

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

**DISSERTATION**

**Myokardiale systolische und diastolische Dysfunktion  
des linken Ventrikels, rechten Ventrikels, und linken Atriums  
in Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion**

**zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

**von**

**Daniel Armando Morris  
aus Santa Fe, Argentinien**

**Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Haverkamp**

**2. Prof. Dr. med. M. Wiedmann**

**3. Priv.-Doz. Dr. med. C. Optiz**

**Datum der Promotion: 23.06.2013**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung – Abstract</b>	<b>Seite 4</b>
<b>Einleitung</b>	<b>Seite 5</b>
<b>Hypothese</b>	<b>Seite 6</b>
<b>Methoden</b>	<b>Seiten 6-7</b>
<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Seiten 6-7</b>
<b>Ergebnisse</b>	<b>Seiten 7-23</b>
<b>Analysen des rechten Ventrikels</b>	<b>Seiten 7-12</b>
<b>Analysen des linken Atriums</b>	<b>Seiten 13-17</b>
<b>Analysen des linken Ventrikels</b>	<b>Seiten 18-23</b>
<b>Diskussion</b>	<b>Seiten 24-25</b>
<b>Klinische Perspektiven</b>	<b>Seiten 25-26</b>
<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>Seite 26</b>
<b>Referenzen</b>	<b>Seiten 27-35</b>
<b>Detaillierte Beschreibung der Analysen des rechten Ventrikels</b>	<b>Seite 36</b>
<b>Detaillierte Beschreibung der Analysen des linken Atriums</b>	<b>Seite 37</b>
<b>Detaillierte Beschreibung der Analysen des linken Ventrikels</b>	<b>Seite 38</b>
<b>Anteilsklärung</b>	<b>Seiten 39-41</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>Seiten 42-46</b>
<b>Ausgewählte Publikationen</b>	<b>Seite 47</b>
<b>Komplette Publikationsliste</b>	<b>Seiten 48-50</b>
<b>Danksagung</b>	<b>Seite 51</b>
<b>Selbständigkeitserklärung</b>	<b>Seite 52</b>

### **Zusammenfassung - Abstract**

**Zielstellung:** Das Ziel meiner Studie war es, die Hypothese zu überprüfen, dass Patienten mit Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFNEF) zu einem hohen Prozentsatz eine myokardiale systolische und diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels (LV), des rechten Ventrikels (RV), und des linken Atriums (LA) aufweisen, welche in den symptomatischen Status dieser Patienten verwickelt sein könnte.

**Methoden:** Um meine Hypothese zu validieren, habe ich bei 201 Patienten mit HFNEF und bei 364 asymptomatischen Kontrollpatienten ähnlichen Alters, Geschlechts und LVEF, die in der Charité Campus Virchow im Zeitraum vom April 2009 bis zum April 2011 stationär behandelt wurden, eine Transthorakale Echokardiographie durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die LV, RV, und LA longitudinale diastolische und systolische Funktion war bei Patienten mit HFNEF signifikant eingeschränkter als bei asymptomatischen Patienten (alle  $p < 0.0001$ ). In diesem Zusammenhang war die Prävalenz von LV, RV, und LA longitudinaler systolischer und diastolischer Dysfunktion bei Patienten mit HFNEF sehr hoch (d.h., 80% und 60%; 75% und 48%; 65.5% und 28.5%; bzw.). Darüber hinaus wiesen Patienten mit longitudinaler systolischer und diastolischer Dysfunktion des RV, LV, und LA einen schlechteren Symptomatikstatus als Patienten mit normaler RV, LV, und LA Funktion auf.

**Schlussfolgerungen:** Dementsprechend habe ich darauf hingewiesen, dass HFNEF nicht nur eine Störung mit isolierter LV diastolischer Dysfunktion, sondern eine Krankheit mit komplexen systolischen Abnormitäten des LV, RV und LA ist. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse kann die Wiederherstellung einer systolischen und diastolischen longitudinalen Dysfunktion des LV, RV, und LA bei HFNEF die Symptome dieser Patienten verbessern. So sieht meine Forschung neue pathophysiologische Erkenntnisse und damit potenzielle therapeutische Wege für diese komplexe Krankheit, für die bisher keine wirksamen Therapien existieren, vor.

