

Aus dem CharitéCentrum 11 für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Medizinische Klinik für Kardiologie und Angiologie, Campus Charité Mitte
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Karl Stangl

Habilitationsschrift

Die myokardiale Strainanalyse zur Detektion klinischer und subklinischer Myokardschäden des linken und rechten Herzens in Pathologien mit erhaltener Ejektionsfraktion

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Anna Maria Brand

Eingereicht: Juni 2020
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1.Gutachterin: Prof. Dr. Renate Bonin-Schnabel
2.Gutachter: Prof. Dr. Stephan Felix

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	
1.1. Die myokardiale Strainanalyse	5
1.2. LA Volumen und Funktion bei diastolischer Dysfunktion	13
1.3. Die RA Strainanalyse	14
1.4. Rechtsherzfunktion und diastolische Dysfunktion	15
1.5. Rechtsherzstrain und pulmonale Hypertonie	15
1.6. Die LV und LA Strainanalyse bei kardialer Amyloidose	16
1.7. Zielsetzung	18
2. Eigene Arbeiten	
2.1. Der LA Strain als neuer Parameter der diastolischen Dysfunktion	19
2.2. Referenzwerte, Determinanten und klinische Anwendungsmöglichkeiten der RA Strainanalyse	30
2.3. Rechtsherzfunktion und Rechtsherzstrain in der diastolischen Dysfunktion	39
2.4. Assoziationen zwischen 2D STE-basierten Parametern der Rechtsherzfunktion und invasiver Hämodynamikmessung	49
2.5. Analyse des phasischen LA Strain zur Diskriminierung einer kardialen Amyloidose bei pathologischer LV Wandverdickung	61
3. Diskussion	
3.1. LA Strain und diastolische Dysfunktion	71
3.2. Vorteile der 2D STE-basierten RA und RV Strainanalyse	74
3.3. Die 2D STE zur Analyse spezifischer pathologischer Strainveränderungen bei kardialer Amyloidose	78
4. Zusammenfassung	81
5. Literatur	83
6. Danksagung	94
7. Eidesstattliche Erklärung	95

Abkürzungsverzeichnis

LV	linksventrikulär; linker Ventrikel
EF	Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
RV	rechtsventrikulär; rechter Ventrikel
TAPSE	tricuspid anular plane systolic excursion
TDI	Gewebe-Doppler
RV-s'	maximale systolische RV Myokardgeschwindigkeit
2D STE	zweidimensionale speckle tracking Echokardiographie
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
LAVI	linksatrialer Volumenindex
MRT	Magnetresonanztomographie
ROI	Region of interest
LV GLPS	globaler longitudinaler maximaler systolischer Strain des LV
RVS free wall	durchschnittlicher longitudinaler maximaler systolischer Strain der freien RV Wand
RVS avg	durchschnittlicher longitudinaler maximaler systolischer Strain aller RV Segmente, einschließlich des Ventrikelseptums
LA	linksatrial; linker Vorhof
RA	rechtsatrial; rechter Vorhof
LASr/RASr	linksatrialer/rechtsatrialer reservoir Strain
LAScd/RAScd	linksatrialer/rechtsatrialer conduit Strain
LASct/RASct	linksatrialer/rechtsatrialer contraction Strain
ASE	American Society for Echocardiography
PH	pulmonale Hypertonie
DD	diastolische Dysfunktion
E/A	früh-/spätdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit
e'	frühdiastolische LV Relaxationsgeschwindigkeit
E/e'	frühdiastolische transmitrale Flussgeschwindigkeit/frühdiastolische LV Relaxationsgeschwindigkeit
PAP	pulmonalarterieller Druck
PCWP	pulmonal-kapillärer Verschlussdruck

LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
RELAPS	relative apical sparing
AUC	Area under the curve
BEFRI	Berlin Female Risk Evaluation study
DD1	diastolische Dysfunktion Grad 1; Relaxationsstörung
DD2	diastolische Dysfunktion Grad 2; Pseudonormalisierung
DD0	normale diastolische Funktion
ROC	Receiver Operating Characteristic
BMI	Body mass index
RV-IVV	maximale isovolumetrische RV Kontraktionsgeschwindigkeit
RV-IVA	maximale isovolumetrische RV Akzelerationszeit
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
CI	Konfidenzintervall

1. Einleitung

1.1. Die myokardiale Strainanalyse

Der echokardiographischen Bestimmung der myokardialen systolischen Funktion kommt zur Risikostratifizierung und in der Diagnostik subklinischer und klinisch apparenter Formen der Myokardschädigung entscheidende Bedeutung zu. Lange Zeit standen dabei für die Bestimmung der linksventrikulären (LV) systolischen Funktion nur die planimetrische Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF) zur Analyse der globalen LV Funktion sowie die visuelle, und damit subjektive, Einschätzung von regionalen Funktionseinschränkungen („eyeballing“) als echokardiographische Methoden zur Verfügung. Obwohl die Bestimmung der LVEF weiterhin einen zentralen Bestandteil der echokardiographischen Untersuchung darstellt, ist dieser Parameter insbesondere bei Vorliegen von myokardialen Funktionseinschränkungen bei erhaltener EF mit signifikanten Nachteilen behaftet. Die LVEF beschreibt Volumenveränderungen, die, basierend auf der helikalen Anordnung der LV Myokardfasern, auf der Summe von komplexen myokardialen Kontraktionsabläufen in vor allem zirkumferentielle und radiale Ausrichtung beruhen und nur nachrangig auf Längenveränderungen des LV Myokards. Myokardschäden betreffen jedoch häufig zuerst die longitudinal ausgerichteten, subendokardialen Myokardfasern (1, 2) mit Folge der longitudinalen Funktionseinschränkung bei weiterhin erhaltener LVEF (3). Die systolische LV Funktion kann daher trotz Vorliegen einer normalen LVEF signifikant eingeschränkt sein. Insbesondere im Zuge des demographischen Wandels mit zunehmender Prävalenz einer diastolischen Funktionsstörung, der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und infiltrativen Kardiomyopathien mit (niedrig) normaler LVEF, wie der kardialen Amyloidose, spielen die diagnostischen Limitationen echokardiographischer Standardparameter eine bedeutsame Rolle. Hier müssen neuere und sensitivere echokardiographische Methoden (weiter)entwickelt und für den Einsatz in der klinischen Routine validiert werden.

Traditionelle und in der täglichen klinischen Routine etablierte echokardiographische Parameter zur Bestimmung der systolischen rechtsventrikulären (RV) Funktion umfassen in erster Linie Verfahren zu regionalen RV Analyse, wie die mittels M-Mode gemessene longitudinale systolische Exkursion des lateralen Trikuspidalklappenringes („tricuspid anular plane systolic excursion“, TAPSE) oder die mittels Gewebe-Doppler (TDI) gemessene maximale systolische Myokardgeschwindigkeit der lateral-basalen freien RV Wand (RV-s‘). Obwohl die genannten Standardparameter lediglich longitudinale Myokardbewegungen eines umschriebenen Myokardareals erfassen, werden diese unter anderem aufgrund der einfachen Anwendbarkeit in der täglichen Routine meist als einzige Parameter der systolischen RV Funktion berücksichtigt und so über eigentlich regionale RV Analyseverfahren Aussagen über die globale RV Funktion abgeleitet. Die zweidimensionale speckle tracking Echokardiographie (2D STE)-basierte Strainanalyse des RV umfasst hingegen die Analyse sämtlicher RV Segmente des apikalen Vierkammerblicks und bietet den Vorteil der einfachen, winkelunabhängigen und reproduzierbaren

Analyse der globalen systolischen RV Funktion (3). Im Vergleich zu Standardparametern wie TAPSE und RV-s' hat sich die Analyse des RV Strain in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit und Sensitivität für myokardiale Funktionseinschränkungen in verschiedenen klinischen Szenarien signifikant überlegen gezeigt (2, 4).

Während Funktionsparameter der systolischen und diastolischen LV und RV Funktion offiziell definiert und in der klinischen Routine im Einsatz sind, beruht die echokardiographische Evaluation beider Vorhöfe nach aktuellen Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für kardiovaskuläre Bildgebung (European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI) noch immer auf der alleinigen Bestimmung der Volumina (linksatrialer Volumenindex, LAVI; und rechtsatriales Volumen im apikalen Vierkammerblick) (3), ohne die eigentliche myokardiale Funktion dieser kontraktile Strukturen zu berücksichtigen. Erst Ende 2018 wurden in Zusammenarbeit mit der Industrie offizielle Empfehlungen der EACVI zur Standardisierung der 2D STE-basierten Funktionsanalyse des linken und rechten Atriums veröffentlicht (5); diese neueren Parameter zur Vorhoffunktion werden jedoch in der aktuellen europäischen und US-amerikanischen Leitlinie zur Kammerquantifizierung aufgrund der spärlicheren Datenlage und der fehlenden Definition Hersteller-unabhängiger Referenzwerte noch nicht genannt (3).

Die 2D STE-basierte Strainanalyse ermöglicht eine globale und regionale myokardiale Deformationsanalyse auf Ebene aller vier Herzkammern. Strain beschreibt dabei relative Längenveränderungen definierter Myokardsegmente zueinander über die Länge des gesamten Herzzyklus; Strain ist ein dimensionsloser Index, üblicherweise angegeben in % (6). Erstmals wurde der myokardiale Strain mittels kardialer Magnetresonanztomographie (MRT) in den 80er Jahren analysiert (1, 7), dann experimentell und klinisch als echokardiographisches, zunächst 2D TDI-basiertes Verfahren zur regionalen myokardialen Deformationsanalyse implementiert (8). In der Folge wurden die 2D STE als Methode zur regionalen und globalen LV Deformationsanalyse weiterentwickelt (9). Die Strain-basierte myokardiale Deformationsanalyse ermöglicht eine Untersuchung von relativen Längenveränderungen der Myokardfasern während der Systole und Diastole in longitudinale, zirkumferentielle und radiale Direktion (6). Vor allem die systolische longitudinale Strainanalyse hat sich aufgrund der bestehenden positiven Evidenz in der klinischen Routine etabliert, während die radiale und zirkumferentielle myokardiale Deformationsanalyse als noch nicht robust genug für den klinischen Gebrauch angesehen wird (10). Bei der 2D STE-basierten Strainanalyse identifiziert die entsprechende Software innerhalb der zu analysierenden Myokardregion („region of interest“, ROI) in einer offline-Analyse akustische Marker (sogenannte „speckles“), die durch Interaktion der Ultraschallwellen mit dem Gewebe entstehen, und verfolgt diese Bild für Bild über den gesamten Herzzyklus („tracking“; Abbildung 1).

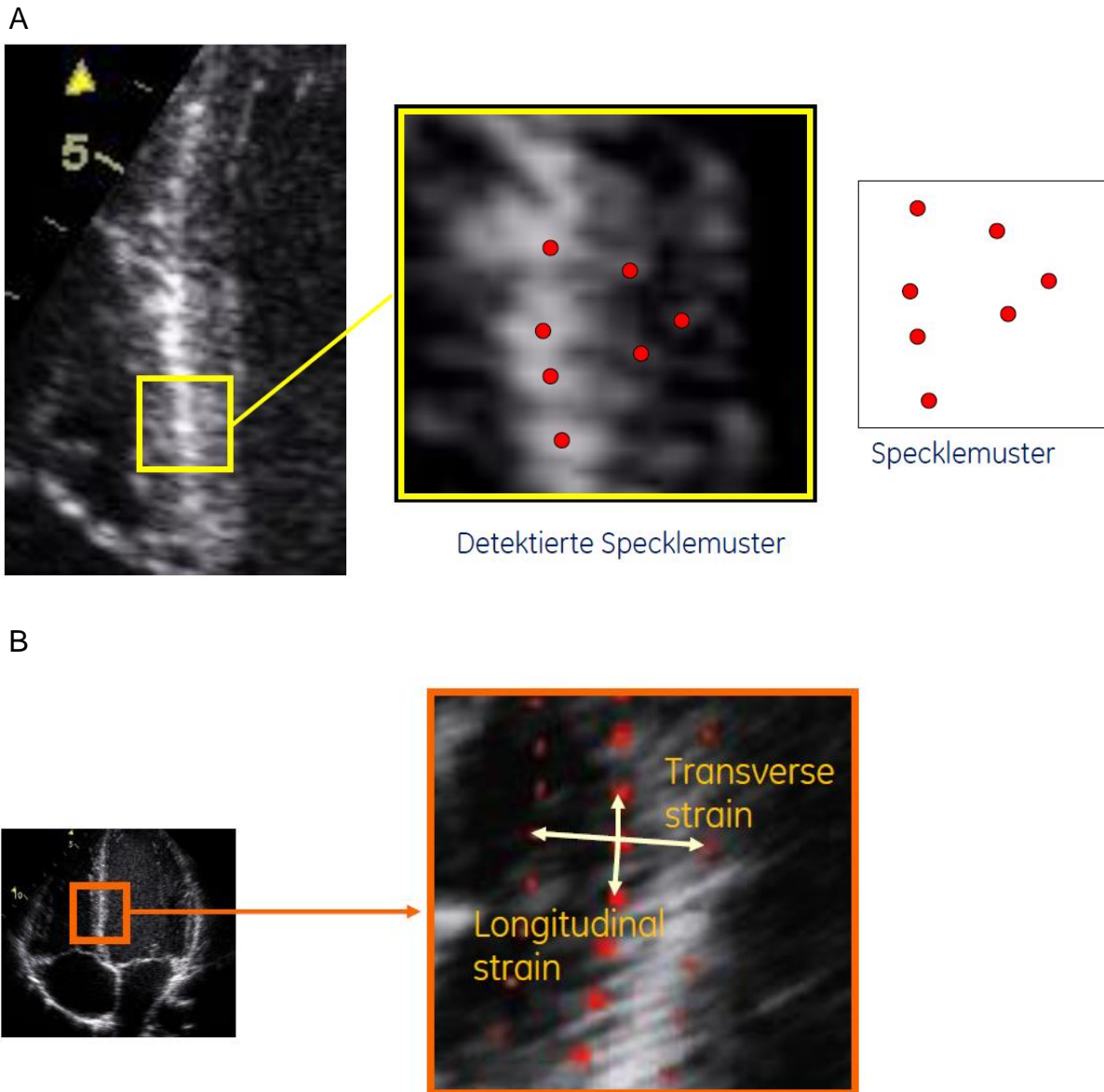


Abbildung 1: Detektion spezifischer akustischer myokardialer Marker („speckles“) durch die Software (A) und deren Nachverfolgung („tracking“) in longitudinale und transversale Richtung (B). Mit freundlicher Genehmigung durch GE Healthcare.

Diese spezifischen Resonanzmuster werden über die Dauer des gesamten Herzzyklus von der Software Bild für Bild weiterverfolgt und die dabei entstehenden Bewegungsmuster im Anschluss graphisch repräsentiert. Die dabei analysierten Längenveränderungen des Myokards zu einem definierten Zeitpunkt werden bei der 2D STE in Bezug auf die Ausgangslänge (Position an Zeitpunkt 0) bezogen (Lagrangian Strain; Abbildung 2) (6).

