindigkeit und somit zu einer Abnahme der E-Wellengeschwindigkeit. Konsekutiv ist die atriale Vorlast erhöht und die atriale Kontraktion übernimmt prozentual einen größeren Anteil an der ventrikulären Füllung. Die A-Welle (A = atrial) beschreibt den späten diastolischen Einstrom durch die atriale Kontraktion. Je geringer die Relaxationsfähigkeit ist, desto größer ist der Anteil der diastolischen Ventrikelfüllung durch die atriale Kontraktion in der Spätdiastole. Die maximale Flussgeschwindigkeit der A-Welle nimmt somit zu. Die E/A-Ratio stellt das Verhältnis der beiden Geschwindigkeiten zueinander dar. Eine geringe Ratio ist hinweisend auf eine beginnende diastolische Dysfunktion (Relaxationsstörung, DD I).<sup>14, 20</sup> Durch Abnahme der frühdiastolischen transmitralen Flussgeschwindigkeit verzögert sich der passive Druckausgleich zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel. Damit einhergehend kommt es zu einer Verlängerung der Dezelerationszeit (DT), welche das Zeitintervall von der Spitze der E-Welle bis zum Schnittpunkt des abfallenden Schenkels mit der Nulllinie abbildet.<sup>14</sup>

Die linksventrikuläre Füllung ist zunehmend abhängig vom Druckgradienten zwischen Vorhof und Ventrikel. Um auch bei Progredienz der diastolischen Dysfunktion eine ausreichende ventrikuläre Füllung aufrecht zu erhalten, muss der linksatriale Druck ansteigen. Konsekutiv kommt es zu einer Zunahme der frühen transmitralen Einflussgeschwindigkeit (Anstieg der E-Welle) und einer Verkürzung der DT. Das

Flussprofil wird als pseudonormal bezeichnet da sich echokardiographisch ein ähnliches Profil wie bei Herzgesunden zeigt: schneller früher transmitraler Einstrom mit einer hohen E-Welle und eine im Vergleich dazu geringere Höhe der A-Welle (Pseudonormalisierung; DD II). Bei weiterem Voranschreiten der Erkrankung kann sich der linke Ventrikel nur noch auf Kosten eines deutlich erhöhten linksventrikulären und linksatrialen Druckes füllen. Das transmitrale Flussprofil zeichnet sich durch eine hohe E-Welle mit sehr kurzer Dezelerationszeit und sehr kleiner A-Welle aus. Dieses Flussprofil wird als restriktiv bezeichnet und ist Ausdruck einer schweren DD (restriktives Flussprofil; DD III).<sup>21, 22</sup>

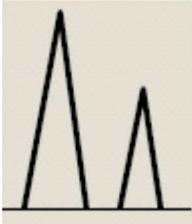
Mittels Gewebedoppler können Geschwindigkeiten der myokardialen Bewegung gemessen werden. Analog zum transmitralen Einflussprofil findet sich in der Diastole eine frühe myokardiale Bewegung  $E'$  und eine späte Bewegung  $A'$ , welche durch die Vorhofkontraktion ausgelöst wird.<sup>14</sup> Zu Beginn der diastolischen Dysfunktion fällt  $E'$  ab, und verbleibt auf reduziertem Niveau über alle Stadien der DD. Ein septales  $E' < 8$  cm/s gilt als Grenzwert für eine normale diastolische Funktion. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass aus der Ratio ( $E/E'$ ) der transmitralen Flussgeschwindigkeit ( $E$ ) und der Mitralklappenringgeschwindigkeit im Gewebedoppler ( $E'$ ) der linksventrikuläre Füllungsdruck geschätzt werden kann.<sup>22, 23</sup> Durch dieses Verhältnis kann man zwischen normaler und pseudonormaler Funktion unterscheiden.

Auch die echokardiographische Evaluation des Pulmonalvenenflusses kann Informationen über die diastolische Funktion des linken Herzens liefern. Führt die Compliancestörung des linken Ventrikels in der DD bereits zu einem Anstieg des linksatrialen Druckes, ist auch die atriale Füllung aus den Pulmonalvenen während der ventrikulären Systole (S-Welle) eingeschränkt. Der diastolische Vorwärtsfluss aus den Pulmonalvenen (D-Welle) beschreibt die Konduitfunktion des linken Atriums und entspricht der transmitralen E-Welle. Mit steigender Compliancestörung fällt auch die S/D Ratio ab. Bei verminderter LV-Compliance und intakter Vorhoffunktion kommt es zu einer Zunahme des Rückwärtsflusses in die Pulmonalvenen während der atrialen Kontraktion (A reverse-Welle). Maximale Geschwindigkeiten  $> 35$  cm/s werden als Hinweis für eine moderate bis schwere diastolische Dysfunktion angesehen.<sup>4, 14</sup> Da aber häufig eine Störung der linksatrialen Funktion vorliegt, kann dieser Parameter nicht als sicheres Kriterium herangezogen werden. Zuverlässiger ist die Dauer der A reverse-Welle ( $AR_{dur}$ ) im Vergleich zur Dauer der A-Welle ( $A_{dur}$ ) des transmitralen Einflusses. Eine Differenz

zwischen  $AR_{dur}$  und  $A_{dur}$  über 30 ms gilt als sicheres Zeichen für eine moderate bis schwere DD.<sup>14</sup>

**Tabelle 1** stellt in Anlehnung an die Leitlinie der American Society of Echocardiography (ASE) die Graduierung der diastolischen Dysfunktion dar.<sup>24</sup>

Tabelle 1: Darstellung der dopplerechokardiographischen Kriterien zur Klassifikation der diastolischen Dysfunktion; zusammengestellt aus<sup>4, 12</sup>

Parameter	Normale diastolische Funktion	DD I (gestörte Relaxation)	DD II (pseudonormales Flussprofil)	DD III (restriktive Füllung)
E/A (cm/s)	0,8 - 1,5	< 0,8	0,8 - 1,5	> 2
DT (ms)	160 – 200	> 200	160 - 200	< 160
E/E'	≤ 8	≤ 8	≥ 9 - 15	≥ 15
LAVI (mL/m <sup>2</sup> )	< 34		> 34	
Mitralflussprofil (E- und A-Welle)				
DD, diastolische Dysfunktion; E/A, Verhältnis der frühen und späten diastolischen transmitralen Einflussgeschwindigkeit; DT, Dezelerationszeit; E/E', Relation der frühen transmitralen Einflussgeschwindigkeit und der durchschnittlichen frühen Mitralklappenringgeschwindigkeit; LAVI, linksatrialer Volumenindex;				

Weitere Parameter zur Evaluierung der diastolischen Funktion können durch invasive Untersuchungen ermittelt werden. Im Rechtsherzkatheter kann der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (mean pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) gemessen werden. Messwerte über 12 mmHg weisen auf erhöhte Füllungsdrücke hin. Im Linksherzkatheter kann der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) ermittelt werden, Drücke über 16 mmHg gelten hier als pathologisch. In Zusammenschau mit einer normalen LVEF und einem normalen linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex (LVEDVI) kann eine Verminderung der LV Compliance diagnostiziert werden.<sup>3, 12</sup>

Die Bestimmung der Zeitkonstanten des isovolumetrischen Druckabfalls  $\tau$  und des maximalen Druckabfalls pro Zeiteinheit ( $-dP/dt_{min}$ ) lassen Aussagen zur Relaxationsfähigkeit des Ventrikels zu. Bei einer Abnahme des maximalen Druckabfalls und einer Zunahme von  $\tau$  ( $\tau > 48$  ms), ist von einer Relaxationsstörung auszugehen.<sup>3, 21</sup> Zur Ermittlung dieser Parameter ist allerdings die Verwendung eines speziellen Conductance-Katheters notwendig, der gleichzeitig Druckbestimmungen und intrakavitäre Volumenmessungen ermöglicht.<sup>25</sup>

Biomarker wie das BNP und das N-terminale pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) sind etablierte Parameter in der Diagnostik der Herzinsuffizienz. NT-proBNP korreliert in der diastolischen Dysfunktion gut mit  $\tau$  und dem LVEDP<sup>26</sup> sowie dem echokardiographisch erhobenen Grad der DD.<sup>27</sup> Ein BNP  $< 100$  pg/ml beziehungsweise ein NT-proBNP  $< 120$  pg/ml schließt das Vorliegen einer DD mit großer Wahrscheinlichkeit aus.<sup>3</sup> Ein BNP  $> 200$  pg/ml bzw. ein NT-proBNP  $> 220$  pg/ml gelten als wichtiger Hinweis für die Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz, differentialdiagnostisch kann allerdings nicht zwischen HFrEF und HFpEF unterschieden werden.<sup>28</sup> Als Screeningparameter in der Phase der PDD ist die Wertigkeit von BNP jedoch nur als begrenzt anzusehen.<sup>29</sup>

Als Goldstandard der bildgebenden Verfahren hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) etabliert. Strukturelle Parameter wie Volumina und Wandstärken können hier sicher ermittelt werden. Besonders für Patienten ohne adäquates Schallfenster in der transthorakalen Echokardiographie stellt die MRT eine alternative diagnostische Möglichkeit dar. Allerdings kommt die kardiale MRT aufgrund des erhöhten monetären Aufwandes, der geringeren Verfügbarkeit sowie bestehender Kontraindikationen als first-line-Methode nur selten zum Einsatz.

## 1.4. Deformationsbildung

### 1.4.1. Deformationsanalyse mittels Speckle Tracking Echokardiographie

Im Jahre 2004 wurde von Reisner et al. eine neue Technik zur Funktionsanalyse des linken Ventrikels vorgestellt.<sup>30</sup> Die Speckle Tracking Echokardiographie ist eine Methode, mittels derer sich myokardiale Deformation und Deformationsgeschwindigkeiten ermitteln lassen. EKG-getriggert erfolgt die Aufnahme 2-dimensionaler B-Bild-Sequenzen. Hierbei sind eine gute Bildqualität und Bildwechselfrequenz (frame rate > 70 Bilder/s) erforderlich.<sup>31</sup> Aufgezeichnete Daten werden anschließend offline analysiert.<sup>30, 32</sup> Mit Hilfe einer Software werden akustische Marker („Speckles“) im Myokard detektiert und über die Dauer des Herzzyklus verfolgt („tracking“). Die Quantifizierung des Bewegungsausmaßes der einzelnen Speckles ermöglicht die direkte Berechnung der Deformation.<sup>33</sup> Bevor die Analyse beginnen kann, ist es notwendig, die „region of interest“ (ROI) zu definieren. Dies erfolgt über die Markierung der endo- und epikardialen Grenzen des Myokards. Nachdem die ROI definiert wurde, teilt die Software den Ventrikel automatisch in 6 gleiche Segmente. Die Deformation eines myokardialen Segments während eines Herzzyklus wird als Strain bezeichnet, während die Geschwindigkeit der Deformation als Strainrate (SR) ausgedrückt wird.<sup>31</sup> Der Strain wird als Prozentwert dargestellt, ein negativer Strain zeigt eine Verkürzung der Herzmuskelfaser an, während ein positiver Wert eine Faserverlängerung beschreibt.<sup>33</sup> Zur Berechnung der Längenveränderung der myokardialen Faser wird die Veränderung zwischen den beiden Stadien maximale Verkürzung endsystolisch und maximale Entspannung enddiastolisch ermittelt.<sup>34</sup> Die Aussagekraft des Strains begründet sich in der Bewegung des linken Ventrikels. Zirkumferentiell angeordnete Fasern bewirken durch ihre Verkürzung in der Systole eine Drehbewegung sowie eine Abnahme des LV-Diameters (Rotation und radiale Funktion). Zugleich führt eine Kontraktion der longitudinal angeordneten Fasern zu einer Verkürzung des LV in seiner Längsachse (longitudinale Funktion). Während der isovolumetrischen Kontraktion führt die Herzspitze zunächst eine Drehung im Uhrzeigersinn durch, während der Auswurfphase rotiert die Spitze dann gegen den Uhrzeigersinn, dabei dreht sich die Herzbasis im Uhrzeigersinn. Im Verlauf der Diastole entspannen sich die myokardialen Fasern und es kommt zur Einnahme der ursprünglichen Position. Dieser Zyklus ähnelt der Bewegung beim Handtuch auswringen. Mittels Strainbildung in allen Ebenen kann diese komplexe Auswringbewegung am

besten abgebildet werden.<sup>35</sup> In der DD kommt es zu Veränderungen in der frühen diastolischen linksventrikulären Drehbewegung. Hierbei ist eine Verringerung der frühen diastolischen apikalen Rotation ebenso wie eine Verkürzung der Zeit vom Höhepunkt der apikalen Enddrehung bis zum Öffnen der Mitralklappe zu beobachten.<sup>36</sup>

Besonders der globale longitudinale Strain ist im Rahmen der HFpEF aussagekräftig, da die subendokardialen Fasern vor allem in der longitudinalen Ebene ausgerichtet sind und bei vielen Erkrankungen zuerst geschädigt werden.<sup>37, 38</sup>

Strain und SR zeigten sich in nachfolgenden Untersuchungen als robuste und sicher reproduzierbare Marker, welche gut mit etablierten Parametern wie E' und E/E' korrelieren.<sup>33, 39-41</sup> Beide Parameter weisen eine unbedeutende Intra- und Interuntersuchervariabilität auf.<sup>40</sup> Veränderungen des linksventrikulären Strains bilden den Progress der DD zuverlässig ab und stellen in der systolischen als auch diastolischen Herzinsuffizienz einen unabhängigen prognostischen Parameter für kardiale Ereignisse dar.<sup>42</sup> Vergleichende Untersuchungen zur Evaluation der LV Funktion zeigten, dass die Analyse des Strains weniger vor- und nachlastabhängig ist, als die Ermittlung der EF.<sup>43</sup> Methodisch ist es auch möglich, mittels tissue doppler imaging (TDI) eine Deformationsbildgebung durchzuführen. Allerdings bringt diese Technik den Nachteil der Winkelabhängigkeit mit sich. Zudem können in der Strainanalyse mittels TDI „Tethering“ Artefakte entstehen (scheinbare, passive Mitbewegungen von akinetischen Segmenten durch benachbarte normokontraktile Segmente). Diese Artefakte werden durch STE weitestgehend ausgeschlossen.<sup>44</sup>

Verglichen mit der mittlerweile als Goldstandard in der LV Funktionsanalyse etablierten MRT<sup>45</sup> stellt sich die STE durch eine bessere Verfügbarkeit, höhere Kosteneffizienz, kürzere Untersuchungs- und Nachbearbeitungsdauer, sowie der Möglichkeit zur Bedside-Diagnostik dar. Kontraindikation wie Klaustrophobie oder nicht MRT-taugliche Implantate müssen in der STE nicht berücksichtigt werden.<sup>31, 33</sup>

In den letzten Jahren wurde die Methode der Speckle Tracking Echokardiographie zunehmend erfolgreich auf den Bereich des linken Vorhofes angewendet<sup>32, 46</sup> sowie zur Funktionsanalyse im Rahmen verschiedener kardialer Krankheitsbilder etabliert und zeigte sich hier als hochsensitiver Parameter.<sup>47-49</sup>

### 1.4.2. Deformationsbildgebung in der Untersuchung des rechten Ventrikels

Die komplexe Struktur des rechten Ventrikels stellt den echokardiographischen Untersucher vor eine Herausforderung.<sup>50</sup> Besonders in der Analyse der diastolischen Funktion des rechten Herzens gibt es kaum etablierte Messwerte. Hinweisend auf eine diastolische Dysfunktion, noch bevor es zu rechtsventrikulärer Hypertrophie und Dilatation kommt, können Parameter wie die transtrikuspidale Flussgeschwindigkeit (RV-E), die frühdiastolische Trikuspidalklappenringgeschwindigkeit (RV-E'), das rechtsseitige E/E', die rechtsatriale Fläche sowie das Volumen sein.<sup>51</sup>

In den letzten Jahren wurden erste Veröffentlichungen zum Thema Deformationsbildgebung in der Beschreibung der Rechtsherzfunktion publiziert. Hierbei erwies sich in mehreren Studien die Analyse des longitudinalen systolischen RV Strains (RVLS) mittels STE im Vergleich mit etablierten RV Parametern als valide und prognostisch relevante Methode zur Beurteilung der RV Funktion.<sup>52-55</sup>

Park et al. ermittelten den RVLS bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Der Krankheitsprogress korrelierte dabei mit der Beeinträchtigung des RVLS und verbesserte sich signifikant nach Therapie mit pulmonalen Vasodilatoren. Des Weiteren zeigte sich ein relevanter Zusammenhang zwischen invasiv ermittelten hämodynamischen Parametern wie dem mittleren pulmonalarteriellen Druck und dem pulmonalen Gefäßwiderstand mit dem mittels STE ermittelten RVLS.<sup>56</sup>

Vergleichende Untersuchungen von Menting et al. zwischen Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie und einer gesunden Kontrollgruppe fanden eine Verminderung des RVLS und der Strainrate in der Gruppe der korrigierten Fallot-Tetralogie-Patienten. Hier ergab sich besonders im apikalen Segment eine Verminderung des Strains. Möglicherweise ist der apikale Anteil des rechten Ventrikels mehr von Wandstress betroffen als die übrigen Anteile, da er dünner und vermehrt trabekularisiert ist als der Ein- und Ausflusstrakt. Ein Remodeling der Herzspitze würde zur Reduktion der apikalen Kontraktilität führen und somit zu einem verminderten Strain.<sup>57, 58</sup>

Chowdhury et al. führten Strain und SR Messungen mittels STE bei Patienten vor und nach kathetergestützter Pulmonalklappenimplantation (transcatheter pulmonic valve implantation, TPVI) durch. Hierbei stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Veränderungen der frühen diastolischen SR und mittels Spiroergometrie ermittelten körperlichen Belastungsparametern dar. Strain und SR korrelierten als einzige echokardiographisch bestimmte Messwerte mit den erhobenen Belastungsparametern.

Die etablierten Parameter wie RV fractional area change (FAC), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), E, E/A, E/E' zeigten keine Korrelation. Somit ergaben sich Strain und SR als überlegene Funktionsmesswerte, mit hohem klinischen Nutzen als Verlaufsparemeter vor und nach TPVI.<sup>59</sup>

Fine et al. publizierten in ihrem Review 2015 Referenzwerte des RVLS bei kardiopulmonal gesunden Patienten. Hierbei wurde die durchschnittliche Deformation der rechtsventrikulären freien Wand mit einem Strain von  $-27\% \pm 2\%$  (95% CI  $-29\%$  bis  $-24\%$ ) ermittelt.<sup>60</sup>

### **1.4.3. Deformationsbildung in der Untersuchung des rechten Vorhofes**

Der rechte Vorhof bietet mit der Fossa ovalis, der Crista terminalis und dem rechten Vorhofohr einige anatomische Besonderheiten, die die Erhebung des Strains und der SR beeinflussen. Besonders das rechte Vorhofohr zeigt in der Gewebestruktur eine andere Organisation der Muskelfasern als der übrige rechte Vorhof und der rechte Ventrikel. Die andersartige Konfiguration macht das Vorhofohr dehnbarer als den Rest des Vorhofes. Dadurch steigt in diesem Anteil in besonderem Maße die Fibrosegefahr.<sup>61</sup> Es ist anzunehmen, dass die Erfassung mittels Deformationsbildung in diesem dehnbaren und dadurch besonders mobilen Anteil des Herzens erschwert ist.