**Myokardiale systolische und diastolische Dysfunktion  
des linken Ventrikels, rechten Ventrikels, und linken Atriums  
in Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion**

**Einleitung**

Herzinsuffizienz mit normaler Linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFNEF) ist eine sehr häufige Erkrankung,<sup>1-3</sup> die bis zu 6% der Gesamtbevölkerung über 65 Jahre betrifft.<sup>1-3</sup> Bislang hat sich keine Behandlung als wirksam erwiesen, das Überleben und die Symptome dieser Patienten zu verbessern.<sup>4-10</sup> Aus diesen Gründen sollten neue pathophysiologische Paradigmen entstehen, um neue therapeutische Ziele für diese schwere Krankheit, welche eine Letalität von bis zu 50% nach 5 Jahren haben kann, zu entdecken.<sup>1-10</sup> Indem ich in meiner Studie die myokardiale systolische und diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels (LV), des rechten Ventrikels (RV), und des linken Atriums (LA) überprüfe, könnte ich neue klinische und therapeutische Perspektiven für diese Krankheit, für die bislang keine wirksame Behandlung existiert, finden.

Für Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (d.h. mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion [LVEF]  $\leq$  50%) haben mehrere Studien gezeigt, dass diese Patienten eine myokardiale systolische und diastolische Dysfunktion des LV, des RV, und des LA sowie prognostische und symptomatische Werte aufweisen.<sup>11-20</sup> Mehrere Studien haben zudem gezeigt, dass Patienten, die unter Diabetes, Bluthochdruck, Übergewicht und koronaren Arteriellen Krankheiten leiden, ebenfalls eine myokardiale systolische und diastolische Dysfunktion des LV, des RV, und des LA aufweisen.<sup>21-38</sup> Aus diesen Gründen und auf Grund des häufigen Vorkommens von Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck und Koronaren Arteriellen Krankheiten bei Patienten mit HFNEF glaube ich, dass, wie es auch bei der systolischen Herzinsuffizienz der Fall ist, diese globale myokardiale Dysfunktion auch bei Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion auftreten kann.

## **Hypothese**

Das Ziel meine Studie ist es, die Hypothese zu überprüfen, dass Patienten mit Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFNEF) zu einem hohen Prozentsatz eine myokardiale systolische und diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels, des rechten Ventrikels, und des linken Atriums aufweisen, welche in den symptomatischen Status dieser Patienten verwickelt sein könnte.

## **Methoden**

Um meine Hypothese zu validieren, habe ich eine Transthorakale Echokardiographie bei Patienten mit HFNEF, die in der Charité Campus Virchow im Zeitraum vom April 2009 bis zum April 2011 stationär behandelt wurden, durchgeführt. Ich habe die echokardiographischen Bilder im DICOM-Format auf einem Computer der Charité Echokardiographieabteilung gespeichert, um später mit einer speziellen Software (d.h. EchoPac version 6.1 und 110.1 General Electric) diese echokardiographischen Bilder zu analysieren (d.h., off-line Analysen durch Speckle-Tracking Echokardiographie).<sup>39-59</sup> In diesem Zusammenhang habe ich durch Speckle-Tracking Echokardiographie die Myokardiale systolische und diastolische Funktion des linken Ventrikels, des rechten Ventrikels, und des linken Atriums von Patienten mit HFNEF analysiert.<sup>39-59</sup> Anschließend habe ich die Ergebnisse der Echokardiographie mit den Symptomen (d.h. NYHA-Funktionsklasse - Symptomatikstatus) der Patienten korreliert. Alle klinischen und echokardiografischen Analysen wurden von mir selbst durchgeführt.

**Einschlusskriterien:** In die Studie aufgenommen wurden Patienten ab 18 Jahren mit Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (d.h. Symptome von

Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion [LVEF] >50%)<sup>60,61</sup> sowie eine Kontrollgruppe bestehend aus asymptomatischen Patienten ab 18 Jahren ähnlichen Alters, Geschlechts, und LVEF sowie mit diastolischer Dysfunktion des LV (LVDD).<sup>61</sup> Die Patienten wurden nach den folgenden Kriterien: a) Klappenerkrankung; b) schwere Niereninsuffizienz; c) schwere Lungenerkrankung; d) schwere Lebererkrankung; und e) Pacemaker; von der Studie ausgeschlossen.