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

Abbildung 2: Lagrangian Strain beschreibt relative Längenveränderungen des Myokards zu einem definierten Zeitpunkt L_t , bezogen auf die Ausgangslänge L_0 .

Da sich während der Ventrikelsystole die Myokardfasern des LV und RV verkürzen, sich die Wand des linken und rechten Vorhofs jedoch aufgrund der Füllung der Vorhöfe mit Blut über die Pulmonalvenen bzw. die Venae cavae dehnen, besitzt der maximale longitudinale Strain beider Ventrikel ein negatives, der maximale Strain der Vorhöfe ein positives Vorzeichen.

Bei der LV Deformationsanalyse erfolgt die myokardiale Strainanalyse semi-automatisch aus allen drei apikalen Schnitten (s. Abbildung 3). Dabei werden durch die Software sowohl Strainkurven generiert, die regionale und globale Längenveränderungen aller analysierten Myokardsegmente widerspiegeln (s. Abbildung 3B), als auch eine Übersicht der myokardialen Deformationsmaxima in einem 17 (je nach Hersteller auch 16)-Segment-Modell des LV, die die regionalen maximalen Strainwerte in den jeweils apikalen, mittleren und basalen Myokardsegmenten graphisch darstellt (sogenanntes „bull’s eye“; s. Abbildung 3D). Neben Aussagen über den regionalen Strain wird zudem ein Durchschnittswert aller analysierten maximalen Strainwerte berechnet, der sogenannte globale longitudinale maximale systolische LV Strain (global longitudinal peak systolic LV strain, LV GLPS) (s. Abbildung 3D).

Die myokardiale Strainanalyse bietet neben dem Vorteil der sensitiveren Detektion von frühen myokardialen Funktionseinschränkungen im Vergleich zur LVEF auch den der besseren Reproduzierbarkeit (3). Die Strainanalyse wurde in verschiedenen klinischen Szenarien gegen Sonomikrometrie und MRT (9, 11, 12) validiert und stellt nachgewiesenermaßen ein robustes Verfahren mit einer geringen Intra- und Interuntersuchervariabilität dar (13-16).

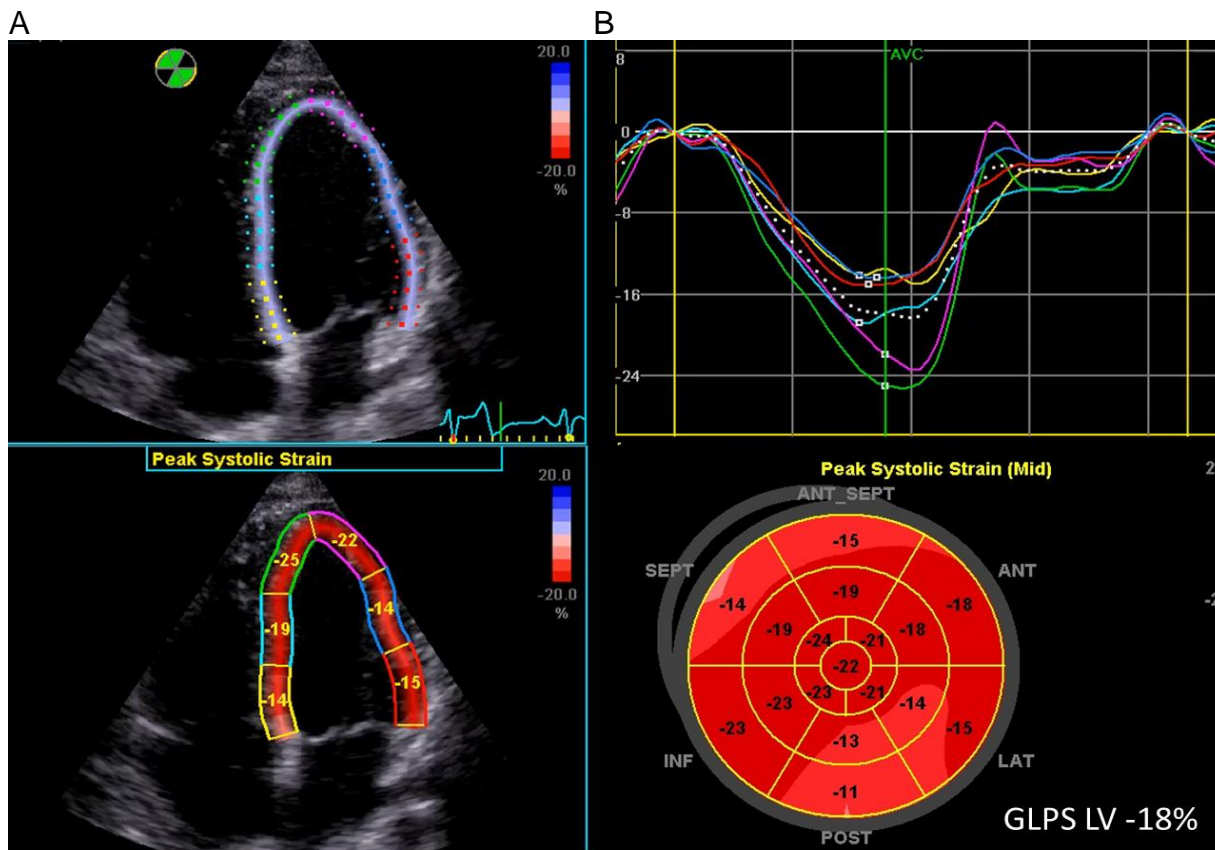


Abbildung 3: Beispiel einer semi-automatischen Definition der „region of interest“ (ROI) durch die Software (A) sowie einer 2D STE-Analyse des regionalen LV Strain (B, C, D) und des globalen longitudinalen maximalen systolischen LV Strain (LV GLPS) (D) bei einem gesunden Probanden.

Die longitudinale Strainanalyse des RV erfolgt aufgrund der im Vergleich zum LV komplexeren Anatomie aus einem RV-fokussierten apikalen Vierkammerblick (5). Die ROI wird semi-automatisch durch manuelle Definition der Endokardgrenzen und anschließender Bestimmung der zu analysierenden Myokardregion durch die Software, mit möglicher Korrektur durch den Anwender, festgelegt. Im Folgenden werden auch hier im Zuge der 2D STE durch die Software Strainkurven generiert; möglich ist laut offiziellen EACVI-Empfehlungen die Analyse des durchschnittlichen longitudinalen maximalen systolischen Strain der freien RV Wand (RVS free wall), oder aller RV Segmente, inklusive Strainwerte des Ventrikelseptums (RVS average) (5) (Abbildung 4).

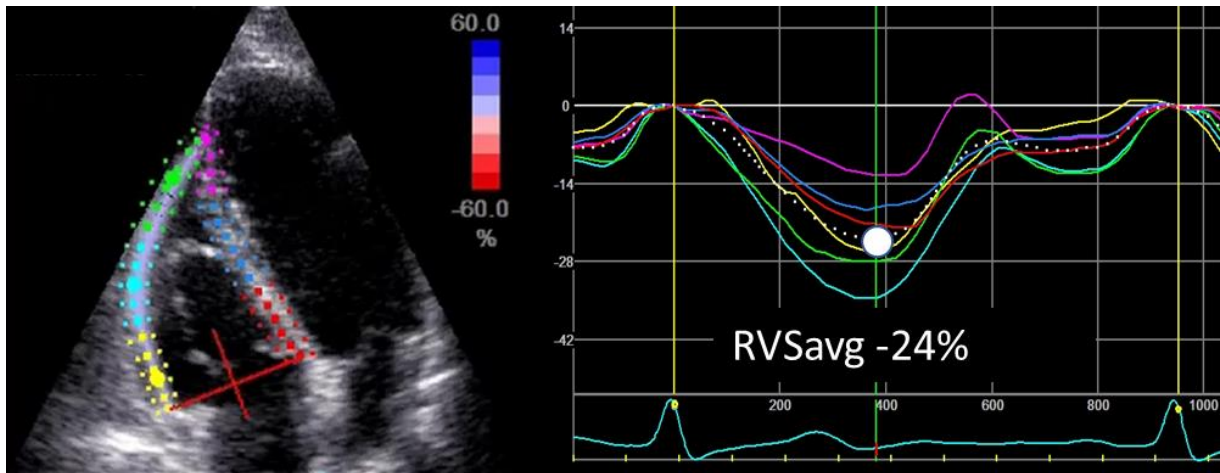


Abbildung 4: Beispiel einer Analyse des globalen RV Strain (RVS avg) aus dem RV-fokussierten apikalen Vierkammerblick bei einem gesunden Probanden.

Über die Dauer eines Herzzyklus durchläuft die Vorhofaktion drei Phasen: 1) eine Phase der maximalen Verlängerung der Myokardfasern während der Ventrikelsystole und der Bewegung des Mitral- bzw. Trikuspidalklappenringes in Richtung Herzspitze, während dieser sich die Vorhöfe mit Blut aus den Pulmonalvenen bzw. Venae cavae füllen (Reservoirfunktion), gefolgt von der 2) Conduitphase, gekennzeichnet durch eine Verkürzung der Vorhofmyokardfasern während der passiven Ventrikelfüllung in der Frühdiastole, und abgeschlossen durch die 3) Vorhofkontraktion, bei der es im Sinusrhythmus durch maximale Kontraktion des Vorhofmyokards zu einer aktiven Füllung des Ventrikels mit Blut aus dem Vorhof kommt (17, 18). Die Bestimmung des phasischen linksatrialen (LA) und rechtsatrialen (RA) Strain erfolgt im apikalen Vierkammerblick. Wichtig ist insbesondere bei der Vorhofstrainanalyse, die Vorhöfe bei der Bildakquise in ihrer maximalen Ausdehnung zu erfassen und ein schräges Anschneiden der Vorhöfe mit konsekutiver Verkürzung, das sogenannte „foreshortening“, zu vermeiden. Nach semi-automatischer Festlegung der ROI generiert die Software neben regionalen Informationen über den Vorhofstrain auch eine Kurve, die den Durchschnittswert aller analysierten Strainwerte repräsentiert (s. Abbildung 5). Die errechnete Kurve ermöglicht die Analyse des RA bzw. LA Strain während aller drei Phasen des Vorhofzyklus: Die maximale Auslenkung dieser Strainkurve ergibt den globalen maximalen LA oder RA Strain, den sogenannten LA/RA reservoir Strain (LASr/RASr) während maximaler Dehnung des Vorhofmyokards (5). Der conduit Strain der Vorhöfe (LAScd/RAScd) errechnet sich aus der Formel: Strainwert während der passiven LV Füllungsphase in der Frühdiastole (vor Beginn der atrialen Kontraktion) minus Reservoirstrain, während sich der contraction Strain (LASct/RASct) aus der Differenz des Strainwerts bei maximaler Verkürzung des Vorhofmyokards (nach atrialer Kontraktion) und Strainwert während der Conduitphase berechnet (5) (s. Abbildung 5A und 5B). Der LASr/RASr

ist also ein positiver Strainwert (Verlängerung des Vorhofmyokards), der conduit und contraction Strain erhalten ein negatives Vorzeichen (Verkürzung der Vorhofmyokardfasern).

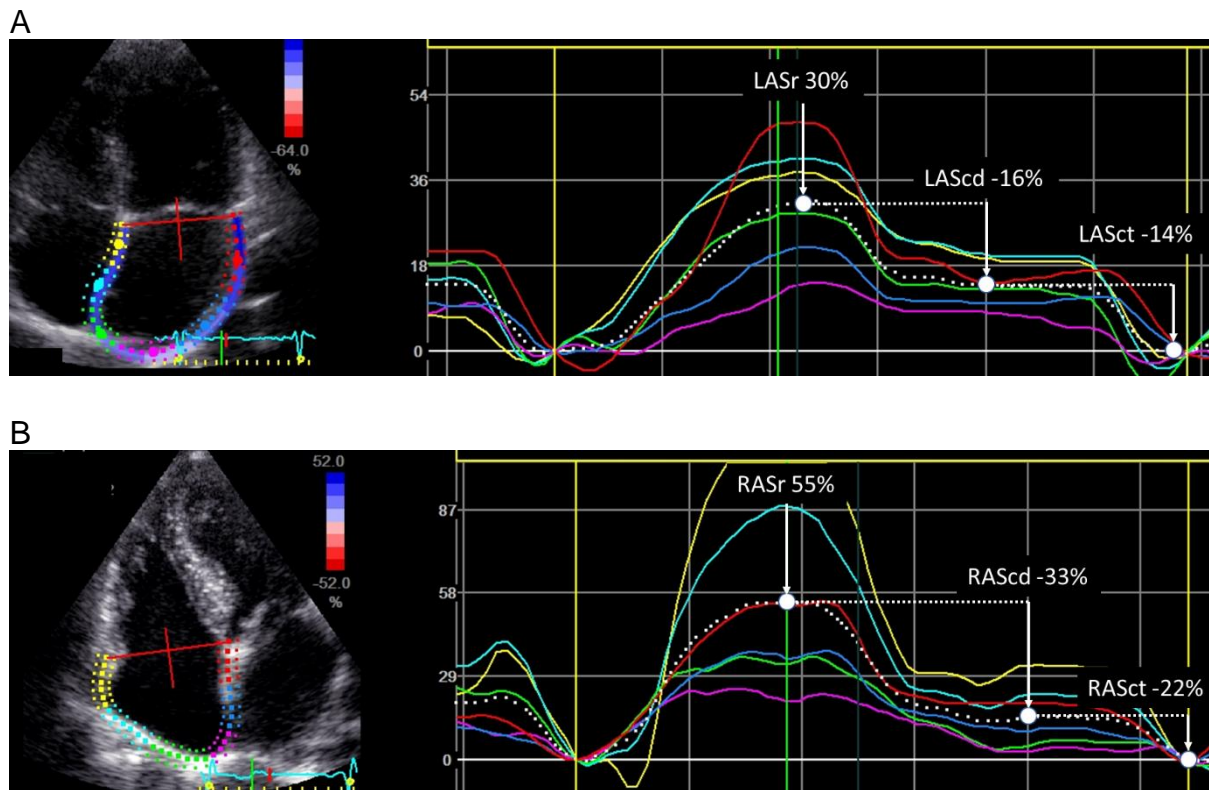


Abbildung 5: Analyse des phasischen LA Strain bei einer Patientin mit diastolischer Dysfunktion (A) und des phasischen RA Strain bei einem gesunden Sportler (B). Der reservoir Strain (RASr) hat ein positives (Verlängerung des Vorhofmyokards), conduit und contraction Strain (RAScd/RASct) ein negatives Vorzeichen (Verkürzung des Vorhofmyokards während der Frühdiastole und der atrialen Kontraktion).