Etablierte konventionelle echokardiographische Parameter zur Evaluation der rechtsatrialen Funktion sind rar. Das rechtsatriale Volumen und die trikuspidale Einflussgeschwindigkeit (A-Welle), ebenso wie die atriale EF, sind stark vorlastabhängig.<sup>62</sup>

Es gibt wenige Studien, die im Bereich des rechten Vorhofes durchgeführte Deformationsanalysen mittels STE beschreiben. D'Andrea et al untersuchten Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nach Implantation eines biventrikulären Schrittmachers zur kardialen Resynchronisationstherapie. Hierbei konnte eine signifikante Verbesserung des rechtsatrialen Strains der lateralen Wand in der Gruppe der Responder gegenüber den Non-Respondern gemessen werden.<sup>63</sup>

Padeletti et al. untersuchten den rechtsatrialen Strain und die SR bei Patienten mit HFrEF im Vergleich mit dem invasiv ermittelten pulmonalarteriellen Druck (PAP). Es zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation des RA peak longitudinalen Strains mit dem invasiv gemessenen systolischen PAP (sPAP) und eine direkte Korrelation der SR mit dem sPAP. Somit kann mittels echokardiographischer Deformationsbildung des rechten

Vorhofes unter Berücksichtigung weiterer klinischer und echokardiographischer Aspekte auf einen pulmonalen Hypertonus geschlossen werden.<sup>64</sup>

Im Jahre 2012 veröffentlichten Padeletti et al. erstmalig Referenzwerte für den longitudinalen Strain des RA von herzgesunden männlichen und weiblichen Probanden. Während es Geschlechtsunterschiede in den Parametern RA Fläche, Diameter und Volumen gab, divergierte der Strain nicht zwischen den Geschlechtern. Altersspezifische Unterschiede konnten für den Parameter RA Fläche und für den diastolischen Funktionsparameter E/A gefunden werden. Der rechtsatriale Strain erwies sich als einfach bestimmbarer und sicher reproduzierbarer Messwert. Normwerte für den mittleren longitudinalen rechtsatrialen Strain wurden mit  $44 \pm 13\%$  angegeben.<sup>65</sup>

Auch Peluso et al. zeigten 2013 in ihrer Studie Referenzwerte für den longitudinalen RA Strain auf. Hierbei konnten geschlechtsspezifisch nur marginale Unterschiede eruiert werden. Es fand sich bei Männern ein mittlerer longitudinaler RA Strain von  $42 \pm 9\%$  und bei Frauen von  $45 \pm 10\%$ . In dieser Untersuchung wies sich das RA Volumen als geschlechtsabhängiger Parameter aus.<sup>66</sup>

## 1.5. Fragestellung

Die präklinische diastolische Dysfunktion ist definiert als asymptotische Form der frühen diastolischen Dysfunktion ohne Nachweis struktureller Veränderungen wie vergrößerter linksventrikulärer oder linksatrialer Diameter bzw. Volumina oder erhöhten Füllungsdrücken. Untersuchungen des linken Herzens haben gezeigt, dass es trotz unveränderter struktureller Parameter bereits früh zu einer Veränderung der Funktion des linken Herzens kommt, gemessen an den neuen echokardiographischen Parametern mittels Strainanalyse.<sup>67</sup> Die pathophysiologischen Ursachen dieser Entwicklung sind Gegenstand aktueller Forschung.

Im Rahmen dieser Dissertation soll in einer gut charakterisierten Gruppe von zufällig ausgewählten Frauen untersucht werden, ob sich parallel zur Linksherzfunktion auch die Funktion des rechten Herzens verschlechtert, trotz normaler Rechtsherzvolumina und Füllungsdrücke.<sup>68</sup>

Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten somit zum pathophysiologischen Verständnis der Entstehung der PDD und der HFpEF beitragen.

## **2. Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Bei der Berliner Frauen Risikoevaluationsstudie (BEFRI) handelt es sich um eine monozentrische Querschnittsstudie aller 12 Bezirke des Ballungsraumes Berlin, durchgeführt vom Institut für Geschlechterforschung in der Medizin (GIM), Charité – Universitätsmedizin Berlin. Ziel der Studie war die Identifikation von Prädiktoren, die zu einer unzureichenden subjektiven Wahrnehmung des eigenen kardiovaskulären Risikoprofils führen. Hierbei wurden prospektiv Daten zum Gesundheitsverhalten von Frauen, sowie klinische und laborchemische Parameter zur Erfassung des tatsächlichen kardialen Risikoprofils erhoben.

In dieser Dissertation werden, in einer Subgruppe der Teilnehmerinnen der BEFRI-Studie, neben standardmäßigen echokardiographischen Bestimmungen Parameter zur Evaluation der diastolischen Funktion sowie verschiedene Rechtsherzparameter vermessen und analysiert. Frühere Arbeiten beschreiben bereits die im Rahmen dieser Studie untersuchten echokardiographischen Parameter des linken Vorhofes.<sup>67</sup>

### **2.2. Studienpopulation und Rekrutierung**

#### **2.2.1. Allgemein**

Ziel der Teilnehmerinnenauswahl der BEFRI-Studie war eine repräsentative Darstellung aller Einwohnerinnen der Stadt Berlin im Alter zwischen 25-74 Jahren. Hierzu wurden mit Hilfe der Einwohnermeldeämter 3600 Frauen aus allen 12 Bezirken der Stadt zufällig ausgewählt und angeschrieben, bei einer erwarteten Antwortrate von 20-30% und einer Zielpopulationsgröße von 1000 Probandinnen. Alle ausgewählten Frauen erhielten eine Einladung sowie ein Erinnerungsschreiben mit Angaben über den Zweck der Studie und den geplanten Untersuchungen. Jene Frauen, die an der Studie teilnehmen wollten beziehungsweise nähere Informationen benötigten, wurden gebeten sich telefonisch, schriftlich oder per E-Mail an die Studienkoordination zu wenden.

Insgesamt erklärten 1199 Frauen ihr Interesse an einer Studienteilnahme. Allen potentiellen Probandinnen wurde nun ein Fragebogen, eine Einverständniserklärung und weitere Informationen schriftlich zugesandt. Von diesen Frauen erklärten sich schließlich

1066 mit der Studienteilnahme einverstanden. Aufgrund des Überschreitens der Altersgrenze (drei) zum Einschlusszeitpunkt beziehungsweise bei mangelnder Fähigkeit, den Fragebogen schriftlich auszufüllen (eine), mussten vier Frauen von der Teilnahme ausgeschlossen werden, so dass es zu einer definitiven Probandinnenzahl von 1062 kam.

Anhand des umfassenden Fragebogens erfolgte die Erhebung einer ausführlichen Krankengeschichte. Schwerpunkte waren hierbei die Dokumentation von kardiovaskulären Vorerkrankungen wie Hypertonus, stattgehabter Myokardinfarkt, Schlaganfall oder thromboembolische Ereignisse in der Eigen- und Familienanamnese, sowie die Erfassung kardiovaskulär wirksamer Medikamente wie beispielweise Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer), Statine oder Betablocker und Risikofaktoren wie Nikotinkonsum.<sup>68</sup>

Die klinischen Daten wurden im Rahmen der BEFRI-Studie nach standardisierten Methoden erhoben und folgendermaßen definiert:

Die Messung des Körpergewichtes erfolgte leicht bekleidet auf einer Standard Bosch Körpergewichtswaage (Axxence Spirit, Bosch GmbH, Stuttgart, Deutschland) und wurde bis auf 0,1 kg gerundet. Die Ermittlung der Körpergröße geschah mit Hilfe eines Stadiometers (Seca 216, Hamburg, Deutschland) in komplett aufrechter Körperhaltung und ohne Schuhe, gerundet auf 1 mm.<sup>68</sup> Der BMI wurde nach der standardisierten Formel Körpergewicht (in kg) geteilt durch Körpergröße zum Quadrat (in m<sup>2</sup>) berechnet und anhand der Klassifikation für Adipositas der Weltgesundheitsorganisation (WHO) kategorisiert.<sup>68, 69</sup> Die Vermessung von Hüft- und Taillenumfang fand mit einem nicht-dehnbaren Maßband an der schmalsten Stelle der Taille zwischen dem unteren Rippenbogen und dem Beckenkamm sowie am Punkt des größten Hüftumfanges auf Höhe des Gesäßes statt. Die Aufzeichnung eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) und die Ermittlung des arteriellen Blutdrucks erfolgte im liegenden Zustand. Vor der Messung des Blutdrucks wurden die Patienten gebeten, 10 Minuten ruhig zu liegen. Anschließend fand die Messung an beiden Armen statt. Die venöse Blutentnahme wurde je nach Vorliebe der Studienteilnehmerin im Liegen oder Sitzen mit einem Monovetten-System (Sarstedt AG, Nümbrecht, Deutschland) vorgenommen. Dabei gewann man jeweils eine Probe mit einer Ethylendiamintetraessigsäuremonovette sowie einer Citratmonovette, welche zeitnah bei 4°C gekühlt und zur laborchemischen Analyse auf

Cool Packs oder Trockeneis transportiert wurde. Alle Untersuchungen des Blutes wurden innerhalb von 24 Stunden auf die Parameter Nierenfunktion, Lipidstoffwechsel, Glykohämoglobin (HbA1c) und Blutbild in einem externen Labor (Hospital Laborverbund Berlin-Brandenburg, Bernau, Deutschland) untersucht. Die Diagnosestellung arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus erfolgte in Anlehnung an international akzeptierte Kriterien.<sup>68, 70</sup>

Die subjektiv wahrgenommene kardiovaskuläre Gefährdung wurde mit dem tatsächlichen kardiovaskulären Risiko unter Verwendung der Grundlagen des Framingham Scores für Frauen verglichen.<sup>68</sup> Die Sammlung aller Daten geschah anonymisiert unter der Nutzung einer Identifikationsnummer.

### **2.2.2. Teilnehmerinnen der echokardiographischen Untersuchung**

Alle Teilnehmerinnen der BEFRI-Studie wurden abermals angeschrieben und zu einer echokardiographischen Untersuchung eingeladen. Im Rahmen der erneuten Rekrutierung erklärte sich von vormals 1062 Probandinnen eine Subgruppe von 473 Frauen zu einer Teilnahme bereit. Diese erhielten eine ausführliche echokardiographische Untersuchung, die neben der Bestimmung von standardmäßigen echokardiographischen Parametern eine gezielte Untersuchung der diastolischen linksventrikulären Funktion sowie allgemeiner und neuer Rechtsherzparameter umfasste (**siehe Tabellen 4-6**).

8 Frauen mussten angesichts eines während der Studienzeit neu aufgetretenen Vorhofflimmerns (2 Frauen) beziehungsweise aufgrund eines bereits bekannten oder sehr wahrscheinlichen Vorhofflimmerns (6 Frauen) von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden.<sup>67</sup> 27 Teilnehmerinnen, deren echokardiographisches Schallfenster nicht den kompletten rechten und/oder linken Ventrikel abbildete, wurden von weiteren Analysen ausgeschlossen. Von den verbleibenden 438 Probandinnen konnte der RA Strain anhand 267 RA fokussierter Aufnahmen ermittelt werden, sowie der Strain der RV freien Wand aus 121 Aufnahmen eines apikalen vier-Kammer-Blicks berechnet werden.

## **2.3. Untersuchungen**

### **2.3.1. transthorakale Echokardiographie**

Für die transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen wurden 473 Frauen prospektiv eingeschlossen. Die Durchführung der echokardiographischen Untersuchungen fand im Zeitraum April 2013 bis Februar 2014 statt. Es erfolgte eine standardisierte echokardiographische Untersuchung mittels eines Vivid E9 Echokardiographiegerätes (GE Vingmed, Horton, Norway) mit einem M5S 1.5-4.5 MHz Schallkopf. Während der Untersuchung wurde zeitsynchron die Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms durchgeführt.

Die Grundlage der echokardiographischen Untersuchung bildeten die Richtlinien der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) und der ASE.<sup>24</sup> Hierzu erfolgte der transthorakale Ultraschall in Linksseitenlage der Probandinnen, wobei jede Aufzeichnung über eine Mindestdauer von zwei Herzzyklen stattfand.

#### **2.3.1.1. Einteilung der diastolischen Funktion**

Die Graduierung der diastolischen Funktion erfolgte in Anlehnung an die Empfehlungen der EACVI/ASE wie eingangs bereits dargestellt.<sup>24</sup> Zur Erfassung des transmitralen Einflussprofils positionierten wir das Messvolumen des PW-Dopplers in Höhe der Mitralsegelspitzen. Aus dem abgeleiteten PW-Dopplerprofil wurden folgende Parameter bestimmt: die frühe (E) und späte (A) transmitrale diastolische Einflussgeschwindigkeit, sowie das Verhältnis der beiden Geschwindigkeiten zueinander (E/A), die Dezelerationszeit der E-Welle, definiert als Zeitintervall von der Spitze der E-Welle bis zum Schnittpunkt des abfallenden Schenkels mit der Nulllinie.<sup>14</sup> Des Weiteren erfolgte über die Ermittlung der septalen und lateralen frühdiastolischen Mitralklappenannulusgeschwindigkeit (E') sowie des Verhältnisses von E/E' die Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdruckes. Die Einteilung fand in drei Grade der diastolischen Funktionsstörung statt.

#### **2.3.1.2. Diameter und Flächen des rechten Herzens**

Die Dimensionen des rechten Herzens wurden im B-Mode mittels 2D Echokardiographie im apikalen vier-Kammer-Blick aufgenommen. Bei der echokardiographischen Darstellung des rechten Ventrikels mangelt es an orientierenden Referenzpunkten, um

eine sicher achsengerechte und reproduzierbare Einstellung zu erhalten. Es empfiehlt sich eine Orientierung in Bezug auf den linken Ventrikel. In der korrekten Ansicht sollte sich dieser als apexformend abbilden. Weiterhin erwartet man physiologisch in exakter Darstellung einen rechten Ventrikel, dessen Größe in etwa 2/3 des linken Ventrikels ausmacht.<sup>50</sup>

Die Erhebung der Diameter und Flächen des rechten Herzens erfolgte offline aus den zuvor aufgezeichneten Aufnahmen. Die Größe des rechten Ventrikels wurde zum Zeitpunkt der maximalen Füllung des rechten Ventrikels am Ende der Diastole ermittelt. Der basale Diameter ist definiert als die kürzeste Dimension im basalen unteren Drittel des rechten Ventrikels. Der mittlere Diameter wird im mittleren Drittel der rechten Kammer auf Höhe der Papillarmuskeln abgetragen. Die Vermessung des longitudinalen Diameters erfolgt von der Basis der Trikuspidalklappe bis zur rechtsventrikulären Spitze. Ein basaler Diameter im Bereich von 24-42 mm sowie ein mittlerer Diameter zwischen 20-35 mm gelten als normwertig. Der longitudinale Diameter sollte im Bereich zwischen 56 bis 86 mm liegen (**siehe Abbildung 1**).<sup>50, 71</sup>

Die Beurteilung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) erfolgte enddiastolisch in der parasternalen kurzen Achse (**siehe Abbildung 2**). Entsprechend der Empfehlung der EACVE und der ASE wurden die beiden Diameter (RVOT 1 und RVOT 2) des rechtsventrikulären Ausflusstraktes bestimmt. Die Länge des RVOT 1 wurde von der anterioren Aortenwand bis zur rechtsventrikulären freien Wand oberhalb der Aortenklappe gemessen. Diameter zwischen 21-35 mm enddiastolisch sind regulär zu erwarten. Die Vermessung des RVOT 2 fand proximal oberhalb der Pulmonalklappe statt, wobei Diameter im Bereich zwischen 17-27 mm im Normbereich liegen.

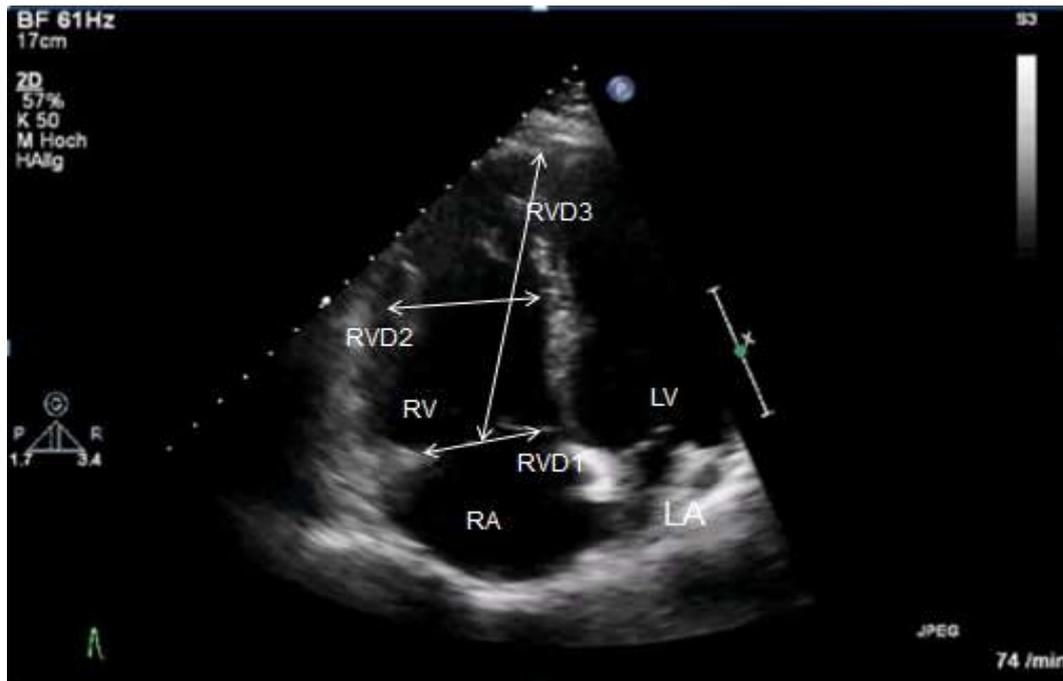


Abbildung 1: Echokardiographische Darstellung eines apikalen vier-Kammer-Blicks. RA, rechter Vorhof; LA, linker Vorhof; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; RVD1, basaler rechtsventrikulärer Durchmesser; RVD2, mittlerer rechtsventrikulärer Durchmesser; RVD3, longitudinaler rechtsventrikulärer Durchmesser

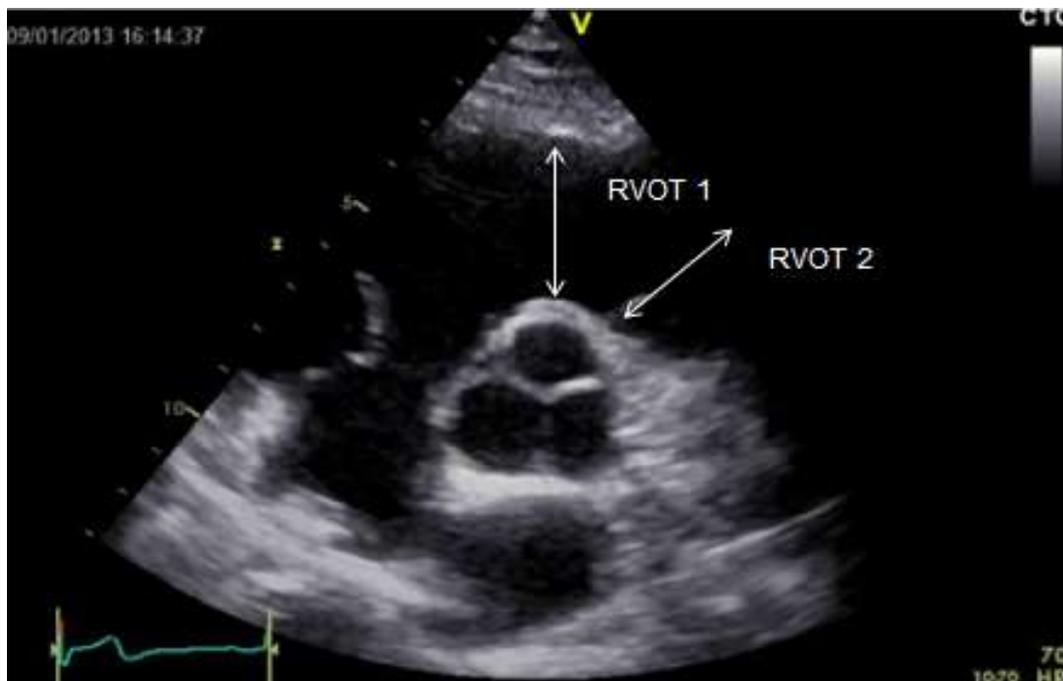


Abbildung 2: Beispielhafte Darstellung der Vermessung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT 1 und RVOT 2) in parasternaler kurzer Achse

### 2.3.1.3. Volumetrische Beurteilung des rechten Ventrikels

Die volumetrische Beurteilung erfolgte offline aus den Aufnahmen im apikalen 4-Kammer-Blick. Zur Bestimmung der RV Fläche und des RV Volumens wurde die Endokardgrenze des rechten Ventrikels manuell sowohl endsystolisch als auch enddiastolisch bestimmt (**siehe Abbildung 3**). Mittels beider Parameter lässt sich durch eine einfache Formel der Parameter FAC als Maß für die systolische Funktion des rechten Ventrikels ermitteln. Die RV FAC ist definiert als  $(RV\ ED\ Area - RV\ ES\ Area) / RV\ ED\ Area \times 100$ . Werte im Bereich zwischen 35-63% gelten als normwertig. Ein weiterer Parameter zur Abschätzung der volumetrischen Funktion des rechten Ventrikels ist die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RV EF), welche mittels der Formel  $(ED\ Volumen - ES\ Volumen) / ED\ Volumen$  bestimmt wurde. Hier liegen die erwarteten Grenzwerte zwischen 44-71%.<sup>50</sup>