## Ergebnisse

### Analysen des Rechten Ventrikels (RV)

**Table 1** Clinical characteristics and left ventricular measurements

	HFNEF (n = 201)	Asymptomatic LVDD (n = 364)	P value
<b>Clinical characteristics</b>			
Age, y	71.2 ± 10.1	70 ± 9.1	.0940
Women, n (%)	87 (43.2)	143 (39.2)	.3524
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	29.3 ± 5.3	27.3 ± 4.1	.0002
Hemoglobin, g/dL	13.4 ± 1.6	13.5 ± 1.6	.2788
GFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	67.9 ± 23	76 ± 20.6	<.0001
Hypertension, n (%)	199 (99)	300 (82.4)	<.0001
Type 2 diabetes, n (%)	79 (39.3)	75 (20.6)	<.0001
Obesity, n (%)	78 (38.8)	48 (13.1)	<.0001
History of CAD, n (%)	110 (54.7)	120 (32.9)	<.0001
Atrial fibrillation, n (%)	56 (27.8)	52 (14.2)	<.0001
Systolic blood pressure, mm Hg	137.1 ± 22.3	132.9 ± 20.7	.0653
Diastolic blood pressure, mm Hg	79.4 ± 11.9	78.6 ± 12.1	.5508
<b>LV conventional measurements</b>			
LV ejection fraction, %	59.8 ± 7.2	60.2 ± 6.2	.0822
LVEDVI, mL/m <sup>2</sup>	42.9 ± 12.5	42.9 ± 11.5	.9663
LV mass index, g/m <sup>2</sup>	123.4 ± 30.9	105.1 ± 26	<.0001
Septal e' mitral annular peak velocity, cm/s	4.8 ± 2.3	6 ± 1.4	<.0001
Lateral e' mitral annular peak velocity, cm/s	6.3 ± 1.4	8 ± 1.5	<.0001
Mitral E/e'(average septal-lateral) ratio	17.4 ± 6	10.6 ± 3.8	<.0001
<b>LV measurements by speckle-tracking</b>			
LV global longitudinal systolic strain, %	-13.63 ± 3.02	-18.87 ± 2.76	<.0001
LV longitudinal systolic dysfunction (strain >-16%), n (%)	162 (80.5)	56 (15.3)	<.0001
LV global longitudinal diastolic SR <sub>e</sub> , s <sup>-1</sup>	0.84 ± 0.28	1.05 ± 0.31	<.0001
LV longitudinal diastolic dysfunction (SR <sub>e</sub> < 0.80 s <sup>-1</sup> ), n (%)	122 (60.6)	82 (22.5)	<.0001

Data are expressed as mean ± SD or counts and percentages (%).

LVEDVI, Left ventricular end-diastolic volume index; GFR, estimated glomerular filtration rate (Modification of Diet in Renal Disease formula).

Insgesamt 565 Patienten wurden in die Studie aufgenommen (davon 201 mit HFNEF und 364 mit asymptotischer LVDD). Die RV longitudinale diastolische (d.h. RV frühdiastolische Strain Rate [RV-SRe]) und systolische (RV longitudinale systolische Strain [RV-Strain]) Funktion war bei HFNEF Patienten signifikant eingeschränkter als bei asymptotischen Patienten mit LVDD (HFNEF: RV-Strain  $-14.41 \pm 3.80\%$  und RV-SRe  $0.86 \pm 0.33s^{-1}$ ; asymptotische-LVDD: RV-Strain  $-16.90 \pm 4.28\%$  und RV-SRe  $1.02 \pm 0.34s^{-1}$ , alle  $p < 0.0001$ ). Bei einer multiplen Regressionsanalyse war der LV globale systolische Strain der wichtigste Prädiktor für RV longitudinale systolische und diastolische Funktion, im Gegensatz zum pulmonalen arteriellen systolischen Druck, der leicht mit diesen Funktionen in Zusammenhang gebracht wurde. Ferner war bei HFNEF Patienten die longitudinale Funktion sowohl des LV als auch des RV signifikant in ähnlichen Anteilen beeinträchtigt. In diesem Zusammenhang betrug bei Patienten mit HFNEF die Prävalenz von RV longitudinaler systolischer und diastolischer Dysfunktion 75% und 48%, während die Raten der LV longitudinalen systolischen und diastolischen Dysfunktion 80% und 60% betragen. Darüber hinaus wiesen Patienten mit longitudinaler systolischer und diastolischer Dysfunktion des RV einen schlechteren Symptomatikstatus als Patienten mit normaler RV Funktion auf.

**Table 2** Right ventricular echocardiographic measurements

	HFNEF (n = 201)	Asymptomatic LVDD (n = 364)	P value
<b>RV systolic function</b>			
RV global longitudinal systolic strain, %	$-14.41 \pm 3.80$	$-16.90 \pm 4.28$	<.0001
TAPSE, mm	$16.5 \pm 3.5$	$18.7 \pm 4.0$	<.0001
RV fractional area change, %	$40.1 \pm 9.2$	$44.0 \pm 8.7$	<.0001
Lateral s' tricuspid annular peak velocity by TDI, cm/s <sup>†</sup>	$11.0 \pm 1.9$	$13.0 \pm 2.8$	.0005
<b>RV diastolic function</b>			
RV global longitudinal diastolic SRe, s <sup>-1</sup>	$0.86 \pm 0.33$	$1.02 \pm 0.34$	<.0001
Lateral e' tricuspid annular peak velocity by TDI, cm/s <sup>†</sup>	$9.3 \pm 2.8$	$13.2 \pm 4.2$	<.0001
<b>RV wall thickness</b>			
RV free wall,* mm	$5.5 \pm 0.9$	$4.9 \pm 0.9$	<.0001
<b>RV chamber dimensions</b>			
RV basal diameter, mm	$30.2 \pm 5$	$27.1 \pm 4$	<.0001
RV mid cavity diameter, mm	$24.5 \pm 6$	$23.2 \pm 5$	<.0001
RV longitudinal dimension, mm	$69.2 \pm 10$	$65.5 \pm 8$	<.0001

Data are expressed as mean  $\pm$  SD.