Korrelat für einen reduzierten longitudinalen Strain in der 2D STE-basierten Deformationsanalyse besteht häufig in einer verstärkten myokardialen Fibrosierung, wie linksatrial bei bestehender atrialer Myopathie und Vorhofflimmern (19) sowie bei hypertropher Kardiomyopathie (20), linksventrikulär bei Morbus Fabry (21), hypertropher Kardiomyopathie (22) und Aortenklappenstenose (23). Strainreduktionen sind aber auch bei infiltrativen Kardiomyopathien, wie der kardialen Amyloidose (24), bei myokardialer Inflammation (25, 26), bei systemischer Sarkoidose mit kardialer Beteiligung (26) und bei Chemotherapie-induzierten Myokardschäden (27) beschrieben. Die Strainanalyse ermöglicht es, diese Myokardschäden sensitiv zu detektieren, während die LVEF in vielen Fällen dieser spezifischen Pathologien noch im Normbe-

reich liegt. Häufig gelingt es zudem, mit Hilfe der myokardialen Deformationsanalyse krankheitsspezifische Strainmuster zu erkennen oder den zugrundeliegenden Mechanismus einer klinischen und echokardiographischen Verschlechterung in Verlaufskontrollen zu identifizieren (2). Neben dem Vorteil der sensitiveren Detektion von myokardialen Schäden und der damit einhergehenden Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit eignet sich die LV Strainanalyse zur Risikostratifizierung in Pathologien, in denen die LVEF von fehlender oder nur unzureichender prognostischer Wertigkeit ist. So ist der LV GLPS signifikant mit dem (kardiovaskulären) Outcome in PatientInnen mit erhaltener LVEF (28), in der Herzinsuffizienz mit erhaltener (29, 30) und reduzierter EF (30, 31), aber auch bei akuter Form der Herzinsuffizienz (32) assoziiert. Auch in der Allgemeinbevölkerung und in präklinischen Stadien myokardialer Schädigungen kommt der LV Strainanalyse prognostische Bedeutung zu (33, 34). Die genannten Vorteile machen die LV Strainanalyse zu einer seit einigen Jahren in den Leitlinien (3) und der klinischen Routine fest implementierten Methode. Zwar ist die Datenlage im Hinblick auf die Anwendung der 2D STE-basierten Strainanalyse auf Ebene des RV und der Vorhöfe noch nicht so umfassend wie die Ergebnisse zur LV Deformationsanalyse, die stetig zunehmende positive Evidenz hat jedoch inzwischen sowohl zur Aufnahme der RV Strainanalyse in die Leitlinie zur Kammerquantifizierung der EACVI und der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (American Society for Echocardiography, ASE) (3), als auch zur Definition von Normalwerten (35) und Festlegung von Untersuchungsstandards geführt (5). Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass der RV Strain in verschiedenen klinischen Konditionen, wie in der Herzinsuffizienz, der Lungenarterienembolie und in der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie von prognostischer Relevanz ist (36). Der LA Strain ist neueren Veröffentlichungen zufolge signifikant mit dem kardiovaskulären Outcome von PatientInnen mit HFpEF (37, 38) oder persistierendem Vorhofflimmern (39) assoziiert. Während in den letzten Jahren zahlreiche Daten über die diagnostische und prognostische Wertigkeit der LA und auch RV Strainanalyse erscheinen sind, ist die Datenlage in Bezug auf die RA Strainanalyse vergleichsweise schwach. Einer Studie zufolge eignet sich die RA Deformationsanalyse unter anderem zur Risikoabschätzung in der pulmonalen Hypertonie (PH) (40), Referenzwerte sind aber in den offiziellen Leitlinien der Fachgesellschaften noch nicht definiert (3).

Zusammenfassend gehen verschiedene, oben genannte kardiale Erkrankungen mit einer prognostisch bedeutsamen myokardialen Schädigung trotz erhaltener EF, TAPSE und normalen internen Diametern einher. Die STE-basierte atriale und ventrikuläre Strainanalyse könnte als besonders sensitive bildgebende Methode über die bereits hier genannten klinischen Implikationen hinaus die diagnostische echokardiographische Genauigkeit zukünftig gerade bei myokardialen Pathologien mit normwertigen Standardparametern signifikant verbessern.

1.2. LA Volumen und Funktion in der diastolischen Dysfunktion

Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion (DD) haben ein erhöhtes Risiko, eine HFpEF zu entwickeln (41, 42). Inzwischen weisen mehr als die Hälfte aller PatientInnen mit einer Herzinsuffizienz eine erhaltene LVEF auf (43); aufgrund des demographischen Wandels ist mit einer weiter ansteigenden Prävalenz in der westlichen Welt zu rechnen. Longitudinale Studien im Bereich der DD sind rar und bisher konnten keine Therapiekonzepte etabliert werden, die das Outcome von PatientInnen mit einer schweren diastolischen Funktionsstörung/HFpEF nachweislich verbessern (43). Eine Verbesserung des pathophysiologischen Verständnisses und eine rechtzeitige Diagnosestellung in einem noch frühen Krankheitsstadium könnten sich positiv auf das Management dieses hoch-prävalenten Syndroms auswirken. Die echokardiographische Diagnostik der DD ist jedoch komplex, und obwohl in den letzten Jahren stetige Neuerungen des diagnostischen Algorithmus vorgenommen wurden (44, 45), ist die bildgebende Diagnostik in der DD noch immer nicht zufriedenstellend. Echokardiographische Standardparameter der DD umfassen unter anderem die pulsed wave Doppler-basierte Bestimmung des Verhältnisses von früh (E)- zu spätdiastolischer (A) transmitraler Flussgeschwindigkeit (E/A-Verhältnis), die TDI-basierte Quantifizierung der frühdiaastolischen LV Relaxationsgeschwindigkeit auf Ebene des Mitralklappenrings (e') sowie die Bestimmung des Verhältnisses E/e' zur echokardiographischen Abschätzung der LV Füllungsdrücke (44). Bei einem nicht unerheblichen Anteil der PatientInnen gelingt die genaue Zuordnung in ein Stadium der DD anhand der im offiziellen diagnostischen Algorithmus empfohlene Parameter jedoch nicht (in den Leitlinien klassifiziert als „*indeterminate*“) (44, 46). Ein weiterer in den offiziellen EACVI-/ASE-Leitlinien (44) fest etablierter Parameter des genannten diagnostischen Algorithmus ist der LAVI; er gilt als zuverlässiger Marker für chronisch erhöhte LV Füllungsdrücke bei DD (47). Der Normalwert liegt bei $<34 \text{ ml/m}^2$ (3). Eine Erhöhung der LA Volumina ist prognostisch relevant (48). Trotz der genannten Vorteile erscheint die Diagnostik und Stadieneinteilung anhand dieses Parameters nicht zuverlässig, da trotz eines normalen LAVI eine diastolische Funktionsstörung vorliegen kann (46). Eine verbesserte Sensitivität und Spezifität könnte die Analyse der eigentlichen LA Funktion bieten. Es gibt zunehmend Evidenz, dass Einschränkungen des in der Einleitung beschriebenen LA Strain signifikant mit dem Vorliegen einer HFpEF (49) und einer DD (50-52) assoziiert sind. In mehreren Studien konnten zudem signifikante Korrelationen mit invasiv gemessenen LV Füllungsdrücken in PatientInnen mit Herzinsuffizienz (53) sowie in kardiopulmonal kompensierten PatientInnen vor Herzkatheteruntersuchung (54, 55) nachgewiesen werden.

Ziel dieser Arbeit war die prospektive Evaluation des LA Strain als möglicher sensitiver und spezifischer Parameter der DD während der atrialen Füllungsphase (LASr), der passiven LV-Füllung in der frühen Diastole (LAScd) sowie nach maximaler atrialer Kontraktion (LASct) in Probandinnen mit unterschiedlichen Stadien der diastolischen Funktionsstörung. Wir haben

untersucht, ob und in welchem Maße sich Vorhofgröße (LAVI) und der phasische LA Strain zwischen beiden Gruppen in den einzelnen Stadien der DD unterscheidet und wie sich die diagnostische Wertigkeit dieses neuen Parameters im Vergleich zum etablierten Standardparameter LAVI in der Unterscheidung einer DD darstellt.

1.3. Die RA Strainanalyse

Während breite Evidenz den klinischen Gebrauch der LV Strainanalyse stützte und eine stetig zunehmende Datenlage auch die Einführung der LA Strainanalyse in die klinische Routine nahelegte, waren Studien zur Machbarkeit und Reproduzierbarkeit der RA Strainanalyse und Daten, die mögliche klinische Anwendungsgebiete dieses neuen und wenig untersuchten Parameters untersuchen, vergleichsweise selten. Aufgrund der spärlichen Datenlage bezüglich funktioneller RA Parameter empfehlen die aktuellen EACVI-/ASE-Leitlinien zur Kammerquantifizierung (3) und zur Rechtsherzfunktion (36) bislang, lediglich strukturell-anatomische Parameter wie Diameter und Fläche (36) bzw. Volumen (3) bei der echokardiographischen Untersuchung des RA zu berücksichtigen. Erste Daten legten einen Vorteil der funktionellen RA Analyse in der Diagnostik und in der Risikostratifizierung bei Lungenarterienembolie oder PH nahe (56-58). Mögliche Faktoren, die sich auf das globale myokardiale Remodeling auswirken können, sind unter anderem kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie ein arterieller Hypertonus, eine DD oder chronisch-inflammatorische Prozesse im Rahmen eines metabolischen Milieus. Beschrieben waren solche subklinischen, mittels 2D STE detektierbaren Myokardschäden bereits sowohl auf Ebene des LV bei asymptomatischen StudienteilnehmerInnen mit diagnostizierter Stoffwechselstörung (59), bei adipösen Kindern und Jugendlichen ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen oder Risikofaktoren (60) sowie, auf Ebene des rechten Herzens, bei Vorliegen einer diabetischen Stoffwechsellage und eines arteriellen Hypertonus (61-63).

Die Einführung neuer echokardiographischer Parameter, die nicht nur strukturell-anatomische Gegebenheiten berücksichtigen, sondern auch die eigentliche myokardiale Funktion des RA mit einbeziehen, erscheinen analog zur LV und LA Analyse zentral, um eine reduzierte RA Funktion früh und zuverlässig diagnostizieren zu können. Voraussetzungen für eine Einführung der RA Strainanalyse als ein robustes Forschungstool oder in die echokardiographische Routine sind dabei belastbare methodische Untersuchungen sowie die Definition von Normalwerten. Ziele unserer Arbeit waren daher die weitere methodische Evaluation der 2D STE-basierten RA Deformationsanalyse im Hinblick auf Machbarkeit und Reproduzierbarkeit, die Untersuchung möglicher klinischer und echokardiographischer Determinanten des RA Strain sowie die Definition von Referenzwerten und möglicher klinischer Anwendungsgebiete der 2D STE-basierten RA Strainanalyse.

1.4. Rechtsherzfunktion und diastolische Dysfunktion

Eine präklinische DD liegt bei etwa 35% der Männer und Frauen >65 Jahren vor (64). Aufgrund des demographischen Wandels ist mit einer stark anwachsenden Prävalenz der DD in den nächsten Jahrzehnten zu rechnen (65). Da diese PatientInnen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer HFpEF aufweisen (41, 42), sind Methoden zur frühen sensitiven Diagnosestellung und rechtzeitige präventive Maßnahmen dieses hoch-prävalenten Syndroms zukünftig möglicherweise von zentraler Bedeutung.

Neuere Arbeiten, zusammengefasst in einem aktuellen Review (2), belegen einen diagnostischen Vorteil der RV Strainanalyse im Vergleich zu traditionellen Echoparametern der Rechtsherzfunktion (4) sowie signifikante Assoziationen eines reduzierten RV Strain mit dem kardiovaskulären Outcome von PatientInnen mit akuter Herzinsuffizienz (66), dilatativer Kardiomyopathie (67) und kardialer ATTR-Amyloidose (68). Als möglicher Mechanismus einer reduzierten RV Funktion bei fortgeschrittener DD/HFpEF wurden kürzlich MRT-morphologisch diffuse Fibrosierungsprozesse des RV nachgewiesen (69), ein pathologisches Korrelat, das auf myokardialer Ebene sensitiv mittels 2D STE abbildbar ist (19, 21). Obwohl eine eingeschränkte Rechtsherzfunktion bei HFpEF nachgewiesenermaßen prognostisch relevant ist (70), sind Studien zur Rechtsherzdysfunktion im Bereich der HFpEF und ihrer Vorstufe, der DD, rar.

In unserem Projekt haben wir untersucht, ob sich myokardiale Funktionsstörungen auf Ebene des RA und RV, analysiert mittels 2D STE, bereits in einem frühen Stadium der DD nachweisen lassen. Die Ergebnisse unserer Analysen könnten zu einem verbesserten pathophysiologischen Verständnis der sich entwickelnden DD als Vorstufe der HFpEF beitragen, als Datenbasis für prospektive Studien mit präventivem/therapeutischem Ansatz dienen sowie die Diagnostik von Veränderungen des RA und RV Strain in einem frühen Stadium der diastolischen Funktionsstörung ermöglichen.

1.5. Rechtsherzstrain und pulmonale Hypertonie

Die invasive Bestimmung der pulmonalen Drücke während der Rechtsherzkatheteruntersuchung ist zentral in der Erstdiagnostik und für die Einteilung der PH in ihre Stadien und Entitäten (prä- versus postkapillär) (71). Bei Verdacht auf eine PH ist jedoch die erste diagnostische Maßnahme in der Regel die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie zur Abschätzung des systolischen pulmonal-arteriellen Drucks (PAP). Auch in Verlaufsuntersuchungen, routinemäßig oder bei klinischer Verschlechterung, steht die transthorakale Echokardiographie zeitlich in den meisten Fällen zunächst vor einer (erneuten) invasiven Diagnostik. Neben der Abschätzung des systolischen PAP ist dabei die Bestimmung der myokardialen RV Funktion zentral, da diese nicht nur eine Aussage über mögliche Auswirkung der chronischen Nachlasterrhöhung auf das RV Myokard trifft, sondern auch von prognostischer Relevanz bei

PatientInnen mit PH ist (72, 73). Auch für die Analyse der myokardialen RA Funktion liegen mittlerweile Daten vor, die eine Bestimmung dieser funktionellen RA Parameter zur Risikostratifizierung bei PH stützen (40, 74, 75).

Unsere Arbeit untersucht in Ergänzung zu den vorliegenden Studienergebnissen den RA und RV Strain in PatientInnen, die sich im Rahmen der klinischen Routine an unserer Klinik aufgrund einer suspekten PH einer kombinierten Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung unterzogen haben. Ziel war dabei die Analyse möglicher Assoziationen der 2D STE-basierten RA und RV Deformationsparameter mit den invasiv ermittelten hämodynamischen Parametern, wie dem systolischen, mittleren und diastolischen PAP und dem pulmonal-kapillären Verschlussdruck (PCWP; „wedge“-Druck). Die Ergebnisse dieser Studie könnten insbesondere für das echokardiographische follow-up von PatientInnen mit einer PH hilfreich sein, um die Auswirkungen von pulmonal-arteriellen Druckerhöhungen auf die prognostische relevante myokardiale Funktion des rechten Herzens abzuschätzen.