Abbildung 3: Darstellung eines apikalen vier-Kammer-Blicks zur Ermittlung der fractional area change (FAC) als Maß für die systolische Funktion des rechten Ventrikels

#### **2.3.1.4. Echokardiographische Abschätzung des maximalen systolischen Druckunterschiedes zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel über die vereinfachte Bernoulli-Gleichung**

Die Abschätzung des pulmonalarteriellen Druckes fand über die maximale trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit statt. Die Bestimmung erfolgte im apikalen Vier-Kammer-Blick in der Farb-Doppler-Echokardiographie mittels Continuous-wave-Doppler (CW-Doppler). Über die vereinfachte Bernoulli-Gleichung konnte der maximale Gradient vom rechten Ventrikel zum rechten Vorhof ermittelt werden. Die vereinfachte Bernoulli-Gleichung stellt sich folgendermaßen dar: rechtsventrikulärer systolischer Druck (RVSP) =  $4(V)^2 + \text{RA-Druck}$  ( $V$  ist die maximale Geschwindigkeit in m/s; der RA-Druck entspricht dem zentralvenösen Druck in mmHg).<sup>50</sup> Normale Ruhewerte sind definiert als ein maximaler systolischer Druck von 35 mmHg unter Berücksichtigung eines RA-Drucks von 3-5 mmHg.<sup>72</sup>

### 2.3.1.5. Nichtvolumetrische Beurteilung der Funktion des rechten Ventrikels

TAPSE ist eine Messung der rechtsventrikulären longitudinalen Funktion. Hierbei wird die Distanz der maximalen systolischen Exkursion des Trikuspidalklappenannulus entlang seiner longitudinalen Achse im Vier-Kammer-Blick vermessen. Je größer der Abstand zwischen diastolischer Ausgangslage und systolischer Endlage ist, desto besser ist die systolische Funktion des rechten Ventrikels. Mittels Platzierung des Cursors im M-Mode auf den Trikuspidalklappenannulus misst man die Höhe der maximalen longitudinalen Auslenkung in der Systole (**siehe Abbildung 4**). Eine TAPSE zwischen 16-30 mm gilt als normwertig in der Beschreibung der rechtsventrikulären systolischen Funktion.<sup>50</sup>

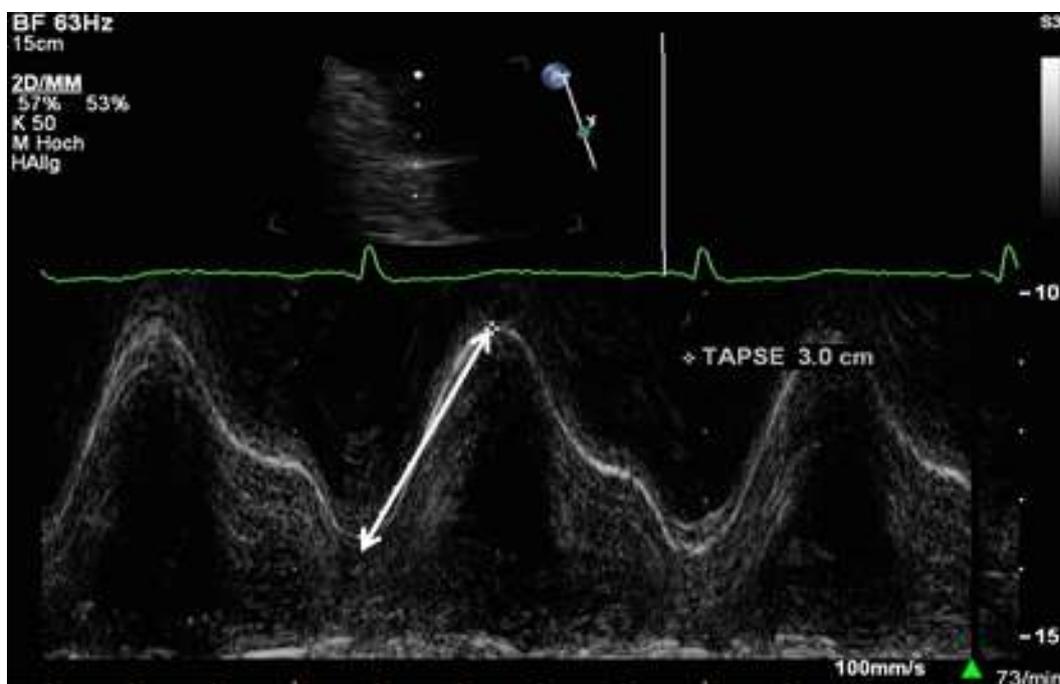


Abbildung 4: Darstellung eines M-Mode Bildes zur Abmessung von TAPSE; mittels Elektrokardiogramm erfolgt die Ermittlung des Zeitpunktes zur Vermessung der maximalen endsystolischen Höhe des trikuspidalen Klappensegments

Die rechtsventrikuläre isovolumetrische Beschleunigung (RV IVA) wurde mittels Gewebedoppler am lateralen Trikuspidalklappenannulus ermittelt. Die Berechnung erfolgte über die Formel  $RV\ IVA = RV\ IVV / RV\ AT$  (myokardiale Spitzengeschwindigkeit der isovolumetrischen Kontraktion / Beschleunigungszeit).<sup>73</sup> Die RV IVA gilt als in zahlreichen klinischen Studien evaluierter, robuster, wenig vor- und nachlastabhängiger Parameter zur Ermittlung der systolischen Funktion des rechten Ventrikels.<sup>74, 75</sup>

Der Tei-Index (myocardial performance index, MPI) ist eine Größe zur Abschätzung der rechtsventrikulären systolischen und diastolischen Funktion. Mittels Gewebedoppler wurden die rechtsventrikuläre isovolumetrische Kontraktions- (IVCT) und Relaxationszeit (IVRT) sowie die Ejektionszeit (ET) erfasst; der Tei-Index berechnet sich aus der Formel  $(IVCT + IVRT)/ET$ . Erwartet werden Werte im Bereich zwischen 0,24-0,55.<sup>50</sup>

Die rechtsventrikuläre systolische Exkursionsgeschwindigkeit (RV S') ist ein einfacher und reproduzierbarer Messwert, welcher die Abschätzung der Funktion der rechtsventrikulären basalen freien Wand erlaubt und somit Rückschlüsse auf die systolische Funktion des rechten Ventrikels ziehen lässt.<sup>50</sup> Die Messung erfolgte im apikalen Vier-Kammer-Blick mittels Gewebedoppler. Das Messvolumen wurde dabei in Höhe des Trikuspidalklappenannulus gelegt und anschließend die systolische Exkursionsgeschwindigkeit des rechtsventrikulären Myokards gemessen. Mittels Vergleich mit dem EKG wurde in der graphischen Darstellung der maximale systolische Ausschlag abgelesen. Ein  $RV S' < 10 \text{ cm/s}$  deutet auf eine Funktionsstörung des rechten Ventrikels hin.<sup>50</sup>

### **2.3.1.6. Rechtsventrikuläre diastolische Funktion**

Analog zur diastolischen Funktionsbeurteilung des linken Ventrikels, erfolgte die Beurteilung der diastolischen Funktion des rechten Ventrikels. Hierzu zählt die Ermittlung der maximalen frühen (RV E') und späten (RV A') diastolischen Trikuspidalklappenringgeschwindigkeit, sowie die Beurteilung der isovolumetrischen Relaxationszeit mittels Gewebedoppler.<sup>50</sup>

Die Messung der RV IVRT beschreibt den Zeitraum vom Schluss der Pulmonalklappe bis zur Öffnung der Trikuspidalklappe,<sup>76</sup> also dem Ende der systolischen myokardialen Verkürzung bis zum Übergang in die diastolische Deformation der freien RV Wand; bei gesunden Probanden ist dieses Zeitintervall meist kürzer als 40 ms. Die IVRT gilt als sensitiver Parameter zur Erfassung möglicher rechtsventrikulärer Funktionsstörungen.<sup>77</sup>

Tabelle 2: Darstellung der Normwerte der echokardiographischen Parameter des rechten Herzens ; zusammengestellt nach<sup>50,66,78</sup>

<b>Parameter</b>	<b>Normwert</b>
<b>RV Diameter basal (mm)</b>	24 - 42
<b>RV Diameter mitte (mm)</b>	20 - 35
<b>RV Diameter longitudinal (mm)</b>	56 - 86
<b>RVOT 1 (mm)</b>	21 - 35
<b>RVOT 2 (mm)</b>	17 - 27
<b>RV ED area (cm<sup>2</sup>)</b>	10 - 25
<b>RV ED Volumen Index (ml/m<sup>2</sup>)</b>	44 - 80
<b>RV ES area (cm<sup>2</sup>)</b>	4 - 14
<b>RV ES Volumen Index (ml/m<sup>2</sup>)</b>	19 - 46
<b>FAC (%)</b>	35 - 63
<b>RV EF (%)</b>	44 - 71
<b>PAP (mmHg)</b>	≤ 35
<b>TAPSE (mm)</b>	16 - 33
<b>RV IVA (m/s<sup>2</sup>)</b>	2,2 - 5,2
<b>RV S' (cm/s)</b>	6 - 14
<b>RV MPI (Tei-Index)</b>	0,24 - 0,55
<b>RV IVRT (ms)</b>	< 73
<b>RV E' (cm/s)</b>	8 - 20
<b>RV A' (cm/s)</b>	7 - 20
<b>RV Strain basal (%)</b>	18 - 39
<b>RV Strain mittventrikulär (%)</b>	20 - 38
<b>RV Strain apikal (%)</b>	19 - 39
<b>RV free wall Strain average (%)</b>	- 30,5 (± 3,9 SD)
<b>RV Strain average (%)</b>	- 25,8 (± 3,0 SD)
<b>RA Reservoir Funktion (%)</b>	44 ± 13
RV, rechtsventrikulär; RVOT, rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; ED, enddiastolisch; ES, endsystolisch; FAC, fractional area change; EF, Ejektionsfraktion; PAP, pulmonalarterieller Druck; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; RV IVA, rechtsventrikuläre isovolumetrische Beschleunigung; RV S', systolische	

Trikuapidalklappenringgeschwindigkeit; RV MPI, rechtsventrikulärer myokardialer performance index/Tei-Index; RV IVRT, rechtsventrikuläre isovolumetrische Relaxationszeit; RV E' und A', frühe und späte diastolische Trikuspidalklappenringgeschwindigkeit; RA, rechter Vorhof

### **2.3.2. Offline Analysen mittels Speckle Tracking Echokardiographie**

Die Bestimmung der links- und rechtsventrikulären sowie der links- und rechtsatrialen myokardialen Deformation erfolgte mittels zweidimensionaler Speckle Tracking Analyse (2D Speckle Tracking Echocardiography, 2D STE). Zunächst zeichneten wir einen standardisierten apikalen Vier-Kammer-Blick zur Analyse des linken Herzens sowie einen modifizierten, rechtsherzfokussierten Vier-Kammer-Blick zur Deformationsanalyse des rechten Herzens auf. Es wurden nur Bildschleifen ausgewertet, die eine komplette 2D Schnittdarstellung des jeweiligen Ventrikels beziehungsweise der Vorhöfe zeigten. Die Dokumentation der Bildschleifen fand mit einer Bildrate von 60-80/s über die Dauer von 2 Herzzyklen statt. Die Aufnahmen wurden gespeichert und anschließend offline analysiert (EchoPAC PC, GE Vingmed, Horton, Norway). Die Strainanalyse bediente sich semi-automatischer Algorithmen: Zunächst erfolgte eine manuelle Festlegung der ventrikulären und atrialen Endokardgrenzen. Basierend auf der manuellen Endokardbestimmung kreierte die Software automatisch eine ROI, in der über die Dauer eines Herzzyklus die festgelegten akustischen Marker Bild für Bild verfolgt wurden. Dadurch fand die Erfassung der Verkürzung der myokardialen Fasern im Vergleich zur Ursprungslänge statt. Im Fall einer insuffizienten beziehungsweise ungenauen automatischen Festsetzung korrigierten wir die ROI manuell, um die Trackingqualität zu verbessern. Sowohl die Analyse des ventrikulären als auch des atrialen Strains fand QRS-getriggert statt (Festsetzung des Strains auf der Skala zu Beginn des QRS-Komplexes auf null).

#### **2.3.2.1. 2D Speckle Tracking Analyse des rechten Ventrikels**

Mit Hilfe der rechtsherzfokussierten apikalen Vier-Kammer-Blick-Aufnahmen erfolgte die Bestimmung des rechtsventrikulären longitudinalen maximalen Strains (peak Strain) der rechtsventrikulären freien Wand sowie der drei Einzelsegmente apikal, mittventrikulär und basal. Nach Umfahrung der Endokardgrenze durch den Untersucher kreierte die EchoPac Software die ROI, welche bei ungenauer Markierung manuell nachjustiert

wurde. Anschließend teilte das EchoPac System den rechten Ventrikel in 6 Segmente ein. Da die Verformung der septalen Bereiche der rechtsventrikulären Wand erheblich durch die muskelstarken Anteile des linken Ventrikels beeinflusst wird, schlossen wir die entsprechenden Bereiche von den weiteren Analysen des rechten Ventrikels aus. Somit gingen in die folgenden Berechnungen nur die drei Segmente der rechtsventrikulären freien Wand ein: basal, mittventrikulär und apikal. Nachfolgend kreierte die Software anhand des Trackings der vormals markierten Endokardpunkte den Kurvenverlauf der myokardialen Längenveränderung: die Strain-Kurve. Das Ablesen der maximalen prozentualen Auslenkung für jedes der drei Segmente fand zum Zeitpunkt der maximalen Ventrikelverkürzung, also dem Ende der Systole, statt.

Für die weiteren Berechnungen erfolgte nun die Erhebung des peak Strains der rechtsventrikulären freien Wand. Hierzu bildeten wir den Mittelwert aus den maximalen Auslenkungen der Anteile basal, mittventrikulär und apikal.

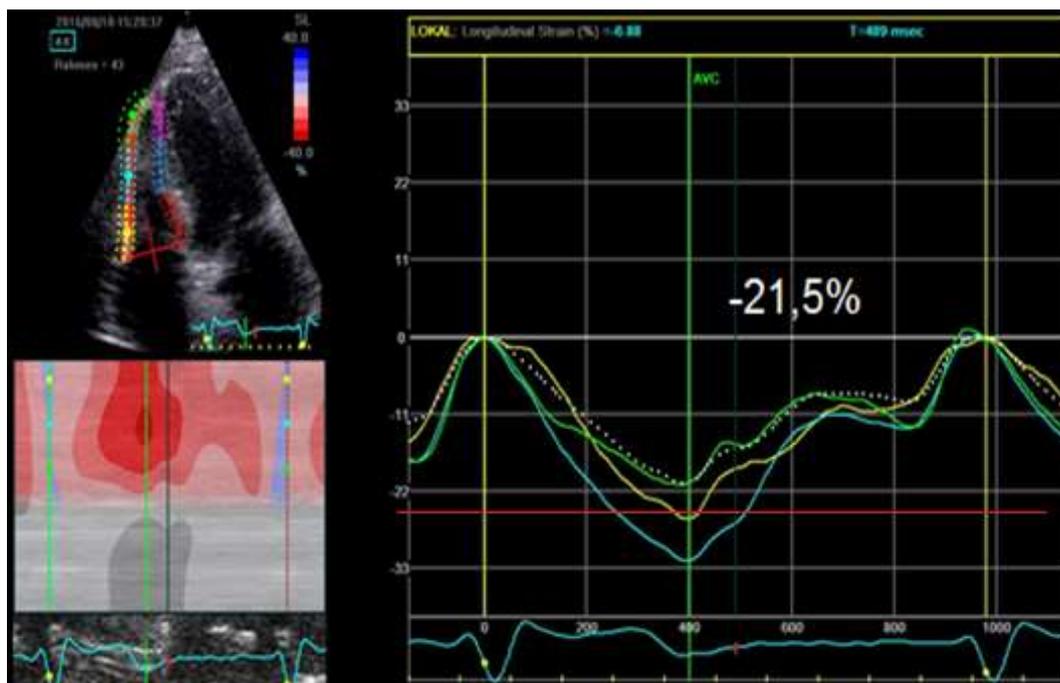


Abbildung 5: Beispielhafte Darstellung einer Speckle Tracking Analyse des rechten Ventrikels die rote Linie markiert den ungefähren Mittelwert des Strains der freien rechtsventrikulären Wand

### 2.3.2.2. 2D Speckle Tracking Analyse des rechten Vorhofes

Anhand der fokussierten Aufnahmen des rechten Vorhofes führten wir die Berechnung des durchschnittlichen maximalen Strains des RA, der so genannten Reservoir-Funktion durch. Aufgrund der anatomischen Besonderheiten des RA stellte die Strainanalyse in dieser Region eine Herausforderung dar. Zunächst erfolgte die Umfahrung entlang der Endokardgrenze durch den Untersucher. Das EchoPac System legte mit Hilfe der ausgewählten Punkte die ROI fest, welche bei insuffizienter Markierung einer manuellen Korrektur unterlag. Auch der RA wurde durch die Software automatisch in sechs Segmente unterteilt. Anhand des Trackings der markierten Endokardpunkte wurde nun die myokardiale Verkürzung graphisch als Kurvenverlauf ausgeführt. Vor allem in den sehr mobilen basalen Anteilen des RA war die Darstellung der maximalen Auslenkung aufgrund der Skalenlimitation nicht komplett möglich. Somit verwendeten wir für weitergehende Berechnungen den gemittelten (average) Strain aus allen sechs Anteilen des RA. Der average-Strain wurde vom EchoPac PC-System als einzelne farblich abgesetzte Kurve dargestellt. Das Ablesen der maximalen Auslenkung der Kurve fand endsystolisch, mit dem Schluss der Aortenklappe statt. Jede Messung des durchschnittlichen RA Strains erfolgte drei Mal. Aus allen drei Messungen wurde für weitergehende Analysen der Durchschnittswert ermittelt.

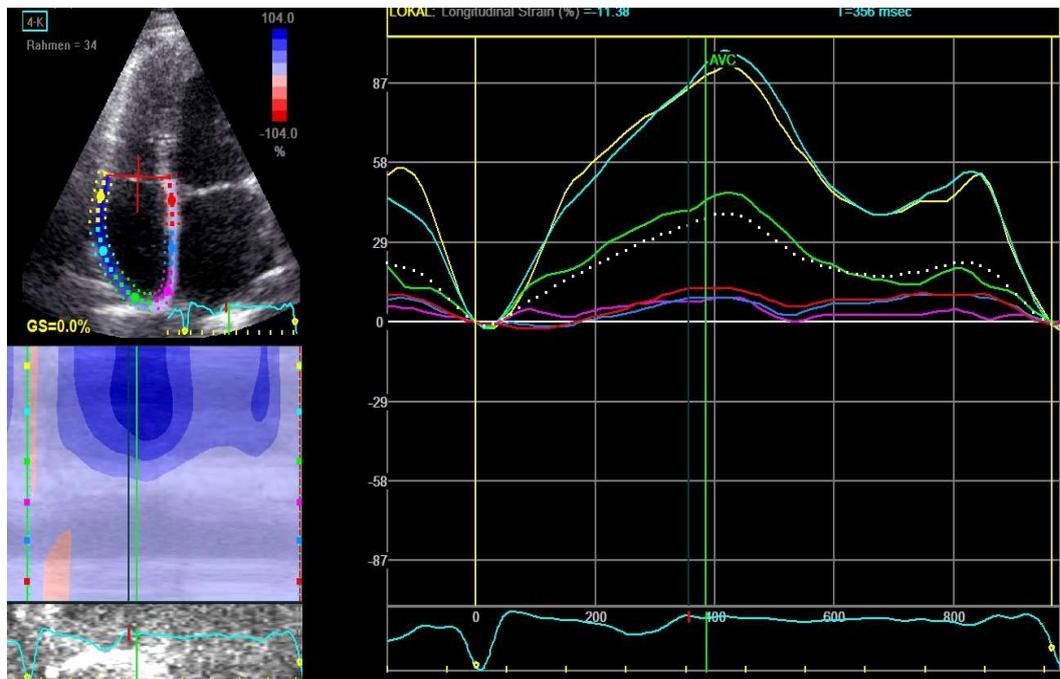


Abbildung 6: Beispielhafte Darstellung einer Speckle Tracking Analyse des RA

### **2.3.2.3. 2D Speckle Tracking Analyse des linken Herzens**

Analog zu den Strainanalysen des rechten Ventrikels und Vorhofes fanden die Berechnungen für den linken Ventrikel und Vorhof statt. Hierbei wurden linksherzfokussierte Aufnahmen im apikalen Vier-Kammer-Blick verwendet.