TDI, Tissue Doppler imaging.

\*RV free wall thickness was measured at end-diastole by two-dimensional echocardiography from the subcostal view.

†Measurements only in the subgroup of patients in whom it was possible to perform spectral TDI at an angle < 30 degrees (i.e., 152 patients with HFNEF and 278 patients with asymptomatic LVDD).



**Table 3** Hemodynamic characteristics of the pulmonary circulation

	HFNEF (n = 201)	Asymptomatic LVDD (n = 364)	P value
<b>RV pressure overload</b>			
PASP <sub>echo</sub> , mm Hg	40.9 ± 10.5	32.2 ± 6.8	<.0001
Peak TR velocity, m/s	2.78 ± 0.48	2.36 ± 0.38	<.0001
PASP <sub>echo</sub> > 41 mm Hg or peak TR velocity > 2.8 m/s	52.7%	12.0%	<.0001
PASP <sub>echo</sub> > 45 mm Hg or peak TR velocity > 3 m/s	24.9%	1.6%	<.0001
PASP <sub>echo</sub> > 50 mm Hg or peak TR velocity > 3.2 m/s	15.9%	0.0%	<.0001
PASP <sub>echo</sub> > 60 mm Hg or peak TR velocity > 3.5 m/s	2.9%	0.0%	.0009
<b>RV afterload*</b>			
Pulmonary vascular resistance (PVR), Wood units	1.45 ± 0.29	1.26 ± 0.24	<.0001
High PVR (>3 Wood units)	0.0%	0.0%	ns
Border-Line PVR (1.5 to 3 Wood units)	41.8%	12.3%	<.0001
Normal PVR (<1.5 Wood units)	58.2%	87.7%	<.0001

Data are expressed as mean ± SD and percentages (%).

PASP<sub>echo</sub>, Pulmonary arterial systolic pressure derived by the peak velocity of the TR jet by continuous-wave Doppler together with RAP (using the modified Bernoulli equation and with fixed values of RAP at 10 mm Hg); ns, Not significant (in this case the P value of the difference in the rate of high PVR between HFNEF and asymptomatic LVDD is 1).

\*Measurements of PVR performed only in the subgroup of patients in whom it was possible to perform TVI in the RVOT by pulsed-Doppler at an angle < 30 degrees with respect to RVOT (i.e., 141 patients with HFNEF and 253 patients with asymptomatic LVDD). PVR = [peak velocity of the TR (in meters)/TVI<sub>RVOT</sub> (in centimeters) × 10 + 0.16].

**Table 4** Right ventricular systolic and diastolic function according to NYHA functional class

	NYHA functional class				P analysis of variance
	Class I (n = 364)	Class II (n = 140)	Class III (n = 36)	Class IV (n = 25)	
<b>Parameters of RV systolic function</b>					
RV global longitudinal systolic strain, %	-16.90 ± 4.28	-14.58 ± 3.72*	-14.06 ± 4.02 <sup>†</sup>	-13.94 ± 4.03 <sup>‡</sup>	<.0001
TAPSE, mm	18.7 ± 4.0	16.8 ± 2.9*	16.6 ± 4.5 <sup>†</sup>	14.1 ± 3.8 <sup>‡</sup>	<.0001
RV fractional area change, %	44.0 ± 8.7	40.3 ± 8.3*	40.3 ± 9.2 <sup>†</sup>	34.0 ± 10.3 <sup>‡</sup>	<.0001
<b>Parameter of RV diastolic function</b>					
RV global longitudinal diastolic SRe, s <sup>-1</sup>	1.02 ± 0.34	0.83 ± 0.29*	0.95 ± 0.42	0.91 ± 0.39	<.0001

Data are expressed as mean ± SD. Patients in NYHA functional class I represent patients with asymptomatic LVDD, and subjects in NYHA functional class II to IV correspond to patients with HFNEF.

\*Values with P < .05 between NYHA functional class II and I.

<sup>†</sup>Values with P < .05 between NYHA functional class III and I.

<sup>‡</sup>Values with P < .05 between NYHA functional class IV and I.