1.6. Die LV und LA Strainanalyse in der kardialen Amyloidose

Die HFpEF stellt ein ungelöstes epidemiologisches Problem von steigender Prävalenz dar. Nicht nur die fehlenden kurativen Therapieansätze sind dabei zentral, sondern auch unzureichende Standards und bestehende Limitationen der (bildgebenden) Diagnostik zur Differenzierung der einzelnen Entitäten einer unklaren LV Wandverdickung. Die transthorakale Echokardiographie ist dabei aufgrund der breiten Verfügbarkeit und der fehlenden Kontraindikationen in den meisten Fällen die erste bildgebende Modalität in der diagnostischen Aufarbeitung einer unklaren LV Hypertrophie (LVH). Einer kardialen Amyloidose liegt die myokardiale Infiltration von Amyloidfibrillen, meist aufgrund Akkumulation von fehlgefalteten Transthyretinmonomeren (ATTR-Amyloidose) oder von Immunglobulinleichtketten (AL-Amyloidose), zugrunde (76). Die kardiale Amyloidose galt dabei lange Zeit als sehr seltene zugrundeliegende Erkrankung. Aktuelle Arbeiten legen jedoch nahe, dass eine Amyloidinfiltration als zugrundeliegender Mechanismus bei LVH bisher wahrscheinlich substantiell unterdiagnostiziert war: so wird die Prävalenz einer kardialen ATTR-Amyloidose bei PatientInnen mit einer HFpEF mit 13% (77), bei PatientInnen vor Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI), insbesondere bei Vorliegen einer „low flow, low gradient“ Aortenklappenstenose, mit 16% (78) beschrieben.

Die Prävalenz der kardialen AL-Amyloidose ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen (79); entscheidend für die Prognose dieser hochaggressiven Erkrankung sind eine zeitnahe Diagnose und Einleitung einer spezifischen Therapie (80). Die im Vergleich zu den meisten Formen

der LVH (wie hypertensives Herzleiden oder hypertrophe Kardiomyopathie) deutlich schlechtere Prognose einer fehldiagnostizierten und damit unbehandelten kardialen Amyloidose sowie die Identifizierung neuer spezifischer Therapieoptionen (81-83) verdeutlichen den dringenden Bedarf nach einer bildgebenden Diagnostik, die eine kardiale Amyloidinfiltration sensitiv und bereits in frühen Krankheitsstadien zuverlässig abbildet (84). Traditionelle echokardiographische Parameter, die hinweisend für eine kardiale Beteiligung bei Amyloidose sind, wie eine LV Wandverdickung in Kombination mit einem granulären echoreichen Aspekt des Myokards („sparkling myocardium“), einer Verdickung der atrioventrikulären Herzklappen und des interatrialen Septums sowie mit einem (meist hämodynamisch irrelevanten) kleinen Perikarderguss, sind dabei von limitierter Sensitivität und Spezifität (84, 85). Im Jahr 2012 wurde erstmals ein spezifischeres myokardiales LV Strainmuster zur Detektion der kardialen Amyloidose beschrieben (24). Die Untersuchung des regionalen LV Strain mittels 2D STE ermöglicht nach diesen Ergebnissen, eine kardiale Amyloidose mit hoher diagnostischer Genauigkeit von einer hypertrophen Kardiomyopathie zu unterscheiden (24). Dieses spezifischere Strainmuster beruht auf dem Phänomen des erhaltenen systolischen longitudinalen LV Strain im Bereich der Herzspitze bei deutlich eingeschränktem Strain der basalen und mittventrikulären LV Myokardsegmente. Dieses sogenannte „apical sparing“ besteht nicht nur qualitativ, sondern kann auch durch Anwendung der Formel: durchschnittlicher Strainwert der apikalen Segmente / (durchschnittlicher Strainwert der mittventrikulären + basalen Segmente) quantifiziert werden („relative apical sparing“, RELAPS) (24). Die Autoren derselben Studie berichteten eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 82% („area under the curve“, AUC 0,91) für einen RELAPS-Quotient ≥ 1.0 zur Diskriminierung einer kardialen Amyloidose (24). Diese Ergebnisse konnten jedoch kürzlich in einer anderen Studie nicht überzeugend reproduziert werden (85); die hier berichtete unzureichende Spezifität und Sensitivität spiegelte sich auch in unserer täglichen echokardiographischen Erfahrung wider, in der sowohl ein Teil der PatientInnen mit gesicherter hypertropher Kardiomyopathie oder einem hypertensiven Herzleiden das Phänomen des „apical sparing“ aufweist, als auch PatientInnen mit einer kardialen Amyloidose im Frühstadium einen erhaltenen LV Strain bis in die mittventrikulären und teilweise sogar bis in die basalen Myokardabschnitten zeigen können (84).

Eine Reduktion des Vorhofstrain bei kardialer Amyloidose, im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten, wurde in einer Vorarbeit bereits beschrieben (86). Unklar war jedoch, ob sich aus der Vorhofstrainanalyse ein diagnostischer Vorteil ableitet und ob spezifische Veränderungen des phasischen LA Strain damit möglicherweise das Potential haben, in Zusammenschau mit anderen echokardiographischen Befunden den Verdacht auf eine kardiale Amyloidose zu verhärten („rule in“). Ziel unserer Arbeit war daher, Unterschiede des phasischen LA Strain zwischen PatientInnen mit bioptischem Nachweis bzw. Ausschluss einer kardialen Amyloidose zu

untersuchen, klinische und echokardiographische Einflussfaktoren auf den LA Strain zu identifizieren und die diagnostische Wertigkeit der LA Strainanalyse im Vergleich zum etablierteren LV Strainmuster des „apical sparing“ in der Unterscheidung einer kardialen Amyloidose von anderen Formen der LVH zu analysieren.

1.7. Zielsetzung

Traditionelle echokardiographische Parameter können, wie unter 1.1. dargelegt, trotz relevanter myokardialer Funktionseinschränkungen im Normbereich liegen. Angesichts des demographischen Wandels mit zunehmender Prävalenz von Myokardpathologien mit erhaltener LVEF, wie der DD, HFpEF, oder von infiltrativen Kardiomyopathien, wie der kardialen Amyloidose, erscheinen neben traditionellen echokardiographischen Parameter (LVEF, TAPSE, atriale Volumina, diagnostischer Algorithmus der DD) neue (additive) bildgebende Methoden unverzichtbar, um klinisch und prognostisch relevante myokardiale Funktionseinschränkungen sensitiv und reproduzierbar abzubilden. Diese Arbeit hat zum Ziel, die diagnostische Wertigkeit der 2D STE-basierten Strainanalyse als moderne bildgebende Methode zur myokardialen Deformationsbildung auf Ebene des LV, RV und der Vorhöfe in verschiedenen (sub)klinischen Anwendungsgebieten zu untersuchen. Schwerpunkt dieser Arbeit liegt dabei in der Weiterentwicklung der transthorakalen Echokardiographie als zentrale bildgebende Modalität durch ergänzende Anwendung der 2D STE zur verbesserten Detektion (sub)klinischer Myokardschäden und spezifisch-pathologischer Strainmuster im Kontext der DD und der kardialen Amyloidose.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Der LA Strain als neuer Parameter der diastolischen Dysfunktion

Die LA Volumina, bezogen auf die Körperoberfläche (LAVI), sind ein in den EACVI-Leitlinien fest implementierter echokardiographischer Parameter der DD. Dennoch ist die Diagnosestellung und Klassifizierung der DD anhand dieses Parameters unzuverlässig, da der LAVI trotz Vorliegen einer manifesten DD, bis hin zur HFpEF, im definierten Normbereich liegen kann. Ziel dieser Arbeit waren die Evaluation der phasischen, 2D STE-basierten LA Strainanalyse als neuer und potentiell sensitiverer Parameter der DD sowie die Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit der LA Strainanalyse im Vergleich zu dem etablierten Standardparameter LAVI.

Nachfolgender Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: **Brecht A**, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rütke M, Hättasch R, Wagelöhner T, et al. Left Atrial Function in Preclinical Diastolic Dysfunction: Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography-Derived Results from the BEFRI Trial. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(8):750-8. (87)

Doi: 10.1016/j.echo.2016.03.013.

“Hintergrund/Ziel: PatientInnen mit präklinischer DD weisen ein erhöhtes Risiko auf, im Laufe ihres Lebens eine HFpEF zu entwickeln. Während bereits einige Studien vorliegen, die eine Vergrößerung der LA Volumina und eine eingeschränkte LA Funktion in PatientInnen mit einer klinisch manifesten DD oder HFpEF beschreiben, sind Daten bei PatientInnen mit einer präklinischen DD rar.

Methoden und Ergebnisse: In einer Querschnittsstudie wurden echokardiographische Standardparameter der diastolischen Funktion, LAVI sowie der LASr, LAScd und LASct in 473 zufällig ausgewählten Frauen der Berliner Bevölkerung (Berlin Female Risk Evaluation study, BEFRI) prospektiv untersucht; hierzu kamen echokardiographische Standardparameter sowie die 2D STE zum Einsatz. In der echokardiographischen Untersuchung zeigten 131 (29,7%) Frauen Zeichen der frühen DD (Relaxationsstörung; DD1) und 22 (5,0%) ein fortgeschrittenes Stadium der DD (Pseudonormalisierung; DD2). Verglichen mit Teilnehmerinnen mit einer normalen diastolischen Funktion (DD0), wiesen Frauen mit Zeichen der DD1 einen signifikant reduzierten LASr und LAScd auf (DD0: $43,2 \pm 8,5$ und $27,2 \pm 8,0\%$; DD1: $33,3 \pm 8,0$ und $16,1 \pm 7,1\%$; $p < 0,001$), hingegen aber einen höheren LASct (DD0: $17,6 \pm 5,4\%$; DD1: $18,9 \pm 5,5\%$; $p < 0,05$). Im Stadium der DD2 zeigte sich der LA Strain während aller drei Phasen des LA Zyklus signifikant reduziert (LASr, LAScd und LASct: $29,0 \pm 6,3$, $15,1 \pm 5,4$, $p < 0,001$; und $14,9 \pm 4,1\%$, $p < 0,05$). Der LASr und LAScd waren zudem signifikant mit dem Vorliegen einer DD

assoziiert: In der Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurvenanalyse wiesen diese Parameter eine höhere diagnostische Genauigkeit in der Detektion einer DD auf als der Standardparameter LAVI. Der LASr war zudem in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse signifikant mit dem Vorliegen einer DD assoziiert.

Fazit: Der LA Strain aller drei Phasen des LA Zyklus zeigt spezifische Veränderungen in verschiedenen Stadien der diastolischen Funktionsstörung. Einschränkungen der LA reservoir und conduit Funktion zeigen sich dabei bereits in einem sehr frühen Stadium der DD, gekennzeichnet durch das Fehlen von Symptomen, einer LA Dilatation, oder einer (echokardiographisch geschätzten) Erhöhung von LV Füllungsdrücken. Die Analyse der LA Funktion geht mit einer höheren diagnostischen Genauigkeit in der Detektion einer frühen DD einher als der anerkannte Standardparameter LAVI. Die Untersuchung des phasischen LA Strain ermöglicht zusammenfassend die Diagnose einer eingeschränkten LA Funktion bereits in einem frühen und asymptomatischen Stadium der DD und könnte daher rechtzeitige präventive und therapeutische Interventionen ermöglichen.“ Übersetzung durch die Autorin.

Left Atrial Function in Preclinical Diastolic Dysfunction: Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography-Derived Results from the BEFRI Trial.

Brecht A, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rucke M, Hättasch R, Wagelöhner T, et al.

J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(8):750-8. (87)

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.03.013>.

2.2. Referenzwerte, Determinanten und klinische Anwendungsmöglichkeiten der RA Strainanalyse

Während die Analyse des LA Strain experimentell und klinisch zunehmend an Bedeutung gewonnen hatte, waren die Grundlagen der RA Deformationsanalyse als Voraussetzung zu deren Anwendung in Forschung und Klinik bisher nur wenig untersucht. In dieser Arbeit erfolgten daher die methodische Evaluation der RA Strainanalyse im Hinblick auf Machbarkeit und Reproduzierbarkeit sowie die Definition von Referenzwerten als Voraussetzung für die experimentelle und klinische Anwendung dieser neuen Methode.

Nachfolgender Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: **Brand A**, Bathe M, Hübscher A, Baldenhofer G, Hättasch R, Seeland U, et al. Normative reference data, determinants, and clinical implications of right atrial reservoir function in women assessed by 2D speckle-tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2018;35(10):1542-9. (88)

Doi: 10.1111/echo.14092.

Hintergrund/Ziel: Ziel dieser Studie war es, normative Referenzwerte und Determinanten des phasischen RA Strain zu definieren, sowie mögliche klinische Implikationen als auch die Machbarkeit und die Reproduzierbarkeit der RA Strainanalyse zu untersuchen.

Methoden und Ergebnisse: Der RA Strain wurde in einer Querschnittsstudie mittels 2D STE bei 266 Teilnehmerinnen der Berlin Female Risk Evaluation (BEFRI)-Studie untersucht. Referenzwerte wurden in einer Subgruppe von 123 Teilnehmerinnen ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen oder Risikofaktoren ermittelt. Der mittlere RASr, RAScd und RASct in dieser Referenzgruppe lagen jeweils bei $44,9 \pm 11,6\%$, $27,1 \pm 9,5\%$ und $17,0 \pm 5,9\%$. Der RASr zeigte sich signifikant reduziert bei Studienteilnehmerinnen mit einem $BMI \geq 25$ im Vergleich zu Frauen mit einem Body mass index (BMI) < 25 ($35,5 \pm 11,1\%$ vs. $43,4 \pm 11,6\%$, $p < 0,0001$). Die RA Strainanalyse zeigte eine gute Machbarkeit (92,7%); die Intra- und Interuntersucher-Variabilität war gering ($< 5\%$). BMI, LV GLPS, die RA Fläche, TAPSE und die RV Myokardrelaxationsgeschwindigkeit während der frühen Diastole waren in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse signifikant mit dem RA Strain assoziiert.

Fazit: In dieser Querschnittsstudie konnten Referenzwerte, die Machbarkeit und Reproduzierbarkeit, die klinischen und echokardiographischen Einflussfaktoren sowie mögliche klinische Implikationen der RA Strainanalyse definiert werden. Unsere Ergebnisse könnten helfen, die Analyse der RA Funktion in die zukünftige echokardiographische Routine einzuführen.“
Übersetzung durch die Autorin.

Normative reference data, determinants, and clinical implications of right atrial reservoir function in women assessed by 2D speckle-tracking echocardiography.

Brand A, Bathe M, Hübscher A, Baldenhofer G, Hättasch R, Seeland U, et al.