Für die Vermessung des durchschnittlichen globalen longitudinalen maximalen linksventrikulären Strains sowie des maximalen Strains erfolgte die manuelle Bestimmung der Endokardgrenze durch den Untersucher. Anschließend legte das EchoPac System die ROI fest und unterteilte den Ventrikel in sechs Segmente. Im Falle einer insuffizienten Markierung wurde die ROI manuell angepasst. Nun verfolgte die Software die Veränderung der Lokalisation der festgelegten Punkte und berechnete somit einen Kurvenverlauf, welcher die maximale Verkürzung des ventrikulären Myokards darstellte und anschließend endsystolisch abgelesen wurde.

Für die STE des linken Vorhofes wurde der Fokus auf das interatriale Septum gelegt. Wie auch beim RA markierte der Untersucher mittels manueller Umfahrung die Endokardgrenze; anschließend legte die Software die ROI fest, welche im Falle einer ungenügenden Markierung einer manuellen Korrektur unterzogen wurde. Die Endokardgrenze konnte nun während des Herzzyklus Punkt für Punkt verfolgt werden. Die Darstellung der Verkürzung der myokardialen Fasern fand als Strain-Kurve für alle sechs Segmente des LA einzeln, sowie als farblich abgesetzte Kurve für den Durchschnittswert (average) statt. Das Ablesen des maximalen durchschnittlichen Strains geschah endsystolisch. Analog zum RA wurde die Analyse jeweils dreimal durchgeführt. Anschließend ermittelten wir den maximalen linksatrialen Strain, die so genannte Reservoir Funktion des LA, als Durchschnittswert aus drei adäquaten Messungen.

### **2.3.3. Intra- und Interuntersuchervariabilität**

Zur Analyse der Interuntersuchervariabilität der echokardiographischen Ergebnisse haben zwei Untersucher, ohne Wissen über klinische Patientendaten, unabhängig voneinander den RV und RA Strain von 20 beliebig ausgewählten Probandinnen gemessen. Der RA und RV Strain dieser 20 zufällig ausgewählten Probandinnen wurde von einem Untersucher zweimalig analysiert, um die Intrauntersuchervariabilität zu bestimmen.

## 2.4. Auswertung und statistische Analyse

Sowohl die echokardiographische Untersuchung als auch die Analyse der gespeicherten Bilder erfolgte verblindet in Bezug auf anamnestische Angaben und klinische Daten. Die statistische Analyse wurde mit der Software SPSS (statistical package for social sciences) Version 25 für Windows 7 durchgeführt. Zur deskriptiven Statistik der klinischen Charakteristika und echokardiographischen Untersuchungsergebnisse wurden Kreuztabellen für die Berechnung der prozentualen Verhältnisse verwendet. Die Berechnung signifikanter Unterschiede erfolgte für die kontinuierlichen Variablen mittels nicht-parametrischem Mann-Whitney-U-Test sowie mittels Fisher's-exact-Test für kategoriale Variablen. Unterschiede galten als statistisch signifikant, wenn  $p < 0,05$  war und als hochsignifikant wenn  $p < 0,001$  war. Die Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben für kontinuierliche Variablen, und in % für kategoriale Variablen.

Zur Überprüfung der Abhängigkeit zwischen der RA sowie RV Funktion und verschiedenen klinischen und echokardiographischen Einflussgrößen erfolgte eine Korrelationsanalyse nach Spearman bei nicht normalverteilten Variablen.

Mittels uni- und multivariater logistischer Regressionsanalysen wurden ausgewählte echokardiographische sowie klinische Parameter mit dem höchsten Vorhersagewert für eine diastolische Dysfunktion bestimmt.

Zur Bestimmung der Intra- und Interuntersuchervariabilität wurde der intraclass correlation coefficient (ICC) berechnet.

## 2.5. Ethische und rechtliche Grundlagen

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Alle Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Deskriptive Statistik

#### 3.1.1. Demographische Daten und körperliche Untersuchung

Die echokardiographische Untersuchung wurde bei einer Subgruppe von 438 ausgewählten Frauen aus der BEFRI-Studie durchgeführt. Zum Zeitpunkt der echokardiographischen Untersuchung waren die Studienteilnehmerinnen im Alter zwischen 26-76 Jahren. Aufgrund der geringen Fallzahl von Frauen mit diastolischer Dysfunktion II° wurden alle Studienteilnehmerinnen mit jeglicher diastolischer Dysfunktion in der Kategorie diastolische Dysfunktion (DD) zusammengefasst. **Tabelle 3** stellt die grundlegenden demographischen Charakteristika und körperlichen Untersuchungsergebnisse dieser Stichprobe dar.

Tabelle 3: Klinische Charakteristika der gesamten Studienpopulation unterteilt nach diastolischer Funktion

	Anzahl der Werte (Gesamt n= 438)	Gesamt	DD 0 (n=286)	DD (n=152)
Anteil der Studienteilnehmerinnen [%]			65,3	34,7
Alter in Jahren	438	50,8 ± 14,0	44,0 ± 11,5	63,6 ± 8,3**
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	435	24,6 ± 4,8	23,4 ± 4,3	27,0 ± 4,7**
waist to hip ratio	436	0,8 ± 0,08	0,78 ± 0,08	0,84 ± 0,06**
systolischer Blutdruck [mmHg]	438	122 ± 17	118 ± 16	129 ± 16**
diastolischer Blutdruck [mmHg]	438	72,7 ± 11,4	71 ± 11	76 ± 11**
Herzfrequenz [bpm]	438	71 ± 10	70 ± 10	73 ± 10*
NYHA Grad II	434	59	22 (37,3%)	37 (62,7%)**

<b>Diabetes mellitus [%]</b>	436	4,8	1,1	11,9**
<b>Hypertonus [%]</b>	436	22,5	11,0	44,1**
<b>Bekannte KHK [%]</b>	436	0,9	0,0	2,6*
<b>BNP [pg/ml]</b>	429	34,4 ± 31,6	29,2 ± 22,6	44,1 ± 42,1**
<b>Kreatinin [µmol/l]</b>	438	63,0 ± 10,5	62,0 ± 8,6	65,0 ± 13,3
<b>HbA1c [%]</b>	438	5,4 ± 0,6	5,2 ± 0,4	5,7 ± 0,8**
<b>HDL [mg/dl]</b>	438	60 ± 14	61 ± 13	59 ± 14*
<b>LDL [mg/dl]</b>	433	129 ± 36	122 ± 35	140 ± 35**
<b>ACE-Hemmer und/oder AT1-Inhibitoren [%]</b>	438	13,7	5,9	28,3**
<b>Betablocker [%]</b>	438	11,4	4,9	23,7**
<b>Diuretika [%]</b>	438	3,9	1,4	8,6**
<b>Calcium-Antagonisten [%]</b>	438	3,9	1,0	9,2**
<b>Aspirin [%]</b>	438	3,2	1,4	6,6*
<b>Statine [%]</b>	438	4,8	0,7	12,5**
<b>OAK [%]</b>	438	0,2	0,0	0,3
* p ≤ 0,05 vs. DD 0				
** p ≤ 0,001 vs. DD 0				
DD 0, normale diastolische Funktion; DD, diastolische Dysfunktion; bpm, beats per minute; NYHA, New York Heart Association; KHK, koronare Herzerkrankung; BNP, brain natriuretic peptide; HbA1c, Glykohämoglobin; HDL, High Density Lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein; ACE, Angiotensin Converting Enzyme; AT, Angiotensin; OAK, orale Antikoagulation				

Etwa ein Drittel (34,7%) der Studienteilnehmerinnen zeigten Zeichen der diastolischen Dysfunktion in der echokardiographischen Untersuchung. Diese Frauen waren im Vergleich mit den Probandinnen mit normaler diastolischer Funktion älter und wiesen einen höheren BMI sowie eine höhere waist-to-hip Ratio auf. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie ein Diabetes mellitus, Hypertonus und ein erhöhter Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Wert waren bei den Studienteilnehmerinnen mit einer DD signifikant häufiger vertreten als bei den Frauen mit einer normalen diastolischen Funktion. 59 von

438 Frauen (13,5%) beschrieben eine Dyspnoe bei stärkerer körperlicher Belastung (NYHA II); bei fast 2/3 dieser Frauen bot sich echokardiographisch eine diastolische Dysfunktion. Probandinnen mit DD nahmen in einem statistisch relevanten Maß häufiger kardiovaskulär wirksame Medikamente ein, als Frauen ohne diastolische Funktionsstörung (**Tabelle 3**).

## 3.2. Echokardiographische Ergebnisse

### 3.2.1. Linksventrikuläre Parameter

Tabelle 4: Übersicht der echokardiographischen Untersuchungsergebnisse des linken Herzens

	Anzahl der Werte (n=438)	Gesamt	DD 0 (n=286)	DD (n=152)
<b>LVEF [%]</b>	407	60,2 ± 5,6	60,5 ± 5,2	59,5 ± 6,2
<b>Septum [mm]</b>	436	9,9 ± 1,8	9,1 ± 1,4	11,4 ± 1,6**
<b>Hinterwand [mm]</b>	436	9,4 ± 1,5	8,8 ± 1,3	10,5 ± 1,4**
<b>LVEDD [mm]</b>	436	45,1 ± 4,7	45,5 ± 4,5	44,5 ± 5,1*
<b>E [cm/s]</b>	438	0,75 ± 0,16	0,80 ± 0,15	0,65 ± 0,15**
<b>A [cm/s]</b>	438	0,63 ± 0,21	0,54 ± 0,15	0,80 ± 0,18**
<b>E/A</b>	438	1,32 ± 0,56	1,57 ± 0,50	0,85 ± 0,27**
<b>DT [ms]</b>	437	208 ± 47	196 ± 37	231 ± 54**
<b>IVRT [ms]</b>	435	78 ± 22	69 ± 16	95 ± 22**
<b>E'[cm/s]</b>	436	11,4 ± 3,4	13,3 ± 2,5	7,6 ± 1,3**
<b>E/E'</b>	436	7,0 ± 2,0	6,2 ± 1,5	8,7 ± 2,0**
<b>LAVI [mL/m<sup>2</sup>]</b>	385	28,7 ± 5,9	27,5 ± 4,5	31,0 ± 7,3**
* p ≤ 0,05 vs. DD 0				
** p ≤ 0,001 vs. DD 0				
DD 0, normale diastolische Funktion; DD, diastolische Dysfunktion; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; E und A, frühe und späte diastolische transmitrale Einflussgeschwindigkeit; E/A, Verhältnis von früher und später diastolischer transmitraler Einflussgeschwindigkeit; DT, Dezelerationszeit; IVRT, Isovolumetrische Relaxationszeit; E', Mittelwert der septalen und lateralen frühdiastolischen Mitralklappenringgeschwindigkeit; E/E', Relation der frühdiastolischen transmitralen Einflussgeschwindigkeit und der durchschnittlichen frühdiastolischen Mitralklappenringgeschwindigkeit; LAVI, linksatrialer Volumenindex				

**Tabelle 4** stellt ausgewählte Parameter der echokardiographischen Untersuchung des linken Herzen dar. Aufgrund ungenügender Schallbedingungen erhielten wir nicht bei allen Teilnehmerinnen eine komplette Darstellung des linken Ventrikels. So war beispielsweise die Bestimmung der LVEF bei 31 Probandinnen nicht möglich. Der LAVI konnte bei 53 Frauen nicht korrekt abgebildet werden. In **Tabelle 4** wurde jeweils die Anzahl der Ergebnisse pro Messwert dargestellt.

Zwischen den Gruppen mit normaler und gestörter diastolischer Funktion zeigten sich signifikante Unterschiede im Bereich der septalen und posterioren Wanddicke des linken Ventrikels. Diese befand sich in beiden Gruppen im Normbereich, zeigte jedoch bei Frauen mit einer diastolischen Dysfunktion einen signifikant höheren Wert als bei den Frauen ohne eine diastolische Funktionsstörung. Wie eingangs bereits beschrieben, erfolgte die Graduierung der diastolischen Dysfunktion maßgeblich an den Parametern E', Dezelerationszeit, IVRT, E, A und dem Verhältnis der beiden Flussgeschwindigkeiten zueinander. Dementsprechend fand sich bei den Probandinnen mit einer diastolischen Dysfunktion eine signifikante Verminderung von E' im Vergleich zu der Gruppe mit normaler diastolischer Funktion. Bei den Studienteilnehmerinnen mit einer Relaxationsstörung bot sich eine signifikante Reduktion der frühdiastolischen transmitralen Flussgeschwindigkeit (E) bei Zunahme der spätdiastolischen transmitralen Flussgeschwindigkeit (A). Das Verhältnis der beiden Geschwindigkeiten zueinander (E/A-Ratio) war dementsprechend bei den Frauen mit einer diastolischen Dysfunktion im Vergleich zur Probandinnengruppe mit normaler diastolischer Funktion signifikant vermindert. Studienteilnehmerinnen mit einer Relaxationsstörung zeigten im Vergleich zu den Frauen ohne diastolische Funktionsstörung eine signifikant höhere Dezelerationszeit. Die Ratio aus der frühdiastolischen transmitralen Flussgeschwindigkeit und der myokardialen Relaxationsgeschwindigkeit (E/E') ergab bei den Probandinnen mit einer diastolischen Dysfunktion signifikant höhere Werte als in der Gruppe ohne diastolische Funktionsstörung. Weiterhin zeigte sich bei den Frauen mit einer diastolischen Dysfunktion im Vergleich zu Teilnehmerinnen mit einer normalen diastolischen Funktion ein signifikant höherer linksatrialer Volumenindex (Grenzwert = 34 ml/m<sup>2</sup>). Die Ejektionsfraktion ergab in beiden Gruppen keinen relevanten Unterschied.

### 3.2.2. Rechtsventrikuläre Parameter

Tabelle 5: Übersicht der echokardiographischen Untersuchungsergebnisse des rechten Herzens

	Anzahl der Werte (n=438)	Gesamt	DD 0 (n=286)	DD (n=152)
RVOT 1 [mm]	424	29,2 ± 3,5	28,8 ± 3,6	29,8 ± 3,2*
RVOT 2 [mm]	399	20,6 ± 2,9	20,2 ± 2,9	21,3 ± 2,8**
TAPSE [mm]	431	24,1 ± 4,1	24,4 ± 4,2	23,5 ± 3,5*
PAP [mmHg] [+ RAP]	166	21,8 ± 6,2	20,7 ± 5,5	23,7 ± 6,7*
RV S' [cm/s]	413	13,9 ± 2,2	14,1 ± 2,0	13,6 ± 2,5*
RV IVRT [ms]	407	15,2 ± 15,5	12,3 ± 11,4	20,7 ± 20,0**
RV E' [cm/s]	408	13,9 ± 3,7	14,9 ± 3,6	11,8 ± 2,8**
RV A' [cm/s]	408	15,3 ± 4,3	14,4 ± 4,2	16,9 ± 4,1**
RV IVCT [ms]	408	72,2 ± 19,1	69,2 ± 16,2	77,9 ± 22,5**
RV IVV [cm/s]	408	13,0 ± 3,8	11,9 ± 3,2	15,0 ± 3,9**
RV IVA [m/s <sup>2</sup> ]	408	2,9 ± 0,9	2,8 ± 0,8	3,1 ± 1,0*
RVMPI	408	0,31 ± 0,10	0,28 ± 0,10	0,35 ± 0,10**
RV Base [mm]	386	26,1 ± 5,1	26,2 ± 4,6	25,8 ± 6,1
RV Mid [mm]	336	21,7 ± 5,7	22,6 ± 5,5	20,2 ± 5,9*
RV Apex-Base [mm]	311	72,4 ± 7,3	73,5 ± 6,9	70,0 ± 7,6**
RV EDV [ml]	307	25,8 ± 11,5	27,3 ± 11,5	22,6 ± 10,9**
RV ESV [ml]	334	10,9 ± 4,8	11,4 ± 5,0	9,8 ± 4,4*
RV ED Area [cm <sup>2</sup> ]	307	14,6 ± 3,6	15,2 ± 3,5	13,4 ± 3,5**
RV ES Area [cm <sup>2</sup> ]	334	8,5 ± 2,3	8,7 ± 2,2	8,1 ± 2,5*
RA Area [cm <sup>2</sup> ]	403	11,8 ± 2,5	12 ± 2,5	11,5 ± 2,4
FAC (%)	301	40,9 ± 10,4	41,8 ± 9,9	38,9 ± 11,0*
RV EF (%)	301	55,2 ± 13,8	56,1 ± 13,3	53,4 ± 14,6
* p ≤ 0,05 vs. DD 0				
** p ≤ 0,001 vs. DD 0				

DD 0, normale diastolische Funktion; DD, diastolische Dysfunktion; RVOT, rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; PAP, pulmonalarterieller Druck; RAP, rechtsatrialer Druck; RV S', systolische Trikuapidalklappenringgeschwindigkeit; RV IVRT, rechtsventrikuläre isovolumetrische Relaxationszeit; RV E' und A', frühe und späte diastolische Trikuspidalklappenringgeschwindigkeit; RV IVCT, rechtsventrikuläre isovolumetrische Kontraktionszeit; RV IVV, rechtsventrikuläre Spitzengeschwindigkeit während der isovolumetrischen Kontraktion; RV IVA, rechtsventrikuläre isovolumetrische Beschleunigung; RVMPI, rechtsventrikulärer myokardialer performance index/Tei-Index; RV EDV, rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RV ESV, rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen; ED, enddiastolisch; ES, endsystolisch; RA, rechtsatrial; FAC, fractional area change; RF EF, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion

**Tabelle 5** stellt ausgewählte echokardiographischen Funktionsparameter sowie Diameter und Volumina des RV und RA dar. Aufgrund ungenügender Schallbedingungen konnte der rechte Ventrikel zum Teil nicht vollständig echokardiographisch abgebildet werden. Somit erhielten wir bei einigen Probandinnen nicht den kompletten Datensatz der RV echokardiographischen Parameter. In **Tabelle 5** wurde jeweils die Anzahl der Ergebnisse pro Messwert aufgezeigt.

Studienteilnehmerinnen mit DD boten ein signifikant vermindertes enddiastolisches rechtsventrikuläres Volumen gegenüber den Probandinnen ohne diastolische Funktionsstörung. Äquivalent zu der Verkürzung der frühdiastolischen Mitralklappenannulusgeschwindigkeit des linken Herzen, fand sich in der DD auch eine verminderte früh- sowie eine verlängerte spätdiastolische Trikuspidalklappenringgeschwindigkeit. Die Parameter IVRT, IVV, IVCT und infolgedessen auch der Tei-Index nahmen relevant längere Zeitintervalle in Anspruch bei Frauen mit DD gegenüber den Probandinnen ohne diastolischer Funktionsstörung. Während sich für die RV EF kein signifikanter Unterschied ergab, zeigte sich für den Parameter FAC eine relevante Differenz zwischen den beiden betrachteten Gruppen.

Alle ermittelten Parameter der Studienteilnehmerinnen mit und ohne DD befanden sich im Normbereich.