**Table 5** Predictors of right ventricular global longitudinal systolic strain and diastolic SRe

Variables	RV longitudinal systolic strain		RV longitudinal diastolic SRe	
	R Value	P Value	R Value	P value
LV global longitudinal systolic strain, %	0.44	<.0001 <sup>†</sup>	0.29	<.0001*
LV global longitudinal diastolic SRe, s <sup>-1</sup>	0.24	<.0001 <sup>†</sup>	0.26	<.0001*
RV free wall thickness, mm	0.33	<.0001 <sup>†</sup>	0.28	<.0001*
LV septal thickness, mm	0.30	<.0001 <sup>†</sup>	0.25	<.0001*
PASP, <sup>†</sup> mm Hg	0.10	.0369	0.11	.0141
Pulmonary vascular resistance, <sup>§</sup> Wood units	0.18	.0006	0.04	.4180
LV filling pressures (E/e' septal-lateral mitral ratio)	0.15	.0035	0.14	.0047
TAPSE, mm	0.40	<.0001 <sup>†</sup>	0.28	<.0001*
RV fractional area change, %	0.30	<.0001 <sup>†</sup>	0.24	<.0001
RV basal diameter, mm	0.24	<.0001	0.21	<.0001
LV ejection fraction, %	0.20	<.0001	0.13	.0037
LV mass, g	0.20	<.0001	0.21	<.0001
Age, y	0.02	.6836	0.01	.8574
Pulse pressure, mm Hg	0.09	.0732	0.01	.9008
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	0.21	.0002	0.19	.0007

\*Independent predictors of RV global longitudinal early-diastolic SRe by multivariate analysis. The variables with significant correlations with RV global longitudinal systolic strain or early-diastolic SRe by univariate analysis were included in the multiple regression model.

<sup>†</sup>Independent predictors of RV global longitudinal systolic strain by multivariate analysis. The variables with significant correlations with RV global longitudinal systolic strain or early-diastolic SRe by univariate analysis were included in the multiple regression model.

<sup>‡</sup>The peak velocity of the TR jet by continuous-wave Doppler together with RAP (using the modified Bernoulli equation and with fixed values of RAP at 10 mm Hg) were used to derive PASP. Data correspond to analysis of all patients (364 with asymptomatic LVDD and 201 with HFNEF).

<sup>§</sup>Measurements of PVR performed only in the subgroup of patients in whom it was possible to perform TVI<sub>RVOT</sub> by pulsed-Doppler at an angle < 30 degrees with respect to RVOT (i.e., 141 patients with HFNEF and 253 patients with asymptomatic LVDD).