Echocardiography. 2018;35(10):1542-9. (88)

<https://doi.org/10.1111/echo.14092>.

2.3. Rechtsherzfunktion und Rechtsherzstrain in der diastolischen Dysfunktion

Die Rechtsherzfunktion ist bei fortgeschrittener DD von signifikanter prognostischer Bedeutung. Dennoch stehen bei diesem Krankheitsbild im allgemeinen pathophysiologischen Verständnis weiterhin lediglich Störungen der systolischen und diastolischen LV Funktion im Vordergrund. In dieser Arbeit haben wir untersucht, ob PatientInnen mit einer DD lediglich Störungen der LV Mechanik aufweisen, oder ob sich mittels TDI und 2D STE-basierter Strainanalyse myokardiale Funktionsstörungen auch auf Ebene des RA und RV bereits in einem frühen Stadium der diastolischen Funktionsstörung nachweisen lassen.

Nachfolgender Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: **Brand A**, Bathe M, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rütke M, Regitz-Zagrosek V, et al. Right heart function in impaired left ventricular diastolic function: 2D speckle tracking echocardiography-based and Doppler tissue imaging-based analysis of right atrial and ventricular function. *Echocardiography*. 2018;35(1):47-55. (89)

Doi: 10.1111/echo.13745.

“Hintergrund/Ziel: Ziel dieser Studie war die DTI- und 2D STE-basierte Untersuchung von Veränderungen der RA und RV Funktion in Frauen mit einer frühen Form der DD.

Methoden und Ergebnisse: In dieser Querschnittsstudie wurden in einer umfassenden transthorakalen Echokardiographie Standardparameter der diastolischen Funktion sowie spezifische Rechtsherzparameter, wie der 2D STE-basierte RA und RV Strain, bei 438 Teilnehmerinnen der Berlin Female Risk Evaluation (BEFRI)-Studie untersucht. Der RASr sowie RVS free wall und RVS Avg wurden mittels 2D STE analysiert. Im Vergleich zu Teilnehmerinnen mit einer normalen diastolischen Funktion (DD0) zeigten Frauen mit einer DD signifikante Einschränkungen des RASr sowie des RVS free wall und des RVS Avg ($43,1 \pm 11,9\%$, $-26,7 \pm 5,6\%$ und $-23,3 \pm 3,5\%$ in DD0; vs. $35,1 \pm 10,4\%$, $-23,9 \pm 5,5\%$ und $-20,6 \pm 3,8\%$ in DD; $p < 0,01$). Die maximale isovolumetrische RV Kontraktionsgeschwindigkeit (RV-IVV) und die maximale isovolumetrische RV Akzelerationszeit (RV-IVA) waren signifikant höher bei Vorliegen einer DD ($15,0 \pm 3,9$ cm/s und $3,1 \pm 1,0$ m/s² in DD vs. $11,9 \pm 3,2$ cm/s und $2,8 \pm 0,8$ m/s² in DD0; $p < 0,05$). Der RASr sowie die RV-IVV waren nach Adjustierung an Alter, BMI und LASr in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse signifikant mit dem Vorliegen einer DD assoziiert.

Fazit: Die systolische Rechtsherzfunktion ist bei Vorliegen einer diastolischen Funktionsstörung signifikant reduziert. Sowohl die TDI- als auch die 2D STE-basierte Analyse stellen sensitive echokardiographische Methoden zur Diagnose einer eingeschränkten Rechtsherzmechanik bereits in frühen Stadien der DD dar.” Übersetzung durch die Autorin.

Right heart function in impaired left ventricular diastolic function: 2D speckle tracking echocardiography-based and Doppler tissue imaging-based analysis of right atrial and ventricular function.

Brand A, Bathe M, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rucke M, Regitz-Zagrosek V, et al. *Echocardiography*. 2018;35(1):47-55. (89)

<https://doi.org/10.1111/echo.13745>.

2.4. Assoziationen zwischen 2D STE-basierten Parametern der Rechtsherzfunktion und invasiver Hämodynamikmessung

Obwohl die invasive Diagnostik mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung in der Diagnosestellung und für die Einteilung der PH in ihre einzelnen Entitäten zentral ist, stellt die transthorakale Echokardiographie meist die primäre Diagnostik zur Beurteilung des systolischen PAP und der Rechtsherzfunktion bei suspekter PH und im klinischen follow up dar. Diese Arbeit sollte klären, ob longitudinale myokardiale Funktionseinschränkungen auf Ebene des rechten Herzens, auch bei normwertigen Standardparametern der RA und RV Funktion, mit den invasiv ermittelten pulmonalen Druckwerten korrelieren und die 2D STE-basierte Strainanalyse des RA und RV daher als geeignete nicht-invasive Diagnostik für PatientInnen mit PH Bedeutung gewinnen könnte.

Nachfolgender Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: Theres L, Hübscher A; Stangl K; Dreger H; Knebel F; **Brand A***, Hewing B*. Associations of 2D speckle tracking echocardiography-based right heart deformation parameters and invasively assessed hemodynamic measurements in patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ultrasound*. 18(1):13 (2020). (90)

*Geteilte Letztautorenschaft.

Doi: 10.1186/s12947-020-00197-z.

“Hintergrund/Ziel: Ziel der Studie war die Untersuchung möglicher Assoziationen des 2D STE-basierten RA und RV Strain mit den in einer Rechtsherzkatheteruntersuchung invasiv ermittelten hämodynamischen Parametern in PatientInnen mit und ohne PH.

Methoden und Ergebnisse: In diese Studie wurden 78 PatientInnen vor kombinierter Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung eingeschlossen. Eine standardisierte transthorakale Echokardiographie erfolgte im Anschluss unter gleichen hämodynamischen Bedingungen. RA und RV Strainparameter wurden mittels 2D STE analysiert. Das Vorliegen einer PH wurde definiert als ein invasiv gemessener mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) ≥ 25 mmHg in Ruhe; eine weitere Einteilung erfolgte in 1. präkapilläre PH (PCWP ≤ 15 mmHg), 2. postkapilläre PH (PCWP > 15 mmHg) und 3. kombinierte prä- und postkapilläre PH (PCWP > 15 mmHg und Differenz zwischen diastolischem PAP und PCWP ≥ 7 mmHg). Korrelationsanalysen erfolgten mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson oder des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman. Von den 78 untersuchten PatientInnen wiesen 45 eine PH auf. In dieser PH Gruppe zeigten 39 PatientInnen eine postkapilläre, fünf eine kombinierte prä- und postkapilläre sowie ein Patient eine präkapilläre Form der PH. PatientInnen mit einer PH wiesen eine größere RA (PH $22,0 \pm 9,2$ cm², non-PH $17,3 \pm 10,7$ cm²; $p=0,003$) sowie eine größere

endsystolische RV Fläche auf (PH $14,7 \pm 6,1$, non-PH $11,9 \pm 4,8$ cm²; $p=0,022$). Der systolische RV Strain der mittleren Segmente war signifikant reduziert bei Vorliegen einer PH (PH $-17,4 \pm 7,8$, non-PH: $-21,6 \pm 5,5$; $p=0,019$). Der RA reservoir Strain und der durchschnittliche maximale systolische RV Strain zeigten signifikante Assoziationen mit dem mPAP ($r=-0,470$, $p=0,001$; und $r=0,490$, $p=0,001$) und dem PCWP ($r=-0,296$, $p=0,048$; und $r=0,365$, $p=0,015$) bei Vorliegen einer PH. Weiterhin zeigten sich moderate Assoziationen des apikalen, mittleren und basalen RV Strain sowie des Strain der freien RV Wand mit dem mPAP. In der Gruppe ohne PH ergaben sich keine signifikanten Korrelationen des RA oder RV Strain mit dem invasiv ermittelten mPAP oder PCWP.

Fazit: In einer "all-comer"-Patientenkohorte vor geplanter invasiver Hämodynamikerhebung zeigten sich signifikante Korrelationen des RA und RV Strain mit dem invasiv erhobenen mPAP und dem PCWP in PatientInnen mit PH. Diese Assoziationen könnten in der klinischen Routine helfen, den negativen Einfluss einer PH auf die RA und RV Funktion erstmalig oder in Verlaufskontrollen zu diagnostizieren." Übersetzung durch die Autorin.

Associations of 2D speckle tracking echocardiography-based right heart deformation parameters and invasively assessed hemodynamic measurements in patients with pulmonary hypertension.

Theres L, Hübscher A; Stangl K; Dreger H; Knebel F; **Brand A***, Hewing B*. *Cardiovasc Ultrasound*. 18(1):13 (2020). (90) *Geteilte Letztautorenschaft.

<https://doi.org/10.1186/s12947-020-00197-z>.

2.5. Analyse des phasischen LA Strain zur Diskriminierung einer kardialen Amyloidose bei pathologischer LV Wandverdickung

Das „apical sparing“ als regionales LV Strainmuster stellt einen, im Vergleich zu echokardiographischen Standardparametern, spezifischeren Befund bei kardialer Amyloidose dar. Auch ein reduzierter LA Strain wurde bei kardialer Beteiligung einer Amyloidose in der Literatur erstmals vorbeschrieben. Diese Arbeit hatte zum Ziel, die diagnostische Wertigkeit eines reduzierten phasischen LA Strain und des „apical sparing“ in der Unterscheidung einer LVH mit und ohne bioptisch gesicherte Amyloidinfiltration vergleichend zu analysieren. Ziel war dabei eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit durch Integration neuer, Strain-basierter Parameter in den echokardiographische Untersuchungsablauf bei unklarer LVH.

Nachfolgender Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: **Brand A**, Frumkin D, Hübscher A, Dreger H, Stangl K, Baldenhofer G, et al. Phasic left atrial strain analysis to discriminate cardiac amyloidosis in patients with unclear thick heart pathology [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020. (84)

Doi: 10.1093/ehjci/jeaa043.

“Hintergrund/Ziel: Traditionelle echokardiographische Parameter bei suspekter kardialer Amyloidose (CA) sind von limitierter diagnostischer Genauigkeit. Ziel dieser Studie war die Untersuchung von Unterschieden in der phasischen LA Strainanalyse und in regionalen Veränderungen des systolischen longitudinalen LV Strain („relative apical sparing“, RELAPS) bei PatientInnen mit CA und einer LVH anderer Genese.

Methoden und Ergebnisse: In die Analyse wurden 54 PatientInnen mit unklarer LVH eingeschlossen (mittlere septale enddiastolische Wandstärke $17,8 \pm 3,5$ mm); eine CA wurde bioptisch bei 35 PatientInnen (8 hereditäre ATTR, 6 wild type ATTR, 20 AL, 1 AA Amyloidose), eine LVH anderer Genese in 19 PatientInnen gesichert. RELAPS sowie der LASr, LAScd, und LASct wurden mittels 2D STE analysiert (EchoPAC software, GE). Das RELAPS-Phänomen war quantitativ deutlich ausgeprägter (Quotient: $1,37 \pm 0,94$ vs. $0,86 \pm 0,29$, $p < 0,007$), während der LA Strain während aller drei Phasen des LA Zyklus signifikant reduziert war bei PatientInnen mit einer CA (LASr, LAScd und LASct: $9,7 \pm 5,2\%$, $-6,5 \pm 3,5\%$ und $-5,0 \pm 4,1\%$ bei CA; vs. $22,7 \pm 7,8\%$, $-13,9 \pm 5,2\%$ und $-13,0 \pm 5,5\%$ bei LVH anderer Genese; p jeweils $< 0,001$). Mit einer AUC von 0,91 (95% Konfidenzintervall [CI] 0,82 bis 0,99) zeigte der LASr eine höhere diagnostische Genauigkeit für das Vorliegen einer CA als das RELAPS-Phänomen (AUC 0,74, 95% CI 0,59 bis 0,88). Der LASr und LAScd waren in einer multivariaten Regressionsanalyse signifikant mit dem Vorliegen einer CA assoziiert.

Fazit: Der phasische LA Strain war bei Vorliegen einer CA signifikant reduziert und zeigte eine höhere diagnostische Genauigkeit in der Unterscheidung einer CA als das RELAPS-Phänomen. Die zusätzliche Analyse des phasischen LA Strain könnte daher in der zukünftigen echokardiographischen Routine Anwendung finden, um eine CA bei PatientInnen mit einer unklaren LVH zu diagnostizieren ("rule-in"). Übersetzung durch die Autorin.

Phasic left atrial strain analysis to discriminate cardiac amyloidosis in patients with unclear thick heart pathology

Brand A, Frumkin D, Hübscher A, Dreger H, Stangl K, Baldenhofer G, et al.

[published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020. (84)

<https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa043>.

3. Diskussion

Die Untersuchung der systolischen und diastolischen myokardialen Funktion ist zentrale Aufgabe der Echokardiographie. Traditionelle echokardiographische Parameter, wie LVEF, TAPSE, RV-s', Standardparameter der diastolischen Funktion sowie atriale Volumina, stehen dabei trotz anerkannter Limitationen weiterhin in den Empfehlungen der Fachgesellschaften und dementsprechend in der klinischen Routine im Vordergrund. Problematisch ist dabei, dass diese etablierteren Parameter bei zahlreichen, in der Einleitung und im Ergebnisteil genannten Pathologien im Normbereich liegen können und somit myokardiale Schäden auf klinischer und subklinischer Ebene nicht (rechtzeitig) detektiert werden können. Gerade angesichts der zunehmenden Prävalenz myokardialer Funktionseinschränkungen mit erhaltener LVEF, wie bei DD, HFpEF und infiltrativen Kardiomyopathien, ist die Entwicklung und der Einsatz sensitiverer echokardiographischer Methoden von steigender Bedeutung, um Myokardschäden in Form von globalen Funktionsverlusten oder von spezifischen pathologischen Mustern bereits in einem frühen Krankheitsstadium zuverlässig diagnostizieren zu können.

3.1. LA Strain und diastolische Dysfunktion

Die Analyse der diastolischen Myokardfunktion ist fester Bestandteil des standardisierten echokardiographischen Untersuchungsablaufs. Auf ihr beruht die Diagnosestellung einer gestörten LV Relaxation und -Compliance sowie die Abschätzung von LV und LA Füllungsdrücken (45). Dennoch ist der aktuelle leitliniengerechte diagnostische Algorithmus zur Bestimmung und Stadieneinteilung der DD trotz wiederholter Revisionen der offiziellen Empfehlungen (44, 45) noch immer umständlich und oft ungenau: In der täglichen klinischen Routine können rund 20–25% der PatientInnen anhand dieses leitliniengerechten Algorithmus nicht eindeutig klassifiziert werden (91); diese PatientInnen erhalten in den aktuellen EACVI-Leitlinien der DD den Status „*indeterminate*“ (44). In der „EACVI Euro-Filling study“ zeigten die offiziell empfohlenen echokardiographischen Parameter zur Detektion und Stadieneinteilung der DD allenfalls eine Sensitivität und Spezifität von 75% bzw. 74% (91, 92). Nachteile der traditionellen echokardiographischen Parameter, wie E/e' und E/A-Verhältnis, sind dabei deren unscharfe Trennung und ungenaue Einteilung der DD in mögliche „Grauzonen“-Bereiche sowie uneindeutige Interpretationsmöglichkeiten bei der Auswertung der einzelnen Parameter (Problem der „Pseudonormalisierung“ bei dem Parameter E/A; Grauzone mit unklarer Signifikanz bei E/e'; s. auch Abbildung 6) (93).