### 3.2.3. Myokardfunktion

Tabelle 6: Übersicht der myokardialen Funktionsparameter mittels Speckle Tracking Analyse

	Anzahl der Werte (n=438)	Gesamt	DD 0 (n=286)	DD (n=152)
<b>Durchschnittlicher GLPS LV [%]</b>	394	- 20,5 ± 2,5	- 21,1 ± 2,3	- 19,5 ± 2,6**
<b>Basaler RV longitudinaler Strain [%]</b>	173	- 27,4 ± 7,6	- 28,2 ± 7,7	- 25,7 ± 7,4
<b>Mittlerer RV longitudinaler Strain [%]</b>	163	- 29,8 ± 7,3	- 31,0 ± 7,3	- 27,5 ± 6,7*
<b>Apikaler RV longitudinaler Strain [%]</b>	121	- 22,3 ± 6,8	- 22,3 ± 7,0	- 20,8 ± 6,1*
<b>Durchschnittlicher RVLS freie Wand [%]</b>	121	- 25,6 ± 5,7	- 26,7 ± 5,6	- 23,9 ± 5,5*
<b>RA Reservoir Funktion [%]</b>	267	40,4 ± 12,0	43,1 ± 11,9	35,1 ± 10,4**
<b>LA Reservoir Funktion [%]</b>	431	39,5 ± 9,7	43,2 ± 8,5	32,6 ± 7,9**
* p ≤ 0,05 vs. DD 0				
** p ≤ 0,001 vs. DD 0				
DD 0, normale diastolische Funktion; DD, diastolische Dysfunktion; GLPS LV, globaler longitudinaler peak Strain des linken Ventrikels; RV, rechter Ventrikel; RVLS, longitudinaler systolischer rechtsventrikulärer Strain; RA, rechter Vorhof, LA linker Vorhof				

**Tabelle 6** stellt die myokardialen Funktionsparameter des rechten und linken Herzen vergleichend zwischen Studienteilnehmerinnen mit und ohne diastolischer Dysfunktion dar. Aufgrund ungenügender Schallbedingungen konnte der rechte Ventrikel zum Teil nicht vollständig dargestellt werden. Die Analyse-Technik hatte in diesen Fällen Probleme die Segmente der rechtsventrikulären freien Wand zu erfassen und zu verfolgen, sodass

wir die Daten für die betreffenden Probandinnen nicht erheben konnten. In **Tabelle 6** wurde jeweils die Anzahl der Ergebnisse pro Messwert aufgezeigt.

Im Folgenden wurden die erhobenen Parameter der Deformationsbildgebung des rechten und linken Herzen mittels graphischer Veranschaulichung vergleichend dargestellt.

### Strain der rechtsventrikulären freien Wand

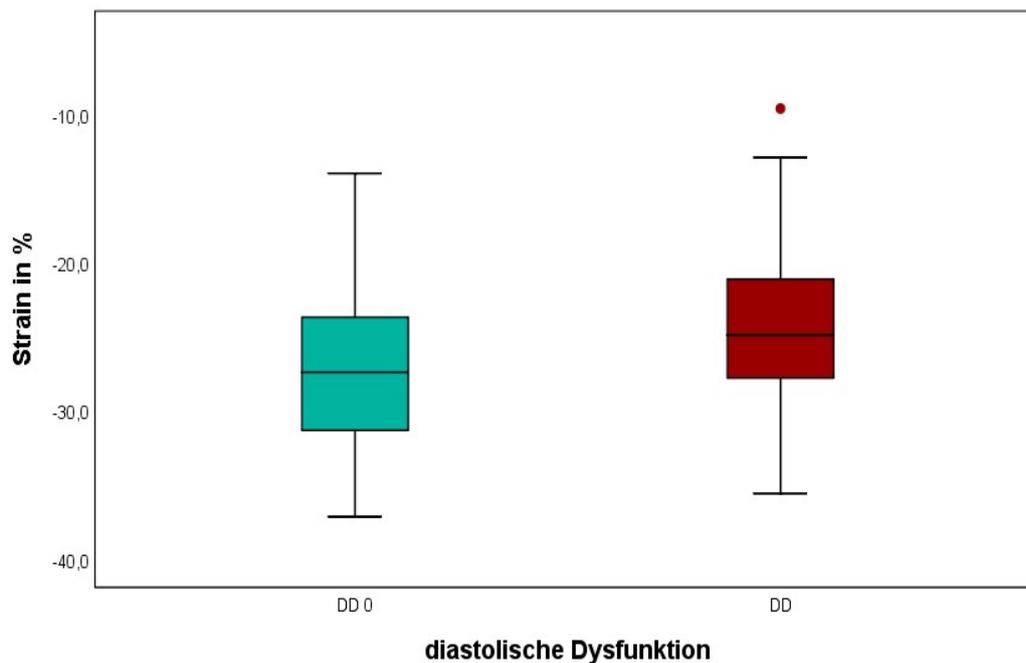


Abbildung 7: Vergleich des durchschnittlichen Strains der rechtsventrikulären freien Wand zwischen Frauen ohne (DD 0) und mit (DD) diastolischer Dysfunktion. Es zeigte sich ein signifikant ( $p \leq 0,05$ ) verminderter (weniger negativer) Strain der freien rechtsventrikulären Wand bei den Studienteilnehmerinnen mit diastolischer Funktionsstörung

## Strain des rechten Vorhofes

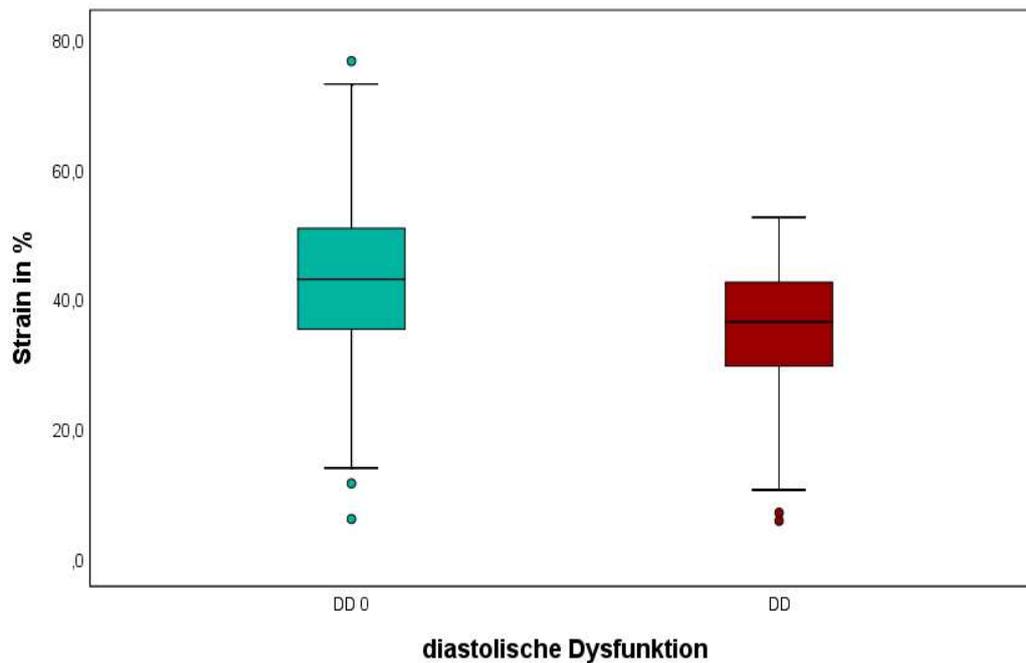


Abbildung 8: Vergleich des durchschnittlichen rechtsatrialen Strains (rechtsatriale Reservoir Funktion) zwischen Frauen ohne (DD 0) und mit (DD) diastolischer Dysfunktion. Hierbei boten die Frauen mit einer diastolischen Dysfunktion einen signifikant ( $p \leq 0,001$ ) verminderter Strain des rechten Vorhofes gegenüber den Frauen mit normaler diastolischer Funktion

## Durchschnittlicher Strain der drei Einzelsegmente der rechtsventrikulären freien Wand

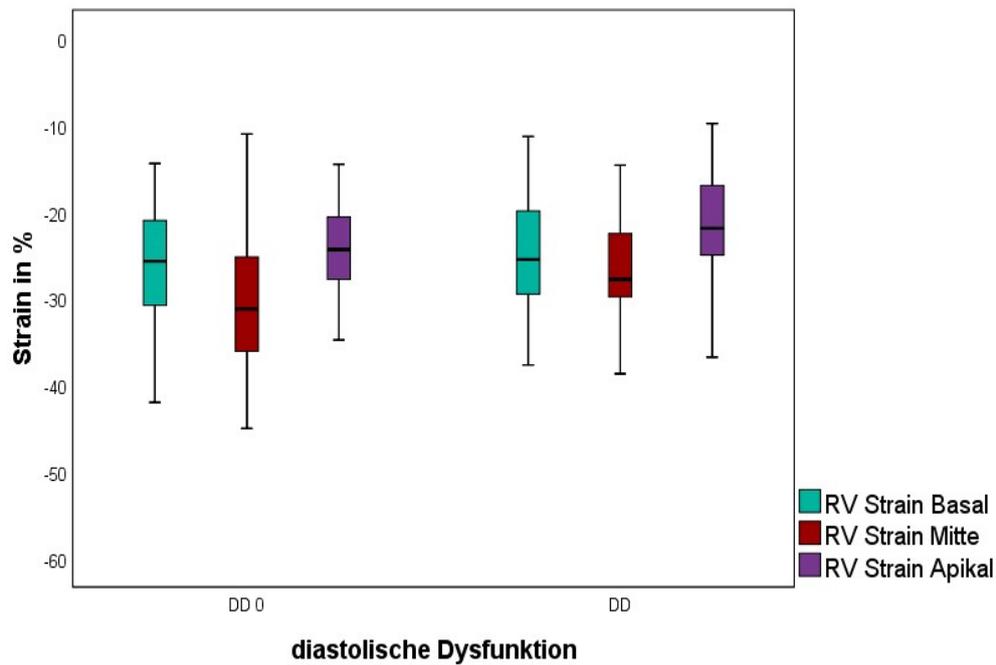


Abbildung 9: Vergleichende Darstellung des basalen, mittleren und apikalen Strains der rechtsventrikulären freien Wand in Prozent zwischen den Frauen ohne (DD 0) und mit (DD) diastolischer Dysfunktion. Es zeigte sich ein relevant verminderter (weniger negativer) Strain der apikalen und mittleren Segmente der rechtsventrikulären freien Wand bei den Probandinnen mit einer diastolischer Dysfunktion,  $p < 0,05$ . Dieser Unterschied fand sich jedoch nicht an den basalen Segmente der rechtsventrikulären freien Wand

## Durchschnittlicher Strain des rechten und linken Atriums

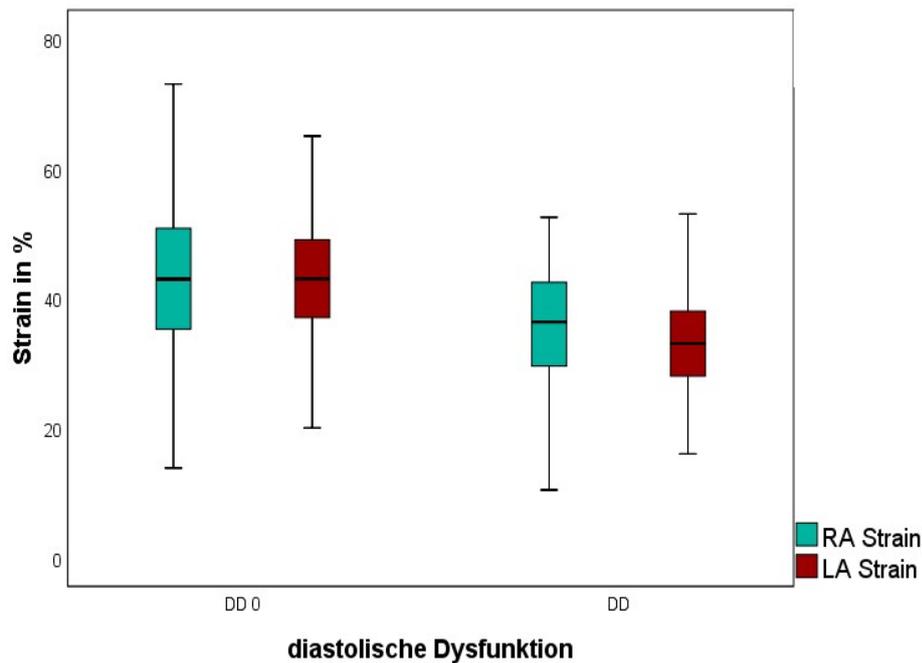


Abbildung 10: Vergleichende Darstellung der Reservoirfunktion des linken und rechten Vorhofes in Prozent zwischen den Frauen ohne (DD 0) und mit (DD) diastolischer Dysfunktion. Die Deformation des rechten Vorhofes war in beiden Gruppen in einem etwas größeren Umfang möglich, als die des linken Vorhofes. Insgesamt zeigte sich jedoch eine isomorphe, statistisch signifikante Reduktion ( $p \leq 0,001$ ) sowohl des linken als auch des rechten Vorhofstrains bei den Studienteilnehmerinnen mit einer diastolischen Dysfunktion

## Durchschnittlicher Strain des rechten und linken Ventrikels

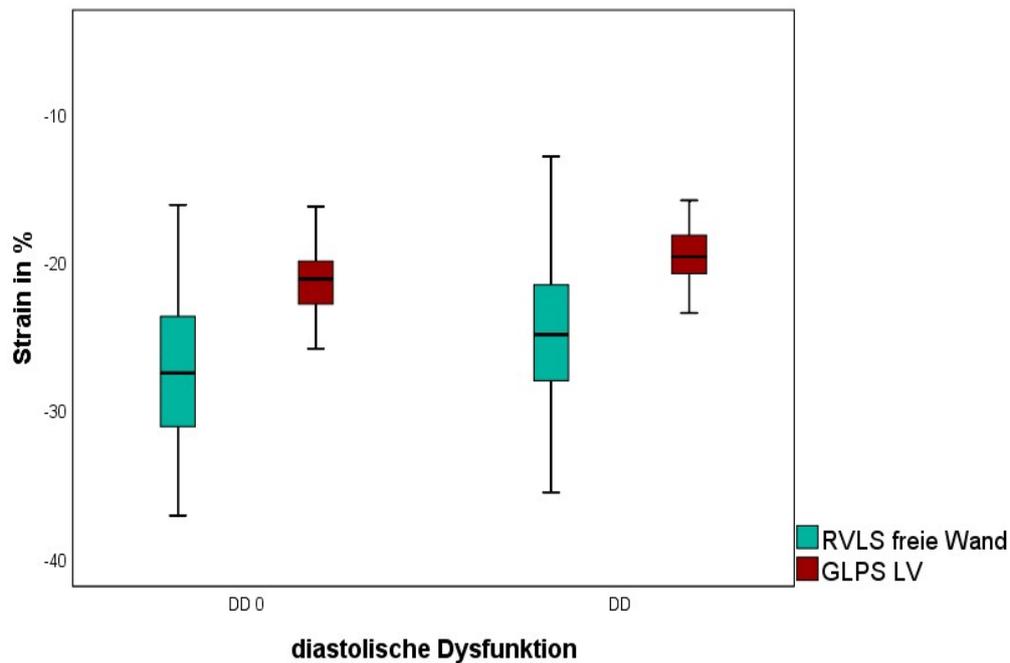


Abbildung 11: Vergleichende Darstellung des globalen longitudinalen peak Strains (GLPS) des linken Ventrikels sowie des rechtsventrikulären longitudinalen Strains der freien Wand in Prozent zwischen den Frauen ohne (DD 0) und mit (DD) diastolischer Dysfunktion. Die Deformation des rechten Ventrikels ist in beiden Gruppen in einem etwas größeren Umfang möglich, als die des linken Ventrikels. Insgesamt fand sich jedoch eine gleichförmige Reduktion sowohl des linken ( $p \leq 0,001$ ) als auch des rechten ventrikulären Strains ( $p \leq 0,05$ ) bei den Studienteilnehmerinnen mit einer diastolischen Dysfunktion

### 3.3. Zusammenhang zwischen der Funktion des rechten Herzens und kardiovaskulären Risikofaktoren

#### 3.3.1. Korrelation verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der rechtsatrialen Funktion

Tabelle 7: Korrelation zwischen der Funktion des rechten Vorhofes und verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren. Zwei Sterne (\*\*) kennzeichnen die Signifikanz auf dem Niveau  $p \leq 0,001$

		BMI	HbA1c	Lebensalter
RA Strain	Korrelationskoeffizient	- 0,424**	- 0,269**	- 0,244**
	nach Spearman			
	Signifikanz	0,000	0,000	0,000
BMI, Body Mass Index; HbA1c, Glykohämoglobin; RA, rechter Vorhof				

In **Tabelle 7** wurde der Zusammenhang zwischen verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren und der rechtsatrialen Reservoirfunktion untersucht. Es fand sich eine signifikante Korrelation auf dem Niveau  $p \leq 0,001$  zwischen der RA Funktion und den Parametern BMI, HbA1c und Lebensalter. Hierbei handelt es sich um einen negativen linearen Zusammenhang; demnach verringert sich der atriale Strain mit steigendem Wert der Parameter BMI, HbA1c und Lebensalter. Der BMI zeigte als einzige Größe einen mittelstarken Effekt<sup>78</sup> auf die Funktion des rechten Vorhofes.

### 3.3.2. Korrelation verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der rechtsventrikulären Funktion

Tabelle 8: Korrelation verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren mit dem Strain der rechtsventrikulären freien Wand. Zwei Sterne (\*\*) kennzeichnen die Signifikanz auf dem Niveau  $p \leq 0,001$

		BMI	HbA1c	Lebensalter
RV Strain	Korrelationskoeffizient	0,5**	0,291**	0,296**
	nach Spearman			
	Signifikanz	0,000	0,001	0,001
BMI, Body Mass Index; HbA1c, Glykohämoglobin; RV, rechter Ventrikel				

In **Tabelle 8** wurde die Beziehung zwischen dem RV Strain und verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren veranschaulicht. Es zeigte sich ein relevanter positiver linearer Zusammenhang zwischen den Parametern BMI, HbA1c und Lebensalter. Der RV Strain wird als negativer Prozentwert ausgedrückt. Infolgedessen bedeutet ein Anstieg der Risikofaktoren eine Reduktion des RV Strains trotz positivem linearem Zusammenhang. Der BMI zeigte als einziger Faktor eine hohe Effektstärke<sup>78</sup> bezogen auf den RV Strain.

Tabelle 9: Korrelation des rechtsventrikulären und rechtsatrialen Strain mit dem pulmonalarteriellen Druck

		RV Strain	RA Strain
PAP	Korrelationskoeffizient	- 0,13	0,084
	nach Spearman		
	Signifikanz	0,152	0,177
RV, rechter Ventrikel; RA, rechter Vorhof; PAP, pulmonalarterieller Druck			

In **Tabelle 9** erfolgte die Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem RV- und RA Strain mit dem PAP. Für beide Parameter fand sich keine signifikante Beziehung in der Korrelationsanalyse.

### 3.4. Zusammenhang zwischen der diastolischen Dysfunktion und klinischen sowie echokardiographischen Parametern mittels logistischer Regression

Tabelle 10: Univariate logistische Regression zwischen der diastolischen Dysfunktion und ausgewählten echokardiographischen Parametern. Zwei Sterne (\*\*) kennzeichnen die Signifikanz auf dem Niveau  $p \leq 0,001$ , ein Stern (\*) gibt eine Signifikanz auf dem Niveau  $p \leq 0,05$  an

	<b>B</b> <b>(Regressions-</b> <b>koeffizient)</b>	<b>OR</b>	<b>95%</b> <b>Konfidenzintervall</b> <b>für OR</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>RV S'</b>	- 0,09	0,91	0,83 - 1,00	0,059
<b>TAPSE</b>	- 0,06*	0,95	0,90 - 0,99	0,033
<b>RV E'</b>	- 0,39**	0,68	0,62 - 0,75	0,000
<b>RV IVA</b>	0,37*	1,44	1,13 - 1,84	0,003
<b>RV IVV</b>	0,25**	1,29	1,20 - 1,38	0,000
<b>RA Strain</b>	- 0,06**	0,94	0,92 - 0,96	0,000
<b>RVLS free wall</b>	- 0,09*	1,10	1,02 - 1,17	0,011
<b>LA Strain</b>	- 0,15**	0,86	0,84 - 0,89	0,000

OR, Odds Ratio; RV S', systolische Trikuapidalklappenringgeschwindigkeit; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; RV E', frühe diastolische Trikuspidalklappenringgeschwindigkeit; RV IVA, rechtsventrikuläre isovolumetrische Beschleunigung; RV IVV, rechtsventrikuläre Spitzengeschwindigkeit während der isovolumetrischen Kontraktion; RA, rechtsatrial; RVLS, rechtsventrikulärer longitudinaler Strain; LA, linksatrial

In **Tabelle 10** wurde die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer diastolischen Dysfunktion in Abhängigkeit der Ausprägung ausgewählter echokardiographischer Parameter dargestellt. Die Parameter RV E', RV IVV, RA und LA Strain boten hierbei die größtmögliche Vorhersagestärke für das Auftreten einer DD, auch die Ausprägung der Parameter RV S', TAPSE, RV IVA und der RVLS der freien Wand zeigten eine

signifikante Assoziation mit der Eintrittswahrscheinlichkeit einer diastolischen Dysfunktion.