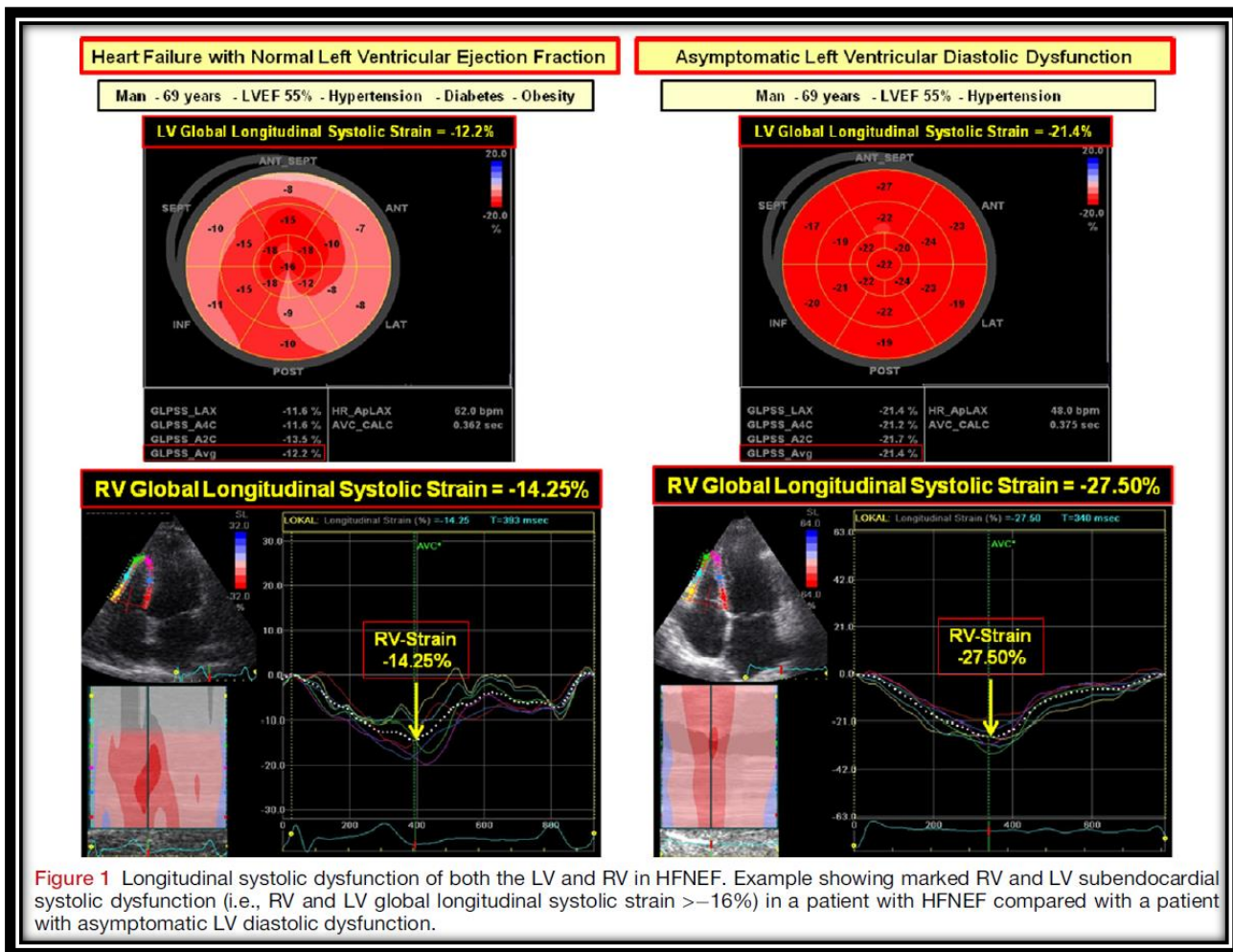


Figure 1 Longitudinal systolic dysfunction of both the LV and RV in HFNEF. Example showing marked RV and LV subendocardial systolic dysfunction (i.e., RV and LV global longitudinal systolic strain >-16%) in a patient with HFNEF compared with a patient with asymptomatic LV diastolic dysfunction.