Ein sensitiverer und spezifischerer Parameter zur echokardiographischen Diagnostik und Stadieneinteilung der DD könnte sich in der 2D STE-basierten LA Deformationsanalyse finden. Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass die 2D STE-basierte LA Strainanalyse, gemessen während aller drei Phasen des LA Zyklus, einen zuverlässigen Parameter in der Diagnostik

und Klassifizierung der DD darstellt und eng mit dem Vorliegen einer DD, auch nach Adjustierung an das Lebensalter, assoziiert ist. Dabei zeigten die Ergebnisse unserer Arbeit eine Reduktion des LA Strain bereits bei früher, asymptomatischer DD sowie eine progrediente Verschlechterung des LA Strain mit zunehmendem Stadium der DD (87); der LA Strain scheint demnach im Gegensatz zu traditionellen echokardiographischen Parametern den Vorteil eines sensitiven und zudem kontinuierlich abnehmenden Parameters mit steigendem Grad der diastolischen Funktionsstörung zu bieten.

Ein offizieller Parameter der DD besteht u.a. in der Bestimmung der LA Volumina, bezogen auf die Körperoberfläche (LAVI) (44). Obwohl dieser Parameter von anerkannter prognostischer Wertigkeit ist (48), hat sich die diagnostische Performance dieses Parameters in unserer Arbeit als deutlich limitiert erwiesen: ein Großteil der Studienteilnehmerinnen mit einer DD wies LAVI-Werte im definierten Normbereich ($<34 \text{ ml/m}^2$) auf, überdies zeigte sich eine deutlich reduzierte Trennschärfe dieses Parameters in der Unterscheidung von Probandinnen mit und ohne diastolische Funktionsstörung: Hier war der LA Strain in der Unterscheidung einer DD deutlich überlegen mit einer AUC von 0,82 (95% CI 0,78–0,86) für einen cut off-Wert von $<36\%$, im Vergleich zu dem Standardparameter LAVI mit einer AUC von lediglich 0,65 (95% CI 0,59–0,71) für einen Grenzwert von $>30,2 \text{ ml/m}^2$ (87). Eine neuere Arbeit konnte diese Ergebnisse kürzlich bestätigen und weiterentwickeln: So zeigten rund 2/3 der PatientInnen mit Zeichen einer DD einen LAVI im Normbereich, während sich hingegen bei 62,4% der PatientInnen mit einer diastolischen Funktionsstörung ein reduzierter LA Strain nachweisen ließ (46). Umgekehrt zeigten in diesem Patientenkollektiv 80% der untersuchten TeilnehmerInnen mit einem normalen LAVI echokardiographische Zeichen der diastolischen Funktionsstörung. Bei PatientInnen, die zusätzlich einer invasiven Diagnostik unterzogen wurden, ließen sich in derselben Arbeit signifikante Assoziationen des LA Strain mit dem PCWP als Marker für erhöhte LV Füllungsdrücke nachweisen, ebenso bestand eine signifikante Korrelation des LA Strain mit herzinsuffizienzspezifischen Symptomen (nach NYHA-Klassifikation), auch in PatientInnen mit normalem LAVI (46). Diese und unsere Ergebnisse wurden unter anderen in einem kürzlich erschienenen Review (93) zusammengefasst und haben einen neuen Vorschlag in Bezug auf den diagnostischen Algorithmus der DD nach sich gezogen (93).

CENTRAL ILLUSTRATION: Evolution of LV Diastolic Parameters With Increasing Disease Severity



Abbildung 6: Entwicklung der einzelnen echokardiographischen Parameter der DD mit zunehmender Krankheitsschwere. Der LA Strain ist, im Gegensatz zu den genannten Standardparametern, bereits in einem frühen Stadium der DD reduziert und nimmt kontinuierlich mit zunehmendem Grad der diastolischen Funktionsstörung ab. Aus (93), mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Inc.

Neben dem Vorteil der besseren Sensitivität insbesondere für frühe myokardiale Funktionsverluste weist die Strainanalyse auf Vorhofebene im Vergleich zu anerkannten Standardparametern der DD weitere Vorteile auf: Die 2D STE-basierte Strainanalyse erkennt und verfolgt akustische myokardiale Marker weitgehend winkelunabhängig im Gegensatz zu TDI-basierten Verfahren und ist daher weniger anfällig für winkelabhängige Messfehler (18). Zudem basiert die longitudinale Strainanalyse nicht auf geometrischen Annahmen und bietet daher Vorteile im Vergleich zu den für das „foreshortening“ sehr anfälligen Volumetrie-basierten Verfahren, die beispielsweise bei Quantifizierung des LAVi zur Anwendung kommen (87). Aufgrund der genannten Vorteile sowie der sehr guten Machbarkeit und Reproduzierbarkeit (87, 94) hat die 2D STE-basierte LA Strainanalyse in den letzten Jahren zunehmend in die klinisch-experimentelle Echokardiographie Einzug gefunden. Einer Einführung der LA Strainanalyse in die Leitlinien der DD und in die klinische Routine steht neben anderen Gründen vor allem entgegen, dass Referenzwerte zwischen den einzelnen Herstellern bislang nicht einheitlich definiert werden konnten. Mit der Veröffentlichung offizieller, durch die EACVI Ende 2018 festgelegter Untersuchungsstandards für die LA Strainanalyse (5) sowie mit erfolgreichen Bemühungen der Fachgesellschaften und Industrie zur einheitlichen Definition von Referenzwerten innerhalb der einzelnen Anbieter (6) wurden bereits wichtige Voraussetzungen für die Einführung der LA

Strainanalyse in die entsprechenden Leitlinien der Fachgesellschaften und in die echokardiographische Untersuchungspraxis geschaffen.

Trotz aller genannten Vorteile und obwohl erste Studien der LA Strainanalyse eine prognostische Aussagekraft bei persistierendem Vorhofflimmern (39) und HFpEF (37, 38) zuweisen und retrospektive Analysen eine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz nahelegen (46), muss die prognostische Wertigkeit dieses neuen Parameters in der DD in weiteren prospektiven Studien untersucht werden. Longitudinale Studien, die den natürlichen Verlauf einer DD untersuchen, sind dabei trotz bedeutsamer Prävalenz von 27,0% bis 39,8% (in der Altersgruppe 48 bis 76 Jahre) (95) rar. Die Bedeutung einer asymptomatischen DD scheint dabei lange Jahre unterschätzt gewesen zu sein: Die Wahrscheinlichkeit, über einen Zeitraum von 3 Jahren aus einer subklinischen DD eine Herzinsuffizienz bzw. Vorhofflimmern zu entwickeln, beträgt laut Vogel et al. 11,6% bzw. 14,5% (96). Entwickelt sich aus einer DD schließlich eine HFpEF, fehlen evidenzbasierte Therapiekonzepte.

Die Integration der LA Strainanalyse in den diagnostischen Algorithmus der DD, wie bereits in aktuellen Übersichtsarbeiten gefordert (46, 93), könnte in Zukunft hilfreich sein, um die Sensitivität und Spezifität der Echokardiographie als primäre bildgebende Modalität entscheidend zu verbessern, und so eine rechtzeitige Diagnose in potentiell noch therapierbaren Krankheitsstadien zu ermöglichen (87).

3.2. Vorteile der 2D STE-basierten RA und RV Strainanalyse

Während eine Fülle von Daten die Vorteile der LV und zunehmend auch der LA Strainanalyse aufzeigten, waren Veröffentlichungen zur RA Deformationsanalyse vergleichsweise eine Rarität. Zwar gab es erste Studien, die einen Vorteil der RA Funktionsanalyse in der Diagnostik und Risikostratifizierung in verschiedenen klinischen Szenarien nahelegten (56-58), jedoch keine belastbaren großen Machbarkeitsstudien oder offizielle Referenzwertangaben europäischer oder US-amerikanischer Fachgesellschaften.

Die in den Leitlinien genannten Parameter zur RA Analyse umfassen weiterhin lediglich anatomisch-strukturelle Messwerte (Fläche, Diameter und Volumina) des RA, ohne die eigentliche Funktion des RA als Reservoir und kontraktile Myokardstruktur zu berücksichtigen. So bleiben Funktionseinschränkungen des RA in der klinischen Routine bei Vorliegen normaler interner Diameter oft unentdeckt und damit frühe myokardiale Schädigungen auf Ebene des RA unerkannt (88). Zudem ist die echokardiographische, strukturelle Untersuchung des RA aus dem zweidimensionalen Vierkammerblick mit einigen Limitationen behaftet: sie beruht auf geomet-

rischen Annahmen, ist winkelabhängig und daher sehr anfällig für eine schräge Anlotung außerhalb der maximalen Diameter („foreshortening“). Eine Dilatation des RA liegt zudem meist erst in späteren Krankheitsstadien vor; daher ist die echokardiographische Analyse der RA Diameter nicht sensitiv für frühe Veränderungen.

In unserer Arbeit konnten wir in einem großen Probandenkollektiv Referenzwerte des phasischen RA Strain definieren und zeigen, dass die 2D STE-basierte Strainanalyse des RA mit sehr guter Machbarkeit und Reproduzierbarkeit durchgeführt werden kann. Unsere Ergebnisse legen zudem nahe, dass sich die 2D STE-basierte Strainanalyse auch auf Ebene des RA als besonders sensitive Methode zur Detektion früher Myokardschädigungen anwenden lässt (88). Eine Reduktion der 2D STE-basierten RA Funktion war dabei bereits bei Vorliegen eines BMI ≥ 25 kg/m² bei Studienteilnehmerinnen trotz normaler interner RA Diameter und fehlenden kardiovaskulären Vorerkrankungen zu diagnostizieren; der BMI war dabei der stärkste Einflussfaktor auf den RASr in einer multivariaten Regressionsanalyse. Analog war der longitudinale Strain übergewichtiger/adipöser Probandinnen auch auf Ebene des LV, des LA sowie des RV im Vergleich zu Studienteilnehmerinnen mit einem BMI < 25 kg/m² signifikant reduziert (88). Mögliche pathophysiologische Erklärungsmechanismen für einen reduzierten myokardialen Strain bei Übergewicht/Adipositas sind komplex und beruhen möglicherweise sowohl auf einer direkten Lipotoxizität und myokardialen Nachlaststeigerung durch das Übergewicht/die Adipositas selbst, als auch auf einer verstärkten Insulinresistenz und Induktion eines metabolischen/proinflammatorischen Milieus (Tumornekrosefaktor-alpha, Interleukin-6, Angiotensin) sowie einer endokrinen Dysbalance (Adipokin-, Leptindysregulation) (88, 97). Die prädiktive Wertigkeit solcher subklinischen Strainreduktionen auf Ebene des rechten Herzens bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren ist zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar und muss in größeren prospektiven Studien weiterführend untersucht werden.

Neben dem Vorteil der sensitiven Erkennung früher myokardialer Schäden bei Vorliegen von Risikofaktoren haben unsere echokardiographischen und invasiven Untersuchungen von PatientInnen mit einer PH signifikante Korrelationen des RA und RV Strain mit invasiv ermittelten hämodynamischen Parametern (mPAP und PCWP) gezeigt (90). Bei PatientInnen mit einer suspekten oder bekannten PH spielt die transthorakale Echokardiographie zur Abschätzung der pulmonalen Druckverhältnisse und zur nicht-invasiven Untersuchung von myokardialen Funktionseinschränkungen des rechten Herzens eine zentrale Rolle (71). Wie in der Einleitung dargelegt spielen dabei, neben der Abschätzung des systolischen PAP, nach offiziellen Empfehlungen gültiger Leitlinien (3, 36) vorrangig traditionelle Parameter der Rechtsherzfunktion, wie RV und RA Diameter sowie TAPSE, eine zentrale Rolle. Diese Standardparameter sind einfach und schnell anwendbar und zudem von nachgewiesener prognostischer Wertigkeit in

der PH: so zeigten sich signifikante Assoziationen einer RA Dilatation mit dem klinischen Verlauf und Mortalität bei manifester PH (98). Der Standardparameter TAPSE war in einer „all-comer“ Patientenkohorte signifikant mit dem Überleben von PH PatientInnen assoziiert (99); auch das Verhältnis TAPSE/systolischer PAP zeigte sich bei PH von prognostischer Relevanz (100). Gerade in früheren Stadien einer PH können sich kardiale Remodelingprozesse jedoch in einem Stadium befinden, das mit normalen internen RA und RV Diametern einhergeht (101), die Analyse interner Rechtsherzdiameter ist also von limitierter Sensitivität in frühen Stadien der PH. Hier hat sich die Analyse des RA Strain der Quantifizierung interner RA Diameter signifikant überlegen gezeigt: der RASr zeigte sich bei PatientInnen mit PH auch bei Vorliegen normaler interner RA Diameter bereits signifikant reduziert (74); demnach erscheint die 2D STE-basierte Strainanalyse dazu in der Lage, myokardiale Funktionseinschränkungen auf Ebene des rechten Herzens bereits in einem frühen Stadium, in dem die pulmonale Nachlastterhöhung noch keine signifikante Rechtsherzdilatation verursacht hat, zu diagnostizieren. Neben dem Vorteil der besonderen Sensitivität für frühe myokardiale Veränderungen stellt die Deformationsanalyse auf Ebene des RA zudem eine sinnvolle Methode zur Risikostratifizierung bei PH dar: Daten von 2018 belegen signifikante Assoziationen eines reduzierten phasischen RA Strain mit der Hospitalisationsrate und Mortalität bei PH, unabhängig von internen RA Diametern (75). Unsere Arbeit zeigt in Ergänzung zu den vorliegenden Daten signifikante Korrelationen eines reduzierten RA und RV Strain mit dem invasiv ermittelten mPAP und PCWP in PH PatientInnen. Die RA und RV Strainanalyse könnte sich daher in der zukünftigen echokardiographischen Routine etablieren, um Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik sowie die Auswirkungen pulmonaler Druckerhöhungen auf die Rechtsherzmechanik bei PatientInnen mit Verdacht auf eine PH, oder bei PatientInnen mit bereits bekannter PH und klinischer Verschlechterung, nicht-invasiv zu untersuchen.