Tabelle 11: Multivariate logistische Regression zwischen der diastolischen Dysfunktion und ausgewählten echokardiographischen Parametern. Ein Stern (\*) kennzeichnet eine Signifikanz auf dem Niveau  $p \leq 0,05$

	<b>B</b> <b>(Regressionskoeffizient)</b>	<b>OR</b>	<b>95%</b> <b>Konfidenzintervall</b> <b>für OR</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>RV S'</b>	-	-	-	-
<b>TAPSE</b>	-	-	-	-
<b>RV E'</b>	-	-	-	-
<b>RV IVA</b>	-	-	-	-
<b>RV IVV</b>	0,34*	1,40	1,17 - 1,68	0,009
<b>RA Strain</b>	- 0,07*	0,93	0,88 - 0,98	0,018
<b>RVLS</b> <b>free wall</b>	-	-	-	-
<b>LA Strain</b>	- 0,08*	0,93	0,86 - 0,99	0,036

OR, Odds Ratio; RV S', systolische Trikuapidalklappenringgeschwindigkeit; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; RV E', frühe diastolische Trikuspidalklappenringgeschwindigkeit; RV IVA, rechtsventrikuläre isovolumetrische Beschleunigung; RV IVV, rechtsventrikuläre Spitzengeschwindigkeit während der isovolumetrischen Kontraktion; RA, rechtsatrial; RVLS, rechtsventrikulärer longitudinaler Strain; LA, linksatrial

Im Rahmen der multivariaten logistischen Regressionsanalyse stellt sich in **Tabelle 11** ein signifikanter Zusammenhang der Parameter RV IVV, RA und LA Strain mit der diastolischen Dysfunktion dar.

Tabelle 12: Univariate logistische Regression zwischen der diastolischen Dysfunktion und ausgewählten echokardiographischen Messwerten sowie klinischen Parametern. Zwei Sterne (\*\*) kennzeichnen die Signifikanz auf dem Niveau  $p \leq 0,001$

	<b>B</b> (Regressionskoeffizient)	<b>OR</b>	<b>95%</b> <b>Konfidenzintervall</b> <b>für OR</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Lebensalter</b>	0,17**	1,18	1,15 - 1,22	0,000
<b>BMI</b>	0,18**	1,20	1,14 - 1,26	0,000
<b>RV IVV</b>	0,25**	1,29	1,20 - 1,38	0,000
<b>RA Strain</b>	- 0,06**	0,94	0,92 - 0,96	0,000
<b>LA Strain</b>	- 0,15**	0,86	0,84 - 0,89	0,000

OR, Odds Ratio; BMI, Body-Mass-Index; RV IVV, rechtsventrikuläre Spitzengeschwindigkeit während der isovolumetrischen Kontraktion; RA, rechtsatrial; LA, linksatrial

**Tabelle 12** stellt die Beziehung verschiedener klinischer sowie echokardiographisch erfasster Parameter mit der DD dar. Hierbei fand sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern Lebensalter, BMI, RV IVV sowie dem rechts- und linksatrialen Strain mit der diastolischen Dysfunktion.

Tabelle 13: Multivariate logistische Regression zwischen der diastolischen Dysfunktion und ausgewählten echokardiographischen Messwerten sowie klinischen Parametern. Zwei Sterne (\*\*) kennzeichnen die Signifikanz auf dem Niveau  $p \leq 0,001$ , ein Stern (\*) gibt die Signifikanz auf dem Niveau  $p \leq 0,05$  an

	<b>B</b> (Regressionskoeffizient)	<b>OR</b>	<b>95%</b> <b>Konfidenzintervall</b> <b>für OR</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Lebensalter</b>	0,16**	1,18	1,12 - 1,24	0,000
<b>BMI</b>	0,13*	1,14	1,04 - 1,25	0,007
<b>RV IVV</b>	0,26**	1,30	1,14 - 1,48	0,000
<b>RA Strain</b>	- 0,06*	0,94	0,90 - 0,99	0,010
<b>LA Strain</b>	- 0,07*	0,93	0,89 - 0,98	0,003
OR, Odds Ratio; BMI, Body-Mass-Index; RV IVV, rechtsventrikuläre Spitzengeschwindigkeit während der isovolumetrischen Kontraktion; RA, rechtsatrial; LA, linksatrial				

Im Rahmen der multivariaten logistischen Regressionsanalyse stellt sich in **Tabelle 13** ein hochsignifikanter Zusammenhang der Parameter Lebensalter sowie RV IVV dar. Doch auch der BMI, sowie der rechts- und linksatriale Strain zeigen eine relevante Assoziation zur diastolischen Dysfunktion.

### 3.5. Intra-Klassen-Korrelation

Der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient (ICC) für die Intrauntersuchervariabilität des echokardiographisch bestimmten Parameters RA Strain lag bei 0,98 (95% Konfidenzintervall 0,95-0,99), sowie bei 0,88 (Konfidenzintervall 0,73-0,95) für den Strain der rechtsventrikulären freien Wand, beziehungsweise bei 0,84 (Konfidenzintervall 0,65-0,93) für den durchschnittlichen Strain der gesamten rechtsventrikulären Wand. Der ICC für die Interuntersuchervariabilität der Parameter RA Strain, dem Strain der rechtsventrikulären freien Wand sowie dem durchschnittlichen Strain der gesamten rechtsventrikulären Wand lag bei 0.95 (Konfidenzintervall 0.88-0.98), sowie 0.93 (Konfidenzintervall 0.84-0.97), beziehungsweise 0.89 (Konfidenzintervall 0.76-0.96).

## 4. Diskussion

Im folgenden Abschnitt findet die Diskussion der vorliegenden Ergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur statt. Insbesondere soll auf die STE als Methode zur Beschreibung der Rechtsherzfunktion eingegangen werden. Des Weiteren werden pathophysiologische Konzepte zur Entstehung der PDD kritisch erörtert.

### 4.1. Speckle Tracking Echokardiographie des rechten Vorhofes

Die STE gilt als anerkannte Methode mit geringer Intra- und Interuntersuchervariabilität in der Beurteilung der myokardialen rechts- und linksventrikulären sowie der linksatrialen Funktion.<sup>79</sup> Obwohl der rechte Vorhof in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus echokardiographischer Untersuchungen gerückt ist, stellt sich die Studienlage zur Anwendbarkeit der STE für die Evaluation der rechtsatrialen Funktion weiterhin spärlich dar. Unseres Wissens nach gibt es bislang keine Untersuchung zur STE des rechten Vorhofes in der Evaluation der diastolischen Funktionsstörung, die eine vergleichbar große Anzahl an Studienteilnehmern berücksichtigt hat.

Vorhandene Veröffentlichungen zur rechtsatrialen Strainanalyse zeigen eine signifikante Korrelation der rechtsatrialen Deformationsbildgebung mit invasiv gemessenen hämodynamischen Parametern und beschreiben den RA Strain als einfach bestimmbar und sicher reproduzierbar messbar.<sup>64, 65</sup> Die Ergebnisse der im Rahmen dieser Studie durchgeführten Inter- und Intrauntersuchervariabilitätsberechnungen unterstreichen dank der großen Probandenzahl die Reliabilität der STE für die Analyse der rechtsatrialen Funktion.

Im Hinblick auf die Durchführung des Messvorganges werden in der aktuellen Literatur zwei verschiedene Ansatzpunkte bezüglich des Startpunktes der Berechnung des atrialen Strains diskutiert.

Hou et al. wählten den Messbeginn mit dem Anfangspunkt der P-Welle.<sup>80</sup> Andere Untersuchungen beschreiben den Startzeitpunkt simultan mit dem Anfang des QRS-Komplexes.<sup>65, 81, 82</sup> Vergleicht man die angegebenen Normwerte beider möglicher Startzeitpunkte zeigen sich zwischen den einzelnen Studien keine relevanten Unterschiede, jedoch wurden beide Messmethoden nach unserem Kenntnisstand in keiner Untersuchung gegeneinander geprüft. Wie der überwiegende Teil der

beschriebenen Studien verwendeten auch wir in unseren Analysen den Beginn des QRS-Komplexes als Startzeitpunkt der Strainanalysen. Dies sicherte uns eine ausreichende Menge an methodisch vergleichbaren Daten.

#### **4.1.1. Vergleich der vorliegenden Ergebnisse im Kontext anderer Studien**

In unserer Untersuchung fanden wir bei den Teilnehmerinnen ohne PDD einen durchschnittlichen RA Strain von  $44 \pm 12,7\%$ .

Stellt man diese Ergebnisse den entsprechenden Daten gesunder Kontrollgruppen vergleichbarer Studien gegenüber, zeigt sich eine sehr heterogene Normwertverteilung. Es finden sich eine Vielzahl von Untersuchungen mit einer äquivalenten Verteilung der ermittelten Messwerte (Peluso et al.  $44 \pm 10\%$ ; Saha et al.  $44 \pm 8,9\%$ ; Tadic et al.  $43 \pm 5\%$ ).<sup>66, 70, 83</sup> Andere Untersuchungen zeigen deutlich höhere Normwerte in den Kontrollgruppen ihrer Studien, insbesondere wenn nur die laterale rechtsatriale Wand betrachtet wurde (Ojaghi-Haghighi et al.  $189,3 \pm 61,2\%$ ).<sup>84</sup>

Padeletti et al. führten getrennte Analysen der lateralen und der septalen Wand des rechten Vorhofes durch und erhielten einen RA Strain von durchschnittlich  $49 \pm 9\%$  für die laterale Wand und  $39 \pm 11\%$  für die septale Wand.<sup>65</sup> Dies bestätigt unsere Erfahrungen bei der Messung des Strains der Einzelsegmente der lateralen RA-Wand. Es ist anzunehmen, dass sich die vermehrte Deformation auf die besonders mobilen Anteile des RA, wie das rechte Vorhofohr zurückführen lässt.

Dennoch bleibt aktuell unklar, wie es trotz methodisch gleichem Vorgehen zu so stark divergierenden Unterschieden in der Deformationsanalyse der lateralen rechtsatrialen Wand kommen kann.

#### **4.1.2. Einflussfaktoren auf den rechtsatrialen Strain**

Unsere Studienpopulation umfasste ausschließlich weibliche Probanden. Vergleichbare Untersuchungen, wie zum Beispiel von Padeletti et al. sowie Moustafa et al. zeigten keinen Unterschied in der Analyse der Deformationsausmaße des rechten Vorhofes zwischen den Geschlechtern.<sup>65, 85</sup> Während Volumina und Diameter zwischen Männern und Frauen divergieren, scheint die Deformation durch die prozentuale Berechnung geschlechtsunabhängig zu sein. Die Anwendbarkeit unserer Ergebnisse auf die Gesamtpopulation erscheint im Kontext der aktuellen Literatur somit durchaus möglich.

Die Teilnehmerinnen unserer Studie waren im Durchschnitt  $50,8 \pm 14,0$  Jahre alt. Zwischen dem Lebensalter und dem RA Strain besteht laut unseren Berechnungen ein statistisch relevanter Zusammenhang. Je älter die Studienteilnehmerinnen im Durchschnitt waren, desto geringer war auch die myokardiale Deformation. Dennoch muss man kritisch anmerken, dass sich in der Korrelationsanalyse ein vergleichsweise geringer Effekt<sup>78</sup> des Alters auf den rechtsatrialen Strain ermitteln ließ. In der Studie von Padeletti et al. zeigte sich kein relevanter Altersunterschied in den zwei Altersgruppen über und unter 40 Jahren bei der Untersuchung des RA Strains. Allerdings war die Studienpopulation hier deutlich kleiner und die Anzahl der über 40-Jährigen Probanden betrug lediglich 25 Personen.<sup>65</sup> Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Teixeira et al., in deren Untersuchung die Studienteilnehmer zwischen 64-85 Jahre alt waren.<sup>86</sup> Die geringere Altersverteilung, verglichen mit der Altersspannweite unserer Probandinnen, könnte Ursache der scheinbar altersunabhängigen Normwertverteilung sein. In einer deutlich jüngeren Studienpopulation einer vergleichbaren Untersuchung von D'Ascenzi et al. ergab sich in der Kontrollgruppe bei einem durchschnittlichen Alter von  $25,20 \pm 3,92$  Jahren ein mittlerer RA Strain von  $48 \pm 12,68\%$ .<sup>81</sup> Weitere Studien mit umfangreichen Teilnehmerzahlen und großer Altersspannbreite werden notwendig sein, um die Aussagekraft unserer Resultate zu evaluieren.

#### **4.1.3. Pathophysiologische Überlegungen**

In unseren Ergebnissen zeigte sich eine signifikante Reduktion des RA Strains in der Gruppe der Teilnehmerinnen mit diastolischer Dysfunktion gegenüber den Frauen ohne diastolische Funktionsstörung ( $34,9 \pm 11,2\%$  vs.  $44 \pm 12,7\%$ ). Diese Veränderungen traten auf, noch bevor es zu pathologisch veränderten Füllungsdrücken oder einer relevanten Größenzunahme des rechten Vorhofes kam. Jedoch muss kritisch angemerkt werden, dass ein marginaler, aber dennoch signifikanter, Unterschied des PAP (+RAP) zwischen beiden Gruppen festgestellt wurde. So hatten Frauen mit PDD im Durchschnitt einen etwas höheren PAP als die Studienteilnehmerinnen ohne diastolische Funktionsstörung. Bezüglich der Größe des rechten Vorhofes zeigte sich kein relevanter Unterschied in den beiden Gruppen.

Frühere Studien fanden bislang nur bei nachgewiesenen strukturellen Veränderungen wie dilatativer Kardiomyopathie, HFrEF oder Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie bei erhöhten Volumenbelastungen hypertensiver Patienten eine Beeinträchtigung des RA

Strains.<sup>63, 64, 86, 87</sup> Einzig Tadic et al. sahen bei Studienteilnehmern mit Diabetes mellitus ohne strukturelle kardiale Veränderungen eine signifikante Reduktion des RA Strains.<sup>83</sup> Hierbei ergab sich eine relevante Korrelation zwischen der Höhe des HbA1c-Wertes und der Einschränkung der rechtsatrialen Funktion, gemessen mittels STE. Auch in unseren Untersuchungen fanden sich relevante Zusammenhänge kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der verminderten Funktion des rechtsatrialen Vorhofmyokards. In den durchgeführten Korrelationsanalysen ergab sich für den Parameter BMI der deutlichste Zusammenhang mit einem mittelstarken Effekt<sup>78</sup> bezogen auf das Ausmaß des rechtsatrialen Strains. Neben dem wie oben bereits beschriebenen Faktor Lebensalter fand sich auch für den HbA1c ein signifikanter Einfluss auf den RA Strain, allerdings mit nur geringer Effektstärke<sup>78</sup>.

In Ermangelung einer relevanten, echokardiographisch messbaren hämodynamischen Ursache der verminderten atrialen Funktion, aber auffälliger Korrelation mit kardiovaskulären Risikofaktoren, muss die Genese der PDD entsprechend bewertet werden.

Ein mögliches Erklärungsmodell bieten Untersuchungen von Kern et al. und Vittos et al. Diese beschreiben veränderte Stoffwechselprozesse, wie langfristige Hyperinsulinämie und erhöhte Lipoproteinspiegel, welche zunächst die zelluläre Struktur und später die physiologische Funktion auf subklinischer Ebene beeinflussen, bevor strukturelle Veränderungen und klinische Beschwerden auftreten.<sup>88, 89</sup>

In Zusammenschau mit den Ergebnissen unserer Studie deuten diese Befunde darauf hin, dass die veränderte myokardiale Funktion sich nicht nur als Folge erhöhter Füllungsdrücke erklären lässt, sondern vielmehr durch das komplexe Zusammenspiel von Risikofaktoren im Rahmen eines kardialen Remodelingprozesses entsteht. Vermutlich beeinflussen diese Prozesse die globale myokardiale Funktion simultan, bevor es durch relevant erhöhte Füllungsdrücke zu einer weiteren Beeinträchtigung der myokardialen Funktion kommt.

#### **4.1.4. Vergleich der myokardialen Funktionsveränderungen beider Vorhöfe**

In den vergleichenden Strainanalysen des rechten und linken Atriums stellte sich ein größerer Deformationsspielraum des RA gegenüber dem LA dar. Diese Ergebnisse waren sowohl in der Gruppe der Frauen mit PDD als auch bei den

Studienteilnehmerinnen ohne diastolische Funktionsstörung zu verzeichnen. Ein analoges Verhalten beobachteten bereits Moustafa et al. in ihrer vergleichbaren Untersuchung beider Vorhöfe.<sup>85</sup> Es finden sich mehrere Erklärungsansätze für dieses Verhalten. Zum einen scheint aufgrund der größeren Exkursionskapazität des Trikuspidalklappenannulus gegenüber dem Mitralklappenannulus eine höhere Deformationsfähigkeit des rechten Atriums möglich zu sein.<sup>65</sup> Zum anderen mutet die linksventrikuläre Relaxation effizienter an, als die des rechten Ventrikels, so dass die Sogwirkung im RV eine geringere Rolle in der ventrikulären Füllungsphase spielt und durch eine vermehrte RA Deformation ausgeglichen werden könnte.<sup>85</sup>

Ein wichtiger Aspekt unserer Ergebnisse ist die isomorphe Reduktion der myokardialen Deformation beider Vorhöfe. Durch die gleichzeitige Beeinträchtigung der Funktion beider Vorhöfe erlangt die pathophysiologische Vorstellung einer globalen simultanen Veränderung der myokardialen Struktur weiteres Gewicht.

## **4.2. Speckle Tracking Echokardiographie des rechten Ventrikels**

### **4.2.1. Funktionsanalyse des rechten Ventrikels**

In unseren Untersuchungen erfolgte eine differenzierte Betrachtung der myokardialen Funktionsveränderungen des rechten Ventrikels. So stellten wir neben der globalen rechtsventrikulären Funktion auch die Deformation der rechtsventrikulären freien Wand, insbesondere ihrer drei Einzelsegmente dar.

Die Ergebnisse werteten wir jeweils für Frauen mit und ohne PDD aus. Bei den Studienteilnehmerinnen ohne PDD fand sich ein Strain der freien RV Wand von  $-26,5 \pm 5,4\%$ . Vergleichswerte gesunder Probanden anderer Untersuchungen zeigten eine äquivalente Verteilung der Normwerte. So ermittelten Menting et al. und Haeck et al. einen durchschnittlicher Strain der freien RV Wand von  $-26,5 \pm 4,5\%$  bzw.  $-25,86 \pm 4,17\%$ .<sup>58, 90</sup> Andere Untersuchungen wiesen deutlich höhere Vergleichswerte mit einem durchschnittlichen RVLS der freien Wand von  $-34,05 \pm -4,29\%$  auf.<sup>91</sup> Fine et al. führten eine Metaanalyse unter Einbeziehung von acht relevanten Studien durch. Hierbei zeigte sich ein durchschnittlicher RVLS der freien Wand von  $-27 \pm 2\%$ .<sup>60</sup> Die Übereinstimmungen der erhaltenen Werte mit den Messwerten anderer Studien sprechen für eine hohe Reliabilität unserer Ergebnisse. Gleichzeitig präsentieren sich die erhaltenen Resultate in Gegenüberstellung mit den Daten geschlechtsheterogener und

altersvariabler Vergleichsstudien als adäquat verwendbare Parameter mit Übertragbarkeit auf die Gesamtbevölkerung.<sup>92</sup>

Bei den Probandinnen unserer Studie mit PDD fand sich ein durchschnittlicher Strain der freien RV Wand von  $-24,1 \pm 5,5\%$ . Verglichen mit dem RVLS der Frauen ohne diastolische Funktionsstörung sahen wir somit eine relevante Verminderung der myokardialen Deformation. Dennoch liegen die ermittelten Strainwerte der Frauen mit PDD noch immer deutlich oberhalb des unteren Referenzniveaus von  $-19\%$ .<sup>92, 93</sup> Folglich bestätigt sich echokardiographisch anhand der ermittelten Ergebnisse eine Tendenz zu einer reduzierten RV Funktion bei Frauen mit PDD, ohne dass es bereits zu einer klinischen Manifestation der nachgewiesenen strukturellen Veränderungen gekommen ist.