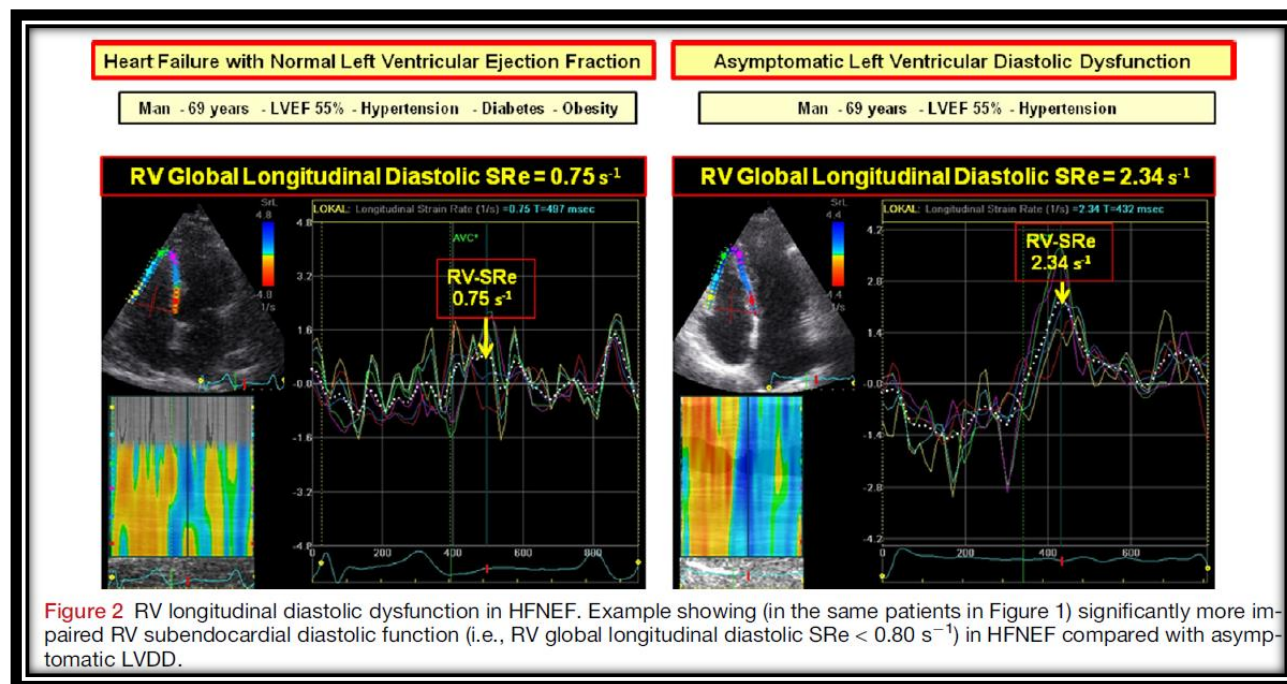
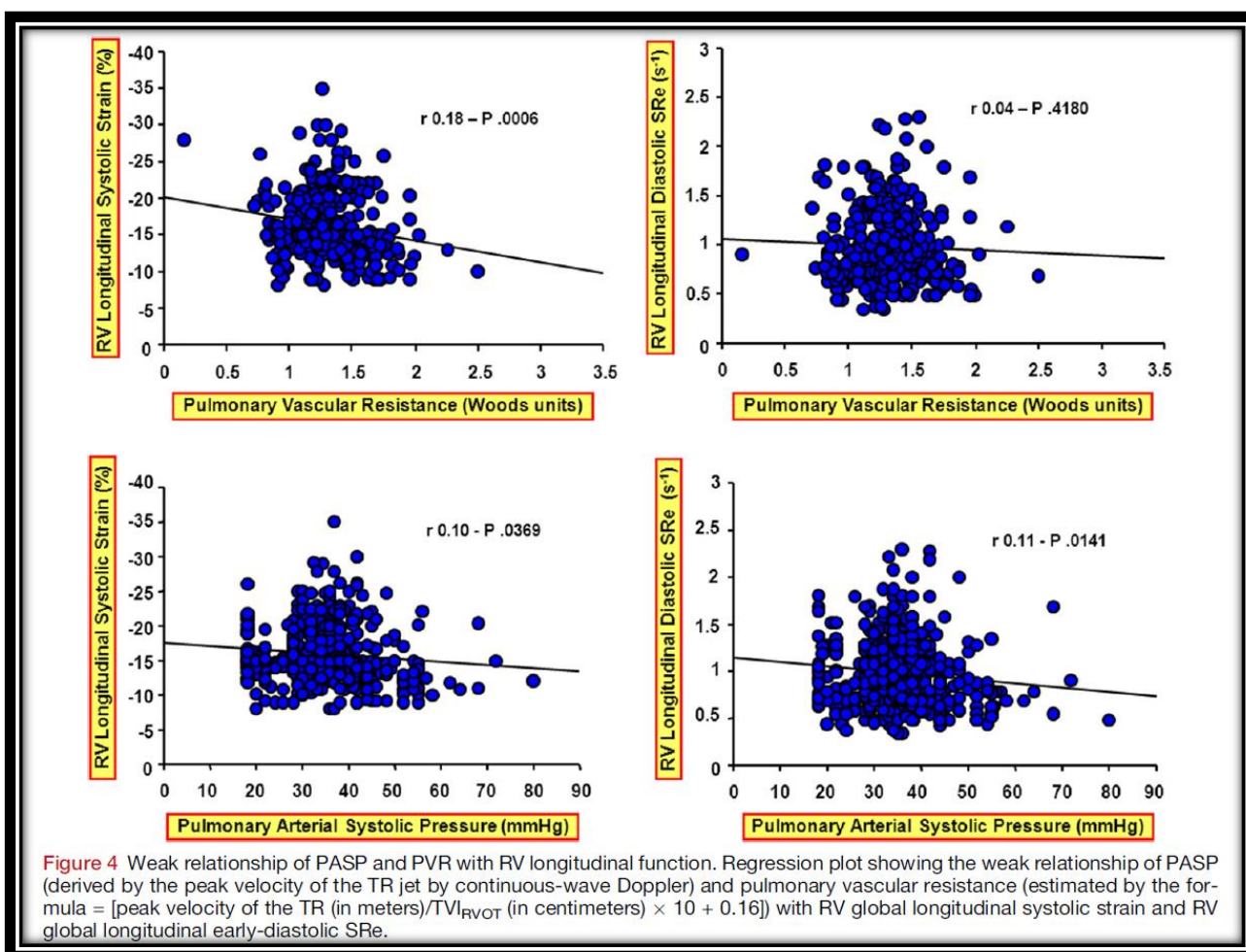
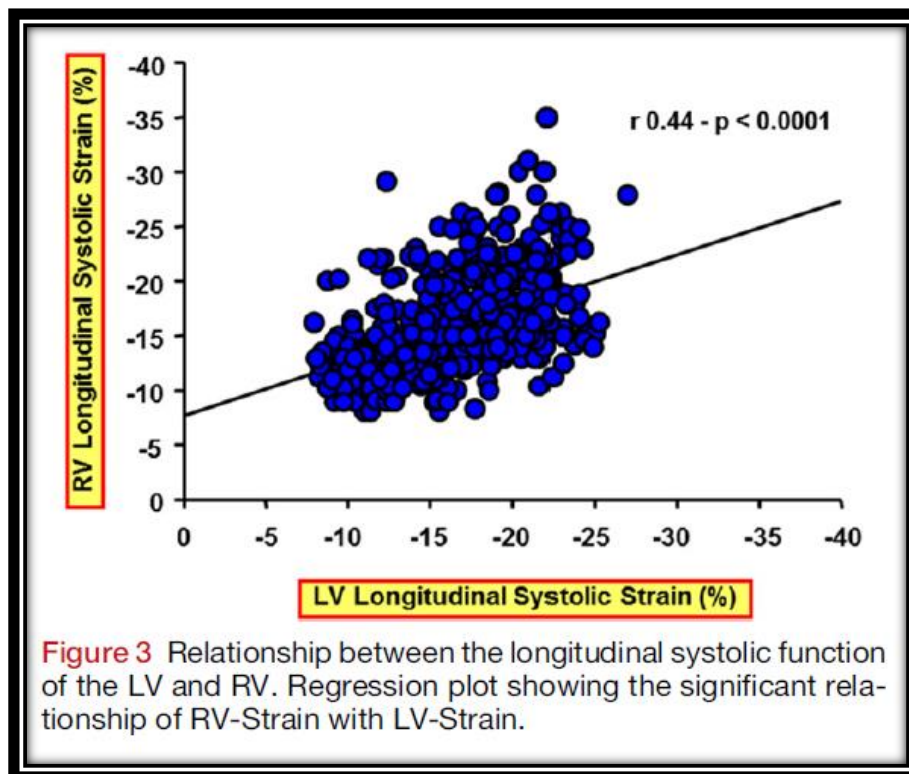