Auch zur Bestimmung der RV Funktion stehen in der klinischen Routine weiterhin traditionelle echokardiographische Parameter, wie TAPSE oder RV-s', im Vordergrund. Diese Parameter werden im Hinblick auf die Komplexität der RV Anatomie, die eine globale Funktionsanalyse des RV mittels zweidimensionaler Echokardiographie deutlich erschwert, weiterhin trotz anerkannter Limitationen aufgrund der einfachen Anwendbarkeit routinemäßig angewendet. Solche Limitationen bestehen in der streng regionalen myokardialen Funktionsanalyse, wie bei Messung der TAPSE, und damit deren Unfähigkeit zur globalen RV Kontraktilitätsanalyse. So können regionale Pathologien, die beispielsweise nur im Bereich der freien mittventrikulären oder apikalen RV-Wand lokalisiert sind, mit diesen traditionellen Methoden nicht detektiert werden. Neben dem Vorteil der globalen Funktionsanalyse belegen weitere Studien eine im Vergleich zu konventionellen echokardiographischen Parametern verbesserte diagnostische Genauigkeit der RV Strainanalyse: So ließen sich in einer größeren, multizentrischen Studie

subklinische Einschränkungen der RV Funktion mittels 2D STE-basierter Analyse des longitudinalen RV Strain bei PatientInnen mit asymptomatischen kardiovaskulären Erkrankungen, Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF und HFpEF sensitiver als durch den Einsatz von RV Standardparameter, wie TAPSE und RV-s', nachweisen (102).

Die anatomische Struktur der RV Myokardfasern, bestehend aus oberflächlichen, zirkumferentiell angeordneten und subendokardialen, longitudinal ausgerichteten Myokardfasern (103, 104), bedingt überwiegend in longitudinale Direktion ausgerichtete Kontraktionsabläufe (104). Die Strainanalyse des RV scheint, wie bereits zuvor für die globale Strainanalyse des LV beschrieben, dabei eine besonders sensitive Methode zur Detektion myokardialer Funktionseinschränkungen im frühen Krankheitsverlauf zu sein: Unsere Ergebnisse zeigten einen reduzierten longitudinalen RV Strain bereits in einem frühen, subklinischen Stadium der DD, gekennzeichnet durch normale interne RV und RA Diameter sowie durch (echokardiographisch geschätzte) pulmonal-arterielle und LV Füllungsdrücke im Normbereich (89). Weitere Studien, die eine Strainreduktion auf Ebene des RV bereits bei Vorliegen verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren aufzeigen (61-63), sowie unsere Ergebnisse, die eine signifikante Reduktion des RA Strain bei übergewichtigen/adipösen Probandinnen nachweisen (88), stützen dabei die Hypothese, dass frühe myokardiale Remodelingprozesse, induziert durch das Vorliegen eines metabolischen/inflammatorischen Milieus, als Korrelat für (subklinische) Funktionseinschränkungen des rechten Herzens angesehen werden könnten. MRT-morphologisch lassen sich fortgeschrittene Remodelingprozesse auf Ebene des RV bei Vorliegen einer HFpEF in Form einer diffusen myokardialen (irreversiblen) Fibrosierung nachweisen (69); diese sind bei PatientInnen mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter und erhaltener LVEF von signifikanter prognostischer Relevanz (66, 67, 105). Der Nachweis subklinischer myokardialer Funktionseinschränkungen auf Ebene des RV und RA mittels 2D STE könnte zukünftig eine frühe Diagnosestellung in potentiell noch reversiblen Krankheitsstadien ermöglichen. Die 2D STE-basierte Strainanalyse des RV ist dabei einfach und schnell durchführbar, machbar, weitestgehend winkelunabhängig und reproduzierbar (3). Offizielle Empfehlungen zur Standardisierung des myokardialen Strain auf Ebene des rechten Herzens (RA und RV) wurden Ende 2018 veröffentlicht (5); diese ermöglichen eine weiterführende methodische Evaluation dieser neueren Parameter in großen prospektiven Studien unter standardisierten Bedingungen als Voraussetzung für eine Einführung dieser neuen Methodik in die tägliche echokardiographische Routine.

3.3. Die 2D STE zur Analyse spezifischer pathologischer Strainveränderungen bei kardialer Amyloidose

Eine LVH gehört zu den häufigsten pathologischen echokardiographischen Befunden. Der transthorakalen Echokardiographie kommt dabei in der differentialdiagnostischen Aufarbeitung als primäre bildgebende Modalität eine zentrale Rolle zu. Dabei war die Prävalenz einer kardialen Amyloidose als zugrunde liegende Pathologie bei unklarer LV Wandverdickung wahrscheinlich lange Zeit auch aufgrund der bestehenden Limitationen echokardiographischer Standardparameter substantiell unterschätzt (77, 78). Eine frühe Diagnosestellung ist jedoch im Zuge der deutlich schlechteren inhärenten Prognose zentral, um therapeutische Interventionen in einem frühen Krankheitsstadium zu ermöglichen. Gerade bei Vorliegen einer AL Amyloidose gilt aufgrund der raschen Progredienz eine rechtzeitige Sicherung der Diagnose als entscheidender Faktor für die Einleitung einer prognoseverbessernden spezifischen Therapie (80). Bei hereditärer und seniler (*wild type*) ATTR Amyloidose ermöglicht zudem die Identifizierung neuer Therapieoptionen seit kurzem einen spezifischen therapeutischen Ansatz bei kardialer Beteiligung dieser aggressiven Systemerkrankung (81-83). Die transthorakale Echokardiographie stellt in der Diagnostik meist die primär eingesetzte bildgebende Modalität dar. Echokardiographische Standardparameter bei kardialer Amyloidose, die neben einer LV Wandverdickung auch einen granulären Aspekt des Myokards, eine Verdickung der atrioventrikulären Klappen, des interatrialen Septums und der RV Wand sowie einen kleinen Perikarderguss umfassen, sind jedoch für sich genommen von niedriger diagnostischer Genauigkeit und/oder Reproduzierbarkeit (84, 85); auch im Zuge dieser diagnostischen Limitationen galt eine kardiale Beteiligung bei systemischer Amyloidose jedweder Ursache lange Zeit fälschlicherweise als eine Rarität. Spezifischere und sensitivere bildgebende Modalitäten für die Erkennung einer kardialen Amyloidinfiltration, wie die Knochenszintigraphie (ATTR) oder die kardiale MRT-Untersuchung (AL, ATTR) (106), sind limitiert durch eine eingeschränkte Verfügbarkeit und hohe Kosten. In Deutschland beruht die Diagnosestellung in den meisten Fällen weiterhin auf der histopathologischen Aufarbeitung (myokard)biopsisch gewonnenen Gewebes als aktueller „Goldstandard“ (84).

2012 wurde das Phänomen des „apical sparing“, gekennzeichnet durch einen erhaltenen systolischen longitudinalen Strain der apikalen LV Segmente bei reduziertem Strain der basalen und mittventrikulären LV Areale, als vielversprechender neuer echokardiographischer Parameter identifiziert (24); die Analyse dieses spezifischeren LV Strainmusters hat sich seitdem in der klinischen Routine zunehmend etabliert. Neuere Untersuchungen konnten jedoch Erfahrungen aus der klinischen Routine bestätigen, die eine eingeschränkte diagnostische Wertigkeit des „apical sparing“ gerade in frühen Krankheitsstadien nahelegten (85). Wir konnten in unserer Arbeit diese neueren Ergebnisse bestätigen und in Ergänzung zeigen, dass sowohl

PatientInnen insbesondere in einem frühen Stadium der kardialen Amyloidose einen erhaltenen systolischen longitudinalen Strain über den LV Apex hinausgehend, bis in mittventrikuläre und teilweise auch basale LV Abschnitte, aufweisen können, als auch PatientInnen mit einer hypertrophen Kardiomyopathie das Phänomen des „apical sparing“ aufweisen können (84).

Bisher gab es keine Daten, die die diagnostische Wertigkeit der myokardialen Strainanalyse auf Vorhofebene vergleichend zu der des „apical sparing“ und zu traditionellen echokardiographischen Amyloidoseparametern untersuchten. Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen, dass 1. der phasische LA Strain bei Vorliegen einer kardialen Amyloidinfiltration im Vergleich zu PatientInnen mit einer LVH anderer Ursache signifikant reduziert ist; 2. diese Unterschiede in einer ROC-Analyse eine hohe diagnostische Wertigkeit in der Detektion einer kardialen Amyloidose aufweisen und dass diese diagnostische Genauigkeit der des LV „apical sparing“ signifikant überlegen ist; 3. traditionelle echokardiographische Parameter in der Diagnostik der kardialen Amyloidose eine niedrige Sensitivität und Spezifität aufweisen; 4. phasische LA Strain-Veränderungen sowohl mit systolischen und diastolischen Funktionseigenschaften des LV assoziiert sind, als auch durch eine eingeschränkte intrinsische LA Funktion durch mutmaßlich ubiquitäre atriale Amyloidinfiltrationen erklärbar sein könnten (84).

Strainreduktionen auf Vorhofebene wurden bereits im Vergleich zu einer kleineren Kontrollgruppe gesunder ProbandInnen beschrieben (86), ein direkter Vergleich der LA Strainanalyse zu anderen echokardiographischen Parametern stand hingegen bislang aus. Obwohl unsere Daten retrospektiv erhoben wurden und daher keine Rückschlüsse über einen möglichen zeitlichen Verlauf zulassen, könnten Amyloidinfiltrationen in das vergleichsweise dünnere Vorhofmyokard bereits zu einem Zeitpunkt zu wesentlichen Funktionseinschränkungen des LA geführt haben, zu dem Amyloidinfiltrationen in das mehrschichtige LV Myokard noch nicht zur kompletten Ausprägung des „apical sparing“ Phänomens geführt haben (84). Sowohl diese Hypothese als auch die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen von LA Strainreduktionen bei kardialer Amyloidose müssen jedoch in weiteren prospektiven Studien untersucht werden (84).

In Übereinstimmung mit einer Vorarbeit von Nochioka et al. (86) zeigten sich in unserer Arbeit als mögliche Ursache eines reduzierten LA Strain sowohl pathologische Veränderungen der diastolischen und systolischen LV Performance, wie eine Erhöhung von LV Füllungsdrücken (E/e'), eine Reduktion des LV GLPS, der LVEF und der frühdiastolischen myokardialen Relaxationsgeschwindigkeit (e'); als auch strukturelle Veränderungen des LA selbst, wie eine interatriale Septumhypertrophie und ubiquitäre LA Strainreduktionen während aller drei Phasen des LA Zyklus (84). Dieser Ergebnisse legen nahe, dass ubiquitäre Amyloidinfiltrationen in das LA Myokard möglicherweise als Korrelat für den deutlich eingeschränkten LA Strain angesehen werden könnten; die genauen pathophysiologischen Mechanismen der LA Dysfunktion

bei kardialer Amyloidose sind aktuell jedoch noch unklar und müssen in größeren prospektiven Studien untersucht werden (84). Analog zum besser untersuchten LV „apical sparing“ Phänomen könnten neben Infiltrationen von fehlgefalteten Amyloidfibrillen auch verstärkte myokardiale Apoptosevorgänge oder andere myokardiale Remodelingprozesse (107) auf Ebene des LA eine Rolle spielen.

Zusammenfassend ist zum aktuellen Zeitpunkt kein echokardiographischer Parameter allein für sich genommen dazu in der Lage, eine kardiale Amyloidose sensitiv und spezifisch zu diagnostizieren; unsere Ergebnisse zeigen vielmehr, dass eine Zusammenschau aller Parameter einer umfassenden echokardiographischen Untersuchung erforderlich ist. Strain-basierte Parameter auf LA und LV Ebene, wie das „apical sparing“-Phänomen und die 2D STE-basierte LA Deformationsanalyse, scheinen dabei eine zentrale Rolle für die Verbesserung der Sensitivität und Spezifität der echokardiographischen Bildgebung zu spielen. Neben der Erfassung von traditionellen echokardiographischen Parametern erscheint insbesondere die zusätzliche Analyse phasischer LA Strainveränderungen sinnvoll, um die diagnostische Genauigkeit der aktuellen echokardiographischen Untersuchungspraxis bei unklarer LVH zu verbessern und so eine rechtzeitige Diagnose und spezifische Therapieansätze zu ermöglichen.

4. Zusammenfassung

Traditionelle echokardiographische Parameter zur Bestimmung der myokardialen LV und RV Funktion sind insbesondere bei Pathologien mit normwertiger LVEF, TAPSE und RV-s' von limitierter diagnostischer Wertigkeit. Aufgrund der bestehenden Datenlage beschränken sich die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur kardiovaskulären Bildgebung lediglich auf die Bestimmung der atrialen Diameter und Volumina für die echokardiographische Untersuchung der Vorhöfe, ohne der eigentlichen atrialen Myokardfunktion Rechnung zu tragen. Frühe myokardiale Funktionseinschränkungen auf globaler oder regionaler Ebene, die in verschiedenen rechts- und linkskardialen Pathologien sowohl von diagnostischer als auch von prognostischer Relevanz sind, können so durch den Einsatz von standardmäßigen Untersuchungsparametern oftmals nicht erkannt und dementsprechend nachverfolgt oder therapiert werden. Der Einsatz der 2D STE-basierten Strainanalyse als sensitive und reproduzierbare Untersuchungsmethode auf Vorhof- und Ventrikel Ebene ermöglicht eine Diagnose solcher frühen myokardialen regionalen und globalen Funktionseinschränkungen. Wir konnten in unseren Arbeiten zeigen, dass der zusätzliche Einsatz der 2D STE-basierten Deformationsanalyse zu einer Verbesserung der echokardiographischen diagnostischen Genauigkeit in PatientInnen mit einer DD führt; so konnten Veränderungen des LA Strain mit hoher Sensitivität und Spezifität eine DD diagnostizieren, während der LAVI als etablierter echokardiographischer Standardparameter eine nur geringe diagnostische Wertigkeit aufwies. Neben Veränderungen auf Ebene des linken Herzens ließen sich in zwei anderen Arbeiten auch signifikante Veränderungen der RA und RV Mechanik bei Probandinnen mit einer DD und bei Übergewicht/Adipositas detektieren, während sich Standardparameter der Rechtsherzfunktion und -diameter noch im Normbereich zeigten. Unsere Ergebnisse unterstreichen den Wert der Strainanalyse als besonders sensitive bildgebende Modalität, die die diagnostische Genauigkeit der echokardiographischen Praxis signifikant verbessern kann. Voraussetzungen für die Einführung dieser Methode als robustes Forschungsinstrument oder in die klinische Routine sind belastbare methodische Untersuchungen und die Bestimmung von Referenzwerten. Wir konnten diesbezüglich die bisher deutlich vernachlässigte Methodik der RA Strainanalyse weitergehend untersuchen, die Machbarkeit und Reproduzierbarkeit dieser neuen echokardiographischen Methode bestätigen sowie normative Referenzwerte und mögliche klinische Anwendungsgebiete definieren. Die Strainanalyse erwies sich zudem in zwei spezifischen Krankheitsbildern als sinnvolle additive bildgebende Methode: zum einen konnten in einem Patientenkollektiv mit überwiegend postkapillärer PH signifikante Korrelationen mit invasiv ermittelten pulmonalen Drücken gezeigt werden, was sich insbesondere für Verlaufsuntersuchungen dieser PatientInnen vorteilhaft erweisen könnte; zum anderen konnten wir in einer anderen Arbeit zeigen, dass die Analyse des LA Strain mit hoher Trennschärfe PatientInnen mit einer

bioptisch gesicherten kardialen Amyloidose von denen mit einer LVH anderer Genese unterscheiden kann. Die LA Strainanalyse war dabei sowohl den gängigen traditionellen echokardiographischen Parametern als auch dem spezifischeren regionalen LV Strainmuster des „apical sparing“ signifikant überlegen.