Ein wichtiger Aspekt unserer Untersuchungen war die differenzierte Darstellung aller drei Segmente der freien RV Wand. Bei den Frauen ohne PDD zeigte sich ein durchschnittlicher Strain im Bereich der basalen rechtsventrikulären Wand von  $-28,2 \pm 7,7\%$ ; im Bereich der mittleren RV Wand von  $-31,0 \pm 7,3\%$ ; und der apikalen Wand von  $-23,3 \pm 7,0\%$ . Die mittleren Wandelemente der gesunden Probandinnen wiesen somit die größtmögliche myokardiale Deformation auf. Ähnliche Ergebnisse beschrieben auch Fine et al. in der Untersuchung von 116 gesunden Probanden. Hierbei fand sich ein durchschnittlicher Strain des basalen Wandsegmentes von  $-25 \pm 6\%$ ; des mittleren Segmentes von  $-27 \pm 5\%$ ; und des apikalen Anteils von  $-24 \pm 6\%$ .<sup>60</sup> Demgegenüber stehen Studienergebnisse, in denen der apikale Bereich die größtmögliche Deformation zeigt.<sup>58, 94</sup> Menting et al. betrachteten eine deutlich jüngere Probandengruppe<sup>58</sup>; mutmaßlich ist in jüngerem Lebensalter die Deformation im apikalen Bereich ausgeprägter möglich und es kommt mit steigendem Lebensalter zu einer Verminderung der apikalen Deformation und demzufolge zu einer prozentual anderen Gewichtung des Deformationsspielraums in Richtung mittlere und basale Segmente. Dies könnte durch einen besonders fibroseanfälligen apikalen rechtsventrikulären Bereich erklärt werden.<sup>57, 95</sup>

Kosmala et al. benutzten zur Analyse der RV Deformation nur ein zwei-Segmente Modell, daher flossen in die Berechnung der apikalen Strainwerte die mittleren Wandbereiche anteilig mit ein.<sup>94</sup> Beide Erklärungen sind denkbare Optionen für die Begründung der divergierenden Ergebnisse. Weitere Beobachtungen mit einem Fokus auf die altersabhängigen Veränderungen der segmentalen rechtsventrikulären myokardialen

Funktion sind notwendig um diese Fragestellung zu ergründen und ein umfassenderes Verständnis für die pathophysiologischen Modifikationen zu gewinnen.

Bei den Frauen mit PDD fanden wir eine Reduktion des Strains aller drei Segmente der rechtsventrikulären freien Wand (basal  $-25,7 \pm 7,4\%$ , mittventrikulär  $-27,5 \pm 6,7\%$ , apikal  $-20,8 \pm 6,1\%$ ) gegenüber den Studienteilnehmerinnen ohne diastolische Funktionsstörung. Statistisch relevante Verluste zeigten sich vor allem im mittleren Segment, aber auch basal und apikal sahen wir eine deutliche Reduktion der Deformation. Verglichen mit der segmentalen Darstellung anderer Untersuchungen ergaben sich interessante Unterschiede. So beschrieben Menting et al. sowie Dragulescu et al. in ihren Studien zu Patienten nach operativer Korrektur einer TOF vor allem eine drastische Verminderung der apikalen Deformation gegenüber den gesunden Kontrollgruppen.<sup>58, 96</sup>

Möglicherweise begründen sich diese Unterschiede in der abweichenden Reaktion der einzelnen Wandsegmente zwischen PDD und operativ versorgter TOF auf den verschiedenen pathophysiologischen Veränderungen der beiden Krankheitsbilder. So besteht auch nach operativer Korrektur einer TOF eine erhöhte Druck- und Volumenbelastung des rechten Ventrikels durch pulmonale Insuffizienz und rechtsventrikuläre Dysfunktion.<sup>97</sup> Die Anpassungsvorgänge an diese hämodynamischen Belastungen führen zu einer Dilatation und Abrundung der Herzspitze, welche vor allem aufgrund ihrer dünneren und stärker trabekularisierten Wand besonders anfällig für Veränderungen von Druck und Volumen im Vergleich zum Ein- und Ausflusstrakt ist.<sup>57, 95</sup> Durch das Remodeling vermindert sich somit besonders die kontraktile Funktion im apikalen Bereich.<sup>98</sup>

Geht man davon aus, dass die Veränderungen bei der PDD in erster Linie nicht auf modifizierte hämodynamische Anforderungen zurückzuführen sind, sondern im Zusammenhang mit dem Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren beobachtet werden, ist auch eine globale rechtsventrikuläre Anpassung vorstellbar. Bereits 2011 beschrieben Morris et al. das umfassende Remodeling der rechtsventrikulären Wandsegmente, dessen Ursache im Rahmen eines allgemeinen fibrotischen Prozesses zu vermuten ist.<sup>99</sup> Die relativ gleichförmigen Veränderungen aller Wandsegmente bei den Frauen unserer Studie mit PDD unterstützen diese These.

Lange Zeit wurde als Ursache der gestörten RV Funktion allein die Erhöhung der Nachlast im Rahmen einer pulmonalen Druckerhöhung gesehen.<sup>100</sup> Neuere Studien,

welche Patienten mit manifester HFpEF untersuchten, fanden bei einem Großteil der Patienten einen normalen bzw. allenfalls geringfügig erhöhten pulmonalarteriellen Druck.<sup>101</sup> Auch Bogaard et al. beschrieben in Ihren Untersuchungen, dass die pathophysiologischen Auswirkungen eines isoliert erhöhten PAP die myokardiale Fibrose und konsekutive rechtsventrikuläre Dysfunktion nicht allein erklären könnten, und sahen diese Veränderungen eher im Rahmen eines multifaktoriellen Prozesses.<sup>102</sup> Auch in unseren Ergebnissen fand sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe des geschätzten pulmonalarteriellen Druckes und dem verminderten Deformationsvermögen des rechten Ventrikels. Dies unterstützt die These eines globalen fibrotischen Prozesses als Ursache der allgemeinen Verminderung der myokardialen Funktion. In der Literatur finden sich mehrere Untersuchungen, welche diesen Zusammenhang bereits beschrieben haben. So berichten Kosmala et al. sowie Tadic et al. von einer signifikanten Reduktion der myokardialen Deformation bei Probanden mit Diabetes mellitus (bei normaler linksventrikulärer Funktion).<sup>83, 94</sup> Kang et al. zeigten eine relevante Reduktion des Strains bei Studienteilnehmern mit arteriellem Hypertonus.<sup>103</sup> Auch Patienten mit bestehender KHK und normwertiger linksventrikulärer Funktion wiesen eine verminderte myokardiale Deformation auf.<sup>104</sup> Altekin et al. fanden eine signifikante Assoziation der Reduktion des Strains mit dem Grad der obstruktivem Schlafapnoe, wobei der Grad der obstruktiven Schlafapnoe proportional mit kardiovaskulären Risikofaktoren verknüpft ist.<sup>91, 105</sup>

#### **4.2.2. Vergleich der myokardialen Funktionsveränderung beider Ventrikel**

Der Vergleich des longitudinalen Strains beider Ventrikel zeigte in unseren Untersuchungen eine gleichförmige Beeinträchtigung der myokardialen Funktion der Frauen mit PDD gegenüber den Frauen ohne diastolische Dysfunktion. Die linksventrikuläre Deformation war im Durchschnitt in einem etwas geringeren Umfang möglich als die des rechten Ventrikels. Dies entspricht unseren Resultaten der atrialen Deformation. Bereits hier hatte sich ein größerer Deformationsspielraum des rechten Atriums gezeigt. Als Ursache ist erneut die vermutlich effizientere Relaxation des linken gegenüber des rechten Ventrikels anzuführen, sodass aufgrund der größeren Sogwirkung des linken Ventrikels eine geringe Deformation zur Erlangung des gleichen ventrikulären Füllungsvolumens notwendig ist.<sup>85</sup> In der durchgeführten Korrelationsanalyse fanden wir einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der

Reduktion des Strains beider Ventrikel. Diese Ergebnisse unterstützen die These einer simultanen Verschlechterung der Funktion beider Ventrikel. Studienergebnisse von Morris et al., in denen eine deutliche Beziehung des Ausmaßes des myokardialen Strains zwischen beiden Ventrikel ermittelt wurde, unterstreichen diese Vermutung.<sup>59</sup>

### **4.3. Veränderung konventioneller echokardiographischer Parameter des rechten Ventrikels in der diastolischen Dysfunktion**

Die Parameter der longitudinalen RV Funktion RV IVV und RV IVA zeigten bei den Studienteilnehmerinnen mit DD signifikant höhere Werte als bei den Frauen ohne diastolische Dysfunktion. Unseres Wissens nach, wurden diese Veränderung bislang noch nicht für die DD beschrieben und müssen in nachfolgenden Studien evaluiert werden. Des Weiteren zeigte sich bei den Probandinnen mit diastolischer Dysfunktion eine relevant verminderte RV Area sowie eine signifikante Reduktion des Parameters FAC. Auch diese Veränderungen sind unseres Wissens nach bislang nicht diskutiert worden. Tadic et al. beschrieben ähnliche Veränderungen bei Patienten mit einem beeinträchtigten Glukosestoffwechsel. Hier zeigte sich eine Verminderung des RV EDV bei Studienteilnehmern mit Prädiabetes sowie Diabetes mellitus verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe.<sup>83</sup> Diese Faktoren unterstützen die Vermutung, dass aufgrund kardialer Umbauprozesse die dünne Wand des rechten Ventrikels an Dehnbarkeit und Elastizität verliert.

### **4.4. Übergang der präklinischen diastolischen Dysfunktion zu einer manifesten Herzinsuffizienz**

Wie eingangs bereits beschrieben, gibt es wenige Studien, welche die Progredienz der PDD hin zu einer klinisch manifesten HFpEF untersucht haben. Der Konsens dieser Daten weist darauf hin, dass vor allem kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Übergewicht und Diabetes mellitus die fassbaren Marker sind, welche ein Voranschreiten der strukturellen myokardialen Veränderungen bedingen.<sup>6</sup> Insbesondere

der Parameter Lebensalter fand sich als unabhängiger prädiktiver Wert für das Fortschreiten der diastolischen Dysfunktion.<sup>9</sup> Diese Beobachtungen sind hervorragend mit den Ergebnissen unserer Studie zu vereinbaren. Die gleichen Risikofaktoren, die vormals die beginnenden strukturellen Veränderungen des atrialen und ventrikulären Myokards bedingt haben, führen auch im weiteren Progress der Erkrankung zu einer konsekutiven Verschlechterung der myokardialen Deformation bis hin zur klinischen Manifestation einer Herzinsuffizienz. Wie sich in unseren Ergebnissen gezeigt hat, spielen erhöhte Druck- und Volumenwerte eine untergeordnete Rolle für das Voranschreiten der Erkrankung. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen, welche demonstriert haben, dass bei Patienten mit manifester HFpEF meist ein normaler bzw. allenfalls leicht erhöhter PAP zu verzeichnen ist.<sup>101</sup>

## 4.5. Vergleich zwischen konventionellen und neuen echokardiographischen Parametern

Nach unserem Kenntnisstand gibt es bislang keine Studie, welche die Aussagekraft der mittels Deformationsbildgebung bestimmten neuen echokardiographischen Parameter den etablierten echokardiographischen Messwerten in der Diagnostik der PDD gegenüberstellt.

Es sind zahlreiche Veröffentlichungen vorhanden, welche die Validität der etablierten Parameter der RV Funktion mit dem durch STE ermittelten RVLS verglichen und als nützlichen und prognostisch relevanten Faktor bestätigt haben.<sup>52-55</sup>

Morris et al. verglichen die konventionellen Parameter der Rechtsherzfunktion FAC, S' und TAPSE mit dem longitudinalen Strain des RV und der RV freien Wand von Studienteilnehmern mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz. Hierbei zeigte sich, dass durch die myokardiale Deformationsbildgebung in Gegenüberstellung mit den herkömmlichen Parametern der Rechtsherzfunktion eine frühzeitige Diagnose auch in präklinischen Krankheitsstadien möglich ist.<sup>92</sup>

Zur Beschreibung des Zusammenhangs der neuen echokardiographischen Parameter sowie der herkömmlichen Messwerte in der PDD führten wir Regressionsanalysen durch. Hierbei ergab sich ein mittelstarker Zusammenhang<sup>78</sup> zwischen der PDD und den rechtsventrikulären Größen RV E, RV IVV, Tei Index und RA Strain sowie dem LV Strain. Ein starker Zusammenhang bestand zwischen der PDD und der LA Reservoir Funktion. Zwar zeigte sich auch für TAPSE ein signifikanter Zusammenhang; jedoch mit einer deutlich geringeren Effektstärke<sup>78</sup> zur diagnostischen Voraussage einer PDD. Diese geringe Verknüpfung ist bereits in anderen Studien auffällig geworden. Dabei ist maßgeblich zu berücksichtigen, dass TAPSE nur die regionale RV Funktion misst (systolische longitudinale Myokardbewegung in Höhe des Trikuspidalklappenannulus) und somit im Gegensatz zur Strainanalyse keine Auskunft über die globale myokardiale RV Funktion gibt.<sup>50</sup>

Gemessen am MRT zeigten Focardi et al. in ihren vergleichenden Untersuchungen die größte Vorhersagekraft des RVLS für die RV EF verglichen mit konventionellen Parametern. Für TAPSE ergab sich eine deutlich geringere Area under the curve.<sup>106</sup>

Chowdhury et al. demonstrierten in ihren Veröffentlichungen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Veränderungen des Strains und den mittels Spiroergometrie erhobenen Parametern der körperlichen Belastung. Die etablierten Parameter wie RV

FAC, TAPSE, E, E/A, E/E' zeigten keine Korrelation mit den erhobenen spiroergometrischen Befunden. Somit gestaltete sich der Strain als überlegener Funktionsmesswert mit deutlich höherer Sensitivität für frühe Funktionsveränderungen.<sup>59</sup> Auch in unseren Ergebnissen fand sich der deutlichste Zusammenhang zu einem Parameter der Deformationsbildgebung. Die LA Reservoirfunktion ergab die höchste Effektstärke<sup>78</sup> für die Vorhersage des Auftretens einer PDD. Ferner ergab sich für den RA und LV Strain ein relevanter Zusammenhang, allerdings vergleichbar auf dem Niveau einiger konventioneller echokardiographischer Parameter.

Unsere Resultate zeigen, dass für die Beschreibung der subklinischen strukturellen Modifikationen im Rahmen einer PDD die neuen Messwerte der myokardialen Funktion herangezogen werden sollten, da die frühen Veränderungen allein anhand der konventionellen Parameter nicht ausreichend fassbar scheinen. Zu dieser Schlussfolgerung kamen auch Horton et al., die in ihrer Übersichtsarbeit die Verwendung konventioneller und neuer Parameter zur Beschreibung der Rechtsherzfunktion untersuchten und eine Empfehlung für die Nutzung sowohl etablierter als auch neuer Methoden aussprachen um die RV Funktion umfassend darstellen zu können.<sup>107</sup>

## 5. Limitationen dieser Arbeit

Die im Rahmen dieser Niederschrift dargestellten Teilaspekte beziehen sich maßgeblich auf die mittels Deformationsbildgebung erhaltenen Parameter RA und RV Strain. Um die Messung beider Werte korrekt durchzuführen, ist eine komplette Darstellung der rechtsventrikulären sowie rechtsatrialen Wand notwendig. Aufgrund anatomischer Limitationen erhielten wir für diese beiden Parameter insgesamt weniger Messwerte als für die konventionellen Größen der Rechtsherzfunktion. Somit gingen in die vergleichenden statistischen Berechnungen weniger neue Messwerte der myokardialen Deformation als etablierte Parameter der rechtsventrikulären Funktion ein. Durch die Größe der Studienpopulation wird diese Schwäche zum Teil ausgeglichen.

Des Weiteren ergibt sich aufgrund des rein weiblichen Probandenkollektivs der BEFRI-Studie die Frage nach der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung. Zahlreiche Untersuchungen negierten einen geschlechtsspezifischen Unterschied des myokardialen Strains,<sup>65, 85</sup> sodass die Anwendbarkeit der Resultate auf die Gesamtbevölkerung angenommen werden kann.

Die Einteilung der Studienteilnehmerinnen entsprechend der diastolischen Funktion führte zur Ausbildung von zwei Teilnehmergruppen mit deutlicher Altersheterogenität. Auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren waren in beiden Kollektiven ungleich verteilt. Um die Verzerrung der Resultate aufgrund dieser Verteilung zu bewerten, wurden Korrelationsanalysen des RA und RV Strains mit den kardiovaskulären Risikofaktoren sowie Regressionsanalysen der diastolischen Dysfunktion mit den entsprechenden Risikofaktoren durchgeführt.

Schlussendlich ist auch die alleinige Beschreibung der rechtsventrikulären Funktion durch die Echokardiographie ohne Verifizierung durch andere Untersuchungsmodalitäten, wie der MRT oder invasiver diagnostischer Verfahren, ein limitierender Faktor dieser Studie.

## 6. Schlussfolgerung und Ausblick

Die im Rahmen dieser Studie erhaltenen Ergebnisse zeigen eine Einschränkung der myokardialen Funktion, noch bevor es zu einem Auftreten erster klinischer Beschwerden oder einem Anstieg der Füllungsdrücke bzw. erhöhter Volumina kommt.

Die Reduktion der myokardialen Deformationskapazität findet gleichermaßen in allen Kammern des Herzens statt, was einen globalen fibrotischen Umbauprozess vermuten lässt. Wahrscheinliche Ursache dieses umfassenden Remodelingprozesses ist die Kumulation kardiovaskulärer Risikofaktoren wie erhöhtes Lebensalter, gesteigerter BMI und Anstieg des HbA1c.

Die Deformationsbildgebung stellt sich als sensitiver Parameter zur Evaluation dieser frühen Funktionsverluste dar.

Ein Endpunkt nachfolgender Studien könnte das tiefere Verständnis der Pathophysiologie dieser frühen strukturellen myokardialen Veränderungen sein. Dies wäre hilfreich um die Entwicklung und Evaluation neuer präventiver und therapeutischer Ansätze voranzutreiben. Im Zuge des demographischen Wandels ist in den Industrienationen mit einer steigenden Anzahl von Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz zu rechnen. Eine entsprechende therapeutische Intervention, welche durch ein umfassendes pathophysiologisches Verständnis der Erkrankung frühzeitig möglich scheint, könnte die Lebenserwartung und Lebensqualität der betroffenen Menschen deutlich verbessern.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.
2. Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, Chen HH. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circulation Heart failure*. 2012;5(2):144-51.
3. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. 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*. 2007;28:2539–50.
4. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194-202.
5. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):317-27.
6. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*. 2006;92(9):1259-64.
7. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The new england journal of medicine*. 2006;355:251-9.

8. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, Hernandez AF, Fonarow GC. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75.
9. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, Forastiere F, Latini R, Cesaroni G, Masson S, Cacciatore G, Colivicchi F, Uguccioni M, Perucci CA, Boccanelli A. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14:718–29.
10. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, Levy D, Redfield MM, Pieske BM, Benjamin EJ, Vasan RS. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation*. 2011;124(1):24-30.
11. Achong N, Wahi S, Marwick TH. Evolution and outcome of diastolic dysfunction. *Heart*. 2009;95(10):813-8.
12. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(2):165-93.
13. Brutsaert D, Sys S, Gillebert TC. Diastolic failure Pathophysiology and therapeutic implications. *JACC*. 1993;22:318-25.
14. Meierhenrich R, Schutz W, Gauss A. Left ventricular diastolic dysfunction. Implications for anesthesia and critical care. *Der Anaesthesist*. 2008;57(11):1053-68.
15. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation*. 2001;104:2996-3007.
16. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C,

Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. 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. *European heart journal*. 2005;26(11):1115-40.

17. Yturralde RF, Gaasch WH. Diagnostic Criteria for Diastolic Heart Failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2005;47(5):314-9.

18. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2006;7(2):79-108.

19. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, Bailey KR, Seward JB. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1199-205.

20. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart*. 2003;89:iii18–iii23.

21. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of Diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography Is the Clinician's Rosetta Stone. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30:8–18.

22. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. *Circulation*. 2000;102:1788-94.

23. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quinones MA, Zoghbi WA. Doppler Estimation of Left Ventricular Filling Pressure in Sinus Tachycardia A New Application of Tissue Doppler Imaging. *Circulation*. 1998;98:1644-50.

24. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of

Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-70.

25. Tulner SAF, Klautz RJM, van Rijk-Zwikker GL, Engbers FHM, Bax JJ, Baan J, van der Wall EE, Dion RA, Steendijk P. Perioperative Assessment of Left Ventricular Function by Pressure-Volume Loops Using the Conductance Catheter Method. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97:950-7.

26. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *European heart journal*. 2005;26(21):2277-84.

27. 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. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92:1434–8.

28. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat PV, Chavelas C, Zanker C, Bouvier E, Solal AC. Comparative Value of Doppler Echocardiography and B-Type Natriuretic Peptide Assay in the Etiologic Diagnosis of Acute Dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40:1794–800.

29. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation*. 2004;109(25):3176-81.

30. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(6):630-3.

31. Dornberger V, Dittrich HD, Busch R. Echocardiographic evaluation of systolic left ventricular function in heart failure: value of alternative parameters for determination of ejection fraction. *Herz*. 2015;40(2):185-93.

32. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, Ballo P, D'Andrea A, Muraru D, Losi M, Agricola E, D'Errico A, Buralli S, Sciomer S, Nistri S, Badano L. Speckle-Tracking Echocardiography A New Technique for Assessing Myocardial Function. *J Ultrasound Med*. 2011;30:71-83.

33. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. *Heart*. 2010;96(24):2032-40.
34. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2008;24(5):479-91.
35. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, Narula J, Vannan MA, Lester SJ, Tajik JA, Seward JB, Khandheria BK, Belohlavek M. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(5):539-51.
36. Støylen A, Slørdahl S, Skjelvan GK, Heimdal A, Skjaerpe T. Strain rate imaging in normal and reduced diastolic function: Comparison with pulsed doppler tissue imaging of the mitral annulus. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2001;14(4):264-74.
37. Stanton T, Marwick TH. Assessment of subendocardial structure and function. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;3(8):867-75.
38. Stampehl MR, Mann DL, Nguyen JS, Cota F, Colmenares C, Dokainish H. Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2015;32(1):71-8.
39. Perry R, De Pasquale CG, Chew DP, Joseph MX. Assessment of early diastolic left ventricular function by two-dimensional echocardiographic speckle tracking. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2008;9(6):791-5.
40. Belghiti H, Brette S, Lafitte S, Reant P, Picard F, Serri K, Lafitte M, Courregelongue M, Dos Santos P, Douard H, Roudaut R, DeMaria A. Automated function imaging: a new operator-independent strain method for assessing left ventricular function. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2008;101(3):163-9.
41. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, Becker M, Thomas JD. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2(1):80-4.

42. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(7):618-24.
43. Becker M, Franke A, Breithardt OA, Ocklenburg C, Kaminski T, Kramann R, Knackstedt C, Stellbrink C, Hanrath P, Schauerte P, Hoffmann R. Impact of left ventricular lead position on the efficacy of cardiac resynchronisation therapy: a two-dimensional strain echocardiography study. *Heart*. 2007;93(10):1197-203.
44. Nesser HJ, Winter S. Speckle tracking in the evaluation of left ventricular dyssynchrony. *Echocardiography*. 2009;26(3):324-36.
45. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *European heart journal*. 2000;21(16):1387-96.
46. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C, Bernazzali S, Maccherini M. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovascular ultrasound*. 2010;8:14.
47. Bellavia D, Abraham TP, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, Dispenzieri A, Oh JK, Bailey KR, Wood CM, Novo S, Miyazaki C, Miller FA, Jr. Detection of left ventricular systolic dysfunction in cardiac amyloidosis with strain rate echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(10):1194-202.
48. Mori K, Hayabuchi Y, Inoue M, Suzuki M, Sakata M, Nakagawa R, Kagami S, Tatara K, Hirayama Y, Abe Y. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Echocardiography*. 2007;24(6):598-608.
49. Li Y, Xie M, Wang X, Lv Q, Lu X, Yang Y, Ma H, Fang L, Zhang J, Li W. Evaluation of right ventricular global longitudinal function in patients with tetralogy of fallot by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban*. 2010;30(1):126-31.

50. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
51. Zakeri R, Mohammed SF. Epidemiology of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Current heart failure reports*. 2015;12(5):295-301.
52. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol*. 2006;98(5):699-704.
53. Sachdev A, Villarrage HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, Ammash NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Right Ventricular Strain for Prediction of Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension *Chest*. 2011;139(6):1299-309.
54. Kato TS, Jiang J, Schulze PC, Jorde U, Uriel N, Kitada S, Takayama H, Naka Y, Mancini D, Gillam L, Homma S, Farr M. Serial echocardiography using tissue Doppler and speckle tracking imaging to monitor right ventricular failure before and after left ventricular assist device surgery. *JACC Heart failure*. 2013;1(3):216-22.
55. Chang WT, Tsai WC, Liu YW, Lee CH, Liu PY, Chen JY, Li YH, Tsai LM. Changes in right ventricular free wall strain in patients with coronary artery disease involving the right coronary artery. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(3):230-8.
56. Park JH, Kusunose K, Kwon DH, Park MM, Erzurum SC, Thomas JD, Grimm RA, Griffin BP, Marwick TH, Popovic ZB. Relationship between Right Ventricular Longitudinal Strain, Invasive Hemodynamics, and Functional Assessment in Pulmonary Arterial Hypertension. *Korean circulation journal*. 2015;45(5):398-407.
57. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436-48.

58. Menting ME, van den Bosch AE, McGhie JS, Eindhoven JA, Cuypers JA, Witsenburg M, Geleijnse ML, Helbing WA, Roos-Hesselink JW. Assessment of ventricular function in adults with repaired Tetralogy of Fallot using myocardial deformation imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(12):1347-57.
59. Chowdhury SM, Hijazi ZM, Fahey JT, Rhodes JF, Kar S, Makkar R, Mullen M, Cao Q-L, Shirali GS. Speckle-Tracking Echocardiographic Measures of Right Ventricular Function Correlate With Improvement in Exercise Function After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(9):1036-44.
60. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Reference Values for Right Ventricular Strain in Patients without Cardiopulmonary Disease: A Prospective Evaluation and Meta-Analysis. *Echocardiography*. 2015;32(5):787-96.
61. Hoit BD, Shao Y, Gabel M. Global and regional atrial function after rapid atrial pacing: an echo Doppler study. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10(8):805-10.
62. Carabello BA. Evolution of the Study of Left Ventricular Function: Everything Old Is New Again. *Circulation*. 2002;105(23):2701-3.
63. D'Andrea A, Scarafile R, Riegler L, Salerno G, Gravino R, Cocchia R, Castaldo F, Allocca F, Limongelli G, Di Salvo G, Cuomo S, Pacileo G, Caso P, Russo MG, Calabro R. Right atrial size and deformation in patients with dilated cardiomyopathy undergoing cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(12):1169-77.
64. Padeletti M, Cameli M, Lisi M, Zaca V, Tsioulpas C, Bernazzali S, Maccherini M, Mondillo S. Right atrial speckle tracking analysis as a novel noninvasive method for pulmonary hemodynamics assessment in patients with chronic systolic heart failure. *Echocardiography*. 2011;28(6):658-64.
65. Padeletti M, Cameli M, Lisi M, Malandrino A, Zaca V, Mondillo S. Reference values of right atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Echocardiography*. 2012;29(2):147-52.
66. Peluso D, Badano LP, Muraru D, Dal Bianco L, Cucchini U, Kocabay G, Kovacs A, Casablanca S, Iliceto S. Right atrial size and function assessed with three-dimensional

and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(11):1106-14.

67. Brecht A, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rucke M, Hattasch R, Wagelohner T, Regitz-Zagrosek V, Baumann G, Knebel F, Stangl V. Left Atrial Function in Preclinical Diastolic Dysfunction: Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography-Derived Results from the BEFRI Trial. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(8):750-8.

68. Oertelt-Prigione S, Seeland U, Kendel F, Rucke M, Floel A, Gaissmaier W, Heim C, Schnabel R, Stangl V, Regitz-Zagrosek V. Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women--the BEFRI study: a randomized cross-sectional study. *BMC medicine*. 2015;13:52.

69. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):786-94.

70. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2013;34(39):3035-87.

71. Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, Saleeb S, Powell AJ, Geva T. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2008;24(7):691-8.

72. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J, Harrington RA, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Grines CL, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Lichtenberg RC, Moliterno DJ, Mukherjee D, Pohost GM, Schofield RS, Shubrooks SJ, Stein JH, Tracy CM, Weitz HH, Wesley DJ. ACCF/AHA

2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119(16):2250-94.

73. Alsoos F, Khaddam A. Echocardiographic evaluation methods for right ventricular function. *Journal of echocardiography*. 2015;13(2):43-51.

74. Dalsgaard M, Snyder EM, Kjaergaard J, Johnson BD, Hassager C, Oh JK. Isovolumic acceleration measured by tissue Doppler echocardiography is preload independent in healthy subjects. *Echocardiography*. 2007;24(6):572-9.

75. Tayyareci Y, Tayyareci G, Nisanci Y, Umman B, Buğra Z. Evaluation of the severity of mitral stenosis with a new index: isovolumic myocardial acceleration. *Turk Kardiyol Dern*. 2008;36(6):388-94.

76. Biering-Sorensen T, Jensen JS, Andersen HU, Rossing P, Jensen MT. Cardiac time intervals and the association with 2D-speckle-tracking, tissue Doppler and conventional echocardiography: the Thousand&1 Study. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2016;32(5):789-98.

77. Caso P, Galderisi M, Cicala S, Cioppa C, D'Andrea A, Lagioia G, Liccardo B, Roberto Martiniello A, Mininni N. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: Analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2001;14(10):970-7.

78. Cohen J. A power primer. *Psychological Bulletin*. 1992;112(1):155-9.

79. Oxborough D, George K, Birch KM. Intraobserver reliability of two-dimensional ultrasound derived strain imaging in the assessment of the left ventricle, right ventricle, and left atrium of healthy human hearts. *Echocardiography*. 2012;29(7):793-802.

80. Hou J, Yu HK, Wong SJ, Cheung YF. Atrial mechanics after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Echocardiography*. 2015;32(1):126-34.

81. D'Ascenzi F, Cameli M, Padeletti M, Lisi M, Zaca V, Natali B, Malandrino A, Alvino F, Morelli M, Vassallo GM, Meniconi C, Bonifazi M, Causarano A, Mondillo S.

Characterization of right atrial function and dimension in top-level athletes: a speckle tracking study. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2013;29(1):87-94.

82. Saha SK, Soderberg S, Lindqvist P. Association of Right Atrial Mechanics with Hemodynamics and Physical Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Insight from a Single-Center Cohort in Northern Sweden. *Echocardiography*. 2016;33(1):46-56.

83. Tadic M, Celic V, Cuspidi C, Ilic S, Pencic B, Radojkovic J, Ivanovic B, Stanisavljevic D, Kocabay G, Marjanovic T. Right heart mechanics in untreated normotensive patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: a two- and three-dimensional echocardiographic study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(3):317-27.

84. Ojaghi Haghighi Z, Naderi N, Amin A, Taghavi S, Sadeghi M, Moladoust H, Maleki M, Ojaghi Haghighi H. Quantitative assessment of right atrial function by strain and strain rate imaging in patients with heart failure. *Acta cardiologica*. 2011;66(6):737-42.

85. Moustafa S, Zuhairy H, Youssef MA, Alvarez N, Connelly MS, Prieur T, Mookadam F. Right and Left Atrial Dissimilarities in Normal Subjects Explored by Speckle Tracking Echocardiography. *Echocardiography*. 2015;32(9):1392-9.

86. Teixeira R, Monteiro R, Garcia J, Baptista R, Ribeiro M, Cardim N, Goncalves L. The relationship between tricuspid regurgitation severity and right atrial mechanics: a speckle tracking echocardiography study. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2015;31(6):1125-35.

87. Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, Ivanovic B, Scepanovic R, Marjanovic T, Jozika L, Celic V. Circadian blood pressure pattern and right ventricular and right atrial mechanics: A two- and three-dimensional echocardiographic study. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2014;8(1):45-53.

88. Kern W, Peters A, Born J, Fehm HL, Schultes B. Changes in blood pressure and plasma catecholamine levels during prolonged hyperinsulinemia. *Metabolism*. 2005;54(3):391-6.

89. Vittos O, Toana B, Vittos A. Biomarkers and their involvement in the early diagnosis of right ventricular dysfunction in type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Medicine and Life*. 2012;5(1):74-8.

90. Haeck ML, Scherptong RW, Antoni ML, Marsan NA, Vliegen HW, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. Right ventricular longitudinal peak systolic strain measurements from the subcostal view in patients with suspected pulmonary hypertension: a feasibility study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(6):674-81.
91. Altekin R, Karakas M, Yanikoglu A, Ozel D, Ozbudak O, Demir I, Yanikoglu A, Deger N. Determination of right ventricular dysfunction using the speckle tracking echocardiography method in patients with obstructive sleep apnea. *Cardiology Journal*. 2012;19:130-9.
92. Morris DA, Krisper M, Nakatani S, Kohncke C, Otsuji Y, Belyavskiy E, Radha Krishnan AK, Kropf M, Osmanoglou E, Boldt LH, Blaschke F, Edelmann F, Haverkamp W, Tschöpe C, Pieske-Kraigher E, Pieske B, Takeuchi M. Normal range and usefulness of right ventricular systolic strain to detect subtle right ventricular systolic abnormalities in patients with heart failure: a multicentre study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;18(2):212-23.
93. Meris A, Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J, Penco M, Pasotti E, Pedrazzini GB, Moccetti T, Auricchio A. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(8):823-31.
94. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W. Subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus--an ultrasonic strain/strain rate study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(6):656-63.
95. Bodhey NK, Beerbaum P, Sarikouch S, Kropf S, Lange P, Berger F, Anderson RH, Kuehne T. Functional analysis of the components of the right ventricle in the setting of tetralogy of Fallot. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2008;1(2):141-7.
96. Dragulescu A, Grosse-Wortmann L, Redington A, Friedberg MK, Mertens L. Differential effect of right ventricular dilatation on myocardial deformation in patients with atrial septal defects and patients after tetralogy of Fallot repair. *International journal of cardiology*. 2013;168(2):803-10.
97. Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary regurgitation: not a benign lesion. *European heart journal*. 2005;26(5):433-9.

98. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, D'Hooge J, Bijmens B, Rademakers F, Sutherland GR. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(10):1172-80.
99. Morris DA, Gailani M, Vaz Perez A, Blaschke F, Dietz R, Haverkamp W, Ozelik C. Right ventricular myocardial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(8):886-97.
100. Setaro JF, Cleman MW, Remetz MS. The right ventricle in disorders causing pulmonary venous hypertension. *Cardiol Clin* 1992;10:165-83.
101. Damy T, Goode KM, Kallvikbacka-Bennett A, Lewinter C, Hobkirk J, Nikitin NP, Dubois-Rande JL, Hittinger L, Clark AL, Cleland JG. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *European heart journal*. 2010;31(18):2280-90.
102. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, Long CS, Kraskauskas D, Smithson L, Ockaili R, McCord JM, Voelkel NF. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation*. 2009;120(20):1951-60.
103. Kang S-J, Lim H-S, Choi B-J, Choi S-Y, Hwang G-S, Yoon M-H, Tahk S-J, Shin J-H. Longitudinal Strain and Torsion Assessed by Two-Dimensional Speckle Tracking Correlate with the Serum Level of Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1, a Marker of Myocardial Fibrosis, in Patients with Hypertension. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(8):907-11.
104. Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(10):2026-33.
105. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(2):119-27.
106. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, Massoni A, De Vito R, Lisi M, Mondillo S. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right

ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(1):47-52.

107. Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(7):776-92; quiz 861-2.

## 8. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Marny Bathe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Rechtsherzfunktion in der präklinischen diastolischen Dysfunktion selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

25.11.2017

Unterschrift

## **9. Lebenslauf**

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



## 10. Veröffentlichungen

Folgende Veröffentlichungen sind im Rahmen dieser Dissertation erschienen:

### 10.1. Publikationen

Publikation 1: Brand A, Bathe M, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rütke M, Regitz-Zagrosek V, Stangl K, Knebel F, Stangl V, Dreger H. Right heart function in impaired left ventricular diastolic function: 2D speckle tracking echocardiography-based and Doppler-tissue imaging-based analysis of the right atrial and ventricular function, Echocardiography, 2017

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Deformationsanalysen, Vermessung und Berechnung der Rechtsherzvolumina und Diameter, Aktualisierung der Datenbank.

Publikation 2: Brand A, Bathe M, Hübscher A, Baldenhofer G, Hättasch R, Seeland U, Oertelt-Prigione S, Rütke M, Regitz-Zagrosek V, Stangl K, Dreger H, Stangl V, Knebel F. Normative reference data, determinants and clinical implications of the right atrial reservoir function assessed by 2D speckle tracking echocardiography, Echocardiography, 2018

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Deformationsanalysen, Vermessung und Berechnung der Rechtsherzvolumina und Diameter, Aktualisierung der Datenbank.

## 10.2. Posterpräsentationen

Euro Echo Congress, 07.12.-10.12.2016, Leipzig, Poster Nr. 498.

Brecht A, Bathe M, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Regitz-Zagrosek V, Baumann G, Stangl K, Stangl V, Knebel F, Dreger H.: Right heart function in early diastolic dysfunction: 2D speckle-tracking echocardiography-based assessment of right atrial and ventricular function

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Deformationsanalysen, Vermessung und Berechnung der Rechtsherzvolumina und Diameter, Aktualisierung der Datenbank.

ESC Congress, 27.08.-31.08. 2016, Rom, Poster Nr. 6490

Brecht A, Bathe M, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Regitz-Zagrosek V, Baumann G, Knebel F, Stangl V, Dreger H.: Early impairment of right ventricular and right atrial function in patients with preclinical diastolic dysfunction

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Deformationsanalysen, Vermessung und Berechnung der Rechtsherzvolumina und Diameter, Aktualisierung der Datenbank.

## 11. Danksagung

Für die Bereitstellung des Themas sowie die hilfreichen und voranbringenden Anmerkungen möchte ich mich bei meinem Doktorvater Privatdozent Dr. Henryk Dreger sowie bei Professor Dr. Fabian Knebel herzlich bedanken. Vielen Dank für die immer motivierenden und vertrauensvollen Worte.

Weiterhin gilt mein Dank der medizinischen Klinik für Kardiologie und Angiologie der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter Leitung von Professor Dr. Karl Stangl sowie allen Mitarbeitern, die Anteil an der Erstellung des echokardiographischen Datensatzes hatten. Vielen Dank für die professionelle Zusammenarbeit.

Die Daten der Berliner Frauen Risikoevaluationsstudie wurden mir freundlicherweise von Professor Dr. Sabine Oertelt-Prigione, Dr. Ute Seeland und Mirjam Rücke des Instituts für Geschlechterforschung der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte unter der Leitung von Professor Dr. Vera Regitz-Zagrosek zur Verfügung gestellt.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Anna Brand, die mich jederzeit in allen inhaltlichen, fachlichen sowie technischen Fragestellungen unterstützt und beraten hat. Vielen Dank für die vielen inspirierenden und persönlichen Gespräche, an die ich mich immer gern erinnern werde.

Für die Beratung im Rahmen der statistischen Fragestellungen möchte ich mich bei Gerda Siebert bedanken.

Mein großer Dank gilt meinen Eltern, die mich fortwährend unterstützt und mir für die Bearbeitung dieser Dissertation stets Raum und Zeit geschaffen haben.

Zuletzt möchte ich meinem Ehemann, der mich während der Arbeit an dieser Dissertation stets motiviert und in jeglicher Weise unterstützt hat, von ganzem Herzen danken. Ein besonderer Dank gilt unserer kleinen Tochter Lucia, die mir durch Ihre unermüdliche Beharrlichkeit immer wieder zeigt wie man auch scheinbar Unmögliches erreichen kann.