Die 2D STE-basierte myokardiale Strainanalyse stellt zusammenfassend eine reproduzierbare und besonders sensitive bildgebende Methode dar, die myokardiale Funktionseinschränkungen in frühen Krankheitsstadien abbilden und gerade dann zuverlässig diagnostizieren kann, wenn gängige echokardiographische Standardparameter (noch) im Normbereich liegen. Die zusätzliche Anwendung der 2D STE-basierten Strainanalyse als Teil einer umfassenden echokardiographischen Untersuchung geht mit einer signifikanten Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit einher und erfüllt damit eine zentrale Anforderung an die moderne echokardiographische Bildgebung, die der steigenden Prävalenz von Kardiomyopathien mit erhaltener LVEF sowie von LV und RV Pathologien, in denen echokardiographische Standardparameter eine nur unzureichende Trennschärfe bieten, Rechnung tragen muss.

5. Literatur

1. Voigt JU, Cvijic M. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):1849-63.
2. Edvardsen T, Klæboe LG. Imaging and heart failure: myocardial strain. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(5):490-4.
3. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
4. Longobardo L, Suma V, Jain R, Carerj S, Zito C, Zwicke DL, et al. Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Strain in the Assessment of Right Ventricular Systolic Function and Comparison with Conventional Parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(10):937-46 e6.
5. Badano LP, Koliass TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591-600.
6. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-11.
7. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*. 1988;169(1):59-63.
8. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(3):154-70.
9. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac

mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(3):167-205.

10. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(8):1043-56.

11. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):789-93.

12. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-dimensional strain--a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1247-53.

13. Marwick TH, Shah SJ, Thomas JD. Myocardial Strain in the Assessment of Patients With Heart Failure: A Review. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3):287-94.

14. Maier SE, Fischer SE, McKinnon GC, Hess OM, Krayenbuehl HP, Boesiger P. Evaluation of left ventricular segmental wall motion in hypertrophic cardiomyopathy with myocardial tagging. *Circulation.* 1992;86(6):1919-28.

15. Yeon SB, Reichek N, Tallant BA, Lima JA, Calhoun LP, Clark NR, et al. Validation of in vivo myocardial strain measurement by magnetic resonance tagging with sonomicrometry. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):555-61.

16. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(4):351-69; quiz 453-5.

17. Vieira MJ, Teixeira R, Goncalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(5):463-78.

18. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Pierard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart.* 2011;97(23):1982-9.

19. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(3):231-9.

20. Latif SR, Nguyen VQ, Peters DC, Soufer A, Henry ML, Grunseich K, et al. Left atrial fibrosis correlates with extent of left ventricular myocardial delayed enhancement and left ventricular strain in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(7):1309-18.
21. Kramer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2013;34(21):1587-96.
22. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, Saberniak J, Leren IS, Hopp E, et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):613-21.
23. Slimani A, Melchior J, de Meester C, Pierard S, Roy C, Amzulescu M, et al. Relative Contribution of Afterload and Interstitial Fibrosis to Myocardial Function in Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(2 Pt 2):589-600.
24. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-8.
25. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, Nohria A, Rokicki A, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(5):467-78.
26. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(3):307-13.
27. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063-93.
28. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):356-64.

29. Huang W, Chai SC, Lee SGS, MacDonald MR, Leong KTG. Prognostic Factors After Index Hospitalization for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2017;119(12):2017-20.
30. 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.
31. Iacoviello M, Puzzovivo A, Guida P, Forleo C, Monitillo F, Catanzaro R, et al. Independent role of left ventricular global longitudinal strain in predicting prognosis of chronic heart failure patients. *Echocardiography.* 2013;30(7):803-11.
32. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 2014;100(21):1673-80.
33. Biering-Sorensen T, Biering-Sorensen SR, Olsen FJ, Sengelov M, Jorgensen PG, Mogelvang R, et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(3).
34. Russo C, Jin Z, Elkind MS, Rundek T, Homma S, Sacco RL, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(12):1301-9.
35. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):630-8.
36. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
37. Santos AB, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, et al. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9(4):e002763.

38. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3).
39. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):355-83.
40. Sato T, Tsujino I, Ohira H, Oyama-Manabe N, Ito YM, Yamada A, et al. Right atrial volume and reservoir function are novel independent predictors of clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(3):414-23.
41. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.
42. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, Jr., et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*. 2011;306(8):856-63.
43. Dhingra A, Garg A, Kaur S, Chopra S, Batra JS, Pandey A, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):354-65.
44. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-60.
45. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):165-93.
46. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1405-15.
47. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1206-7.

48. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92(4):835-41.
49. Santos AB, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B, et al. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(10):1096-103.
50. Morris DA, Gailani M, Vaz Perez A, Blaschke F, Dietz R, Haverkamp W, et al. Left atrial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(6):651-62.
51. Khan UA, de Simone G, Hill J, Tighe DA, Aurigemma GP. Depressed atrial function in diastolic dysfunction: a speckle tracking imaging study. *Echocardiography*. 2013;30(3):309-16.
52. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Kohncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):364-72.
53. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C, et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:14.
54. Wakami K, Ohte N, Asada K, Fukuta H, Goto T, Mukai S, et al. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(7):847-51.
55. Kurt M, Tanboga IH, Aksakal E, Kaya A, Isik T, Ekinci M, et al. Relation of left ventricular end-diastolic pressure and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with left atrial deformation parameters. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(6):524-30.
56. Tadic M. The right atrium, a forgotten cardiac chamber: An updated review of multimodality imaging. *J Clin Ultrasound*. 2015;43(6):335-45.
57. Chow V, Ng AC, Chung T, Thomas L, Kritharides L. Right atrial to left atrial area ratio on early echocardiography predicts long-term survival after acute pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013;11:17.
58. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1214-9.

59. Kosmala W, Sanders P, Marwick TH. Subclinical Myocardial Impairment in Metabolic Diseases. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6):692-703.
60. Vitarelli A, Martino F, Capotosto L, Martino E, Colantoni C, Ashurov R, et al. Early myocardial deformation changes in hypercholesterolemic and obese children and adolescents: a 2D and 3D speckle tracking echocardiography study. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(12):e71.
61. Tadic M, Celic V, Cuspidi C, Ilic S, Pencic B, Radojkovic J, et al. Right heart mechanics in untreated normotensive patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: a two- and three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(3):317-27.
62. Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, Sljivic A, Ivanovic B, Neskovic A, et al. High-normal blood pressure impacts the right heart mechanics: a three-dimensional echocardiography and two-dimensional speckle tracking imaging study. *Blood Press Monit*. 2014;19(3):145-52.
63. Kowsari AA, Hosseinsabet A. Evaluation of the Right Ventricular Function in Prediabetes: A 2-D Speckle Tracking Echocardiographic Study. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(6):1321-9.
64. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, Forastiere F, Latini R, Cesaroni G, et al. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(7):718-29.
65. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, et al. 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.
66. Hamada-Harimura Y, Seo Y, Ishizu T, Nishi I, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, et al. Incremental Prognostic Value of Right Ventricular Strain in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):e007249.
67. Seo J, Jung IH, Park JH, Kim GS, Lee HY, Byun YS, et al. The prognostic value of 2D strain in assessment of the right ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(9):1043-50.
68. Binder C, Duca F, Stelzer PD, Nitsche C, Rettl R, Aschauer S, et al. Mechanisms of heart failure in transthyretin vs. light chain amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):512-24.

69. Patel RB, Li E, Benefield BC, Swat SA, Polsinelli VB, Carr JC, et al. Diffuse right ventricular fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension. *ESC Heart Fail.* 2020.
70. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, Klersy C, Clemenza F, Carluccio E, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(7):873-9.
71. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119.
72. Haeck ML, Scherptong RW, Marsan NA, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):628-36.
73. Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, Ryo K, Emoto N, Kawai H, et al. Efficacy of right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. *Circ J.* 2013;77(3):756-63.
74. Querejeta Roca G, Campbell P, Claggett B, Solomon SD, Shah AM. Right Atrial Function in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(11):e003521; discussion e.
75. Alenezi F, Mandawat A, Il'Giovine ZJ, Shaw LK, Siddiqui I, Tapson VF, et al. Clinical Utility and Prognostic Value of Right Atrial Function in Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(11):e006984.
76. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation.* 2009;120(13):1203-12.
77. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585-94.

78. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38(38):2879-87.
79. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv*. 2018;2(10):1046-53.
80. Witteles RM LM. AL Amyloidosis for the Cardiologist and Oncologist: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC CardioOncology*. 2019;1(1).
81. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.
82. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22-31.
83. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16.
84. Brand A, Frumkin D, Hubscher A, Dreger H, Stangl K, Baldenhofer G, et al. Phasic left atrial strain analysis to discriminate cardiac amyloidosis in patients with unclear thick heart pathology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020.
85. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e005588.
86. Nochioka K, Quarta CC, Claggett B, Roca GQ, Rapezzi C, Falk RH, et al. Left atrial structure and function in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(10):1128-37.
87. Brecht A, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rucke M, Hattasch R, Wagelohner T, et al. Left Atrial Function in Preclinical Diastolic Dysfunction: Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography-Derived Results from the BEFRI Trial. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(8):750-8.

88. Brand A, Bathe M, Hubscher A, Baldenhofer G, Hattasch R, Seeland U, et al. Normative reference data, determinants, and clinical implications of right atrial reservoir function in women assessed by 2D speckle-tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2018;35(10):1542-9.
89. Brand A, Bathe M, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rucke M, Regitz-Zagrosek V, et al. Right heart function in impaired left ventricular diastolic function: 2D speckle tracking echocardiography-based and Doppler tissue imaging-based analysis of right atrial and ventricular function. *Echocardiography*. 2018;35(1):47-55.
90. Theres L, Hubscher A, Stangl K, Dreger H, Knebel F, Brand A, et al. Associations of 2D speckle tracking echocardiography-based right heart deformation parameters and invasively assessed hemodynamic measurements in patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020;18(1):13.
91. Mandoli GE, Sisti N, Mondillo S, Cameli M. Left atrial strain in left ventricular diastolic dysfunction: have we finally found the missing piece of the puzzle? *Heart Fail Rev*. 2019.
92. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliash G, Cardim N, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(9):961-8.
93. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(15):1961-77.
94. Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, Lee KS, Tsang TS, Appleton CP. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(3):299-305.
95. Rasmussen-Torvik LJ, Colangelo LA, Lima JAC, Jacobs DR, Rodriguez CJ, Gidding SS, et al. Prevalence and Predictors of Diastolic Dysfunction According to Different Classification Criteria: The Coronary Artery Risk Development in Young in Adults Study. *Am J Epidemiol*. 2017;185(12):1221-7.
96. Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, Chen HH. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circ Heart Fail*. 2012;5(2):144-51.

97. Vest AR, Patel AR. The Heavy Heart: Metabolic Mechanisms and Myocardial Mechanics. *Circ Heart Fail*. 2017;10(5).
98. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9.
99. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(9):1034-41.
100. Guazzi M. Use of TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension: An easy shortcut in a congested road. *Int J Cardiol*. 2018;266:242-4.
101. Tello K, Gall H, Richter M, Ghofrani A, Schermuly R. Right ventricular function in pulmonary (arterial) hypertension. *Herz*. 2019;44(6):509-16.
102. Morris DA, Krisper M, Nakatani S, Kohncke C, Otsuji Y, Belyavskiy E, et al. Normal range and usefulness of right ventricular systolic strain to detect subtle right ventricular systolic abnormalities in patients with heart failure: a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(2):212-23.
103. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;92 Suppl 1:i2-13.
104. Rudski LG, Afilalo J. The blind men of Indostan and the elephant in the echo lab. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(7):714-7.
105. Tadic M, Pieske-Kraigher E, Cuspidi C, Morris DA, Burkhardt F, Baudisch A, et al. Right ventricular strain in heart failure: Clinical perspective. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(10):562-71.
106. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, Rigopoulos A, Bakogiannis C, Noutsias M, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):221.
107. Rapezzi C, Fontana M. Relative Left Ventricular Apical Sparing of Longitudinal Strain in Cardiac Amyloidosis: Is it Just Amyloid Infiltration? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1174-6.

6. Danksagung

Ohne die Unterstützung meiner Familie, zahlreicher Kolleginnen/Kollegen und Freunde wäre eine Fortführung und der erfolgreiche Abschluss sämtlicher wissenschaftlicher Projekte in den letzten Jahren nicht möglich gewesen. In chronologischer Reihenfolge möchte ich mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. med. Gert Baumann für seine Unterstützung in den ersten Jahren meiner klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung bedanken. Herrn Prof. Dr. med. Thomas Dschietzig und Cornelia Bartsch danke ich von Herzen für das Heranführen an die wissenschaftliche Tätigkeit und für viele gemeinsame Stunden im Forschungslabor Ziegelstraße.

Großer Dank gilt meinem Chef Herrn Prof. Dr. med. Karl Stangl für seine vorbehaltlose Unterstützung und das stets entgegengebrachte Vertrauen, die mir meine klinische und wissenschaftliche Entwicklung in den letzten Jahren erst ermöglicht haben. Ganz besonders möchte ich Frau Prof. Dr. med. Verena Stangl für ihre unablässige Unterstützung und herausragende Förderung sowie für die enge und erfolgreiche Zusammenarbeit an gemeinsamen Forschungsprojekten danken.

Herrn Prof. Dr. med. Fabian Knebel danke ich dafür, dass er meine Begeisterung für die klinisch-experimentelle Echokardiographie geweckt und mich bei der Arbeit an unseren gemeinsamen Projekten stets voll unterstützt hat.

Ganz besonders möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Henryk Dreger von Herzen danken, dass er mir in den letzten Jahren stets mit exzellentem Rat und Tat in jedweder Lebenslage zur Seite stand, für seine herausragende Unterstützung und professionelle Förderung, sei es auf klinischem oder wissenschaftlichem Gebiet.

Bei Christine Scholz und Annett Kröger möchte ich mich ganz herzlich für Ihre unermüdliche Geduld und Unterstützung bei zahlreichen Studienechokardiographien bedanken. Ebenso herzlich danke ich Sven Bischoff für seine professionelle Hilfe bei zahlreichen technischen Fragestellungen.

Nicht zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie bedanken, insbesondere bei meinem Mann Till für seine andauernde Geduld und Unterstützung in den letzten Jahren.

7. Eidesstattliche Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

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

Berlin, 24. Juni 2020

Dr. Anna Maria Brand