Figure 2 RV longitudinal diastolic dysfunction in HFNEF. Example showing (in the same patients in Figure 1) significantly more impaired RV subendocardial diastolic function (i.e., RV global longitudinal diastolic SRe < 0.80 s<sup>-1</sup>) in HFNEF compared with asymptomatic LVDD.



**Table 6** Prevalence of right ventricular systolic and diastolic dysfunction in patients with HFNEF

	HFNEF (n = 201)	Asymptomatic LVDD (n = 364)	P value
RV systolic dysfunction			
RV global longitudinal systolic strain > -16%, n (%)	151 (75.1)	178 (48.9)	<.0001
TAPSE < 16 mm, n (%)	98 (48.7)	87 (23.9)	<.0001
RV fractional area change < 35%, n (%)	57 (28.3)	50 (13.7)	<.0001
RV diastolic dysfunction			
RV global longitudinal diastolic SRe < 0.80 s <sup>-1</sup> , n (%)	97 (48.2)	88 (24.1)	<.0001
RV hypertrophy			
RV free wall* > 5 mm, n (%)	99 (49.2)	88 (24.1)	<.0001
RV remodeling			
RV basal diameter > 42 mm, n (%)	4 (1.9)	1 (0.2)	.0371
RV mid cavity diameter > 35 mm, n (%)	4 (1.9)	2 (0.5)	.1098
RV longitudinal dimension > 86 mm, n (%)	8 (3.9)	1 (0.2)	.0008

Data are expressed as counts and percentages (%).

SRe, Peak early-diastolic strain rate.

\*RV free wall thickness was measured at end-diastole by two-dimensional echocardiography from the subcostal view.

**Table 7** Characteristics of patients with right ventricular subendocardial systolic and diastolic dysfunction

	RV longitudinal systolic dysfunction RV-Strain > -16% (n = 329)	Normal RV longitudinal systolic function RV-Strain ≤ -16% (n = 236)	RV longitudinal diastolic dysfunction RV-SRe < 0.80 s <sup>-1</sup> (n = 185)	Normal RV longitudinal diastolic function RV-SRe ≥ 0.80 s <sup>-1</sup> (n = 380)
NYHA functional class	1.6 ± 0.8 <sup>†</sup>	1.2 ± 0.6	1.6 ± 0.8 <sup>‡</sup>	1.4 ± 0.7
PASP <sub>echo</sub> , mm Hg	36.3 ± 10.1	34.5 ± 7.8	36.9 ± 11.0 <sup>‡</sup>	35.0 ± 8.3
PASP <sub>echo</sub> > 41 mm Hg	31% <sup>†</sup>	20.33%	35.67% <sup>‡</sup>	22.1%
PVR, Wood units*	1.35 ± 0.27 <sup>†</sup>	1.26 ± 0.23	1.33 ± 0.30	1.31 ± 0.24
PVR > 3 Wood units*	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
PVR 1.5 to 3 Wood units*	27.3% <sup>†</sup>	16.7%	26.4%	21.1%
RV hypertrophy	44% <sup>†</sup>	17.8%	48.1% <sup>‡</sup>	25.7%
RV remodeling	2.4%	2.1%	2.7%	2.1%
GFR < 60 mL/min/1.72 m <sup>2</sup>	28% <sup>†</sup>	17.7%	28.1% <sup>‡</sup>	17.8%

Data are expressed as mean ± SD or percentages.

SRe, Peak early-diastolic strain rate; PASP<sub>echo</sub>, pulmonary arterial systolic pressure derived by the peak velocity of the TR jet by continuous-wave Doppler together with RAP (using the modified Bernoulli equation and with fixed values of RAP at 10 mm Hg); RV remodeling, diameter > 42 mm at the base or > 35 mm at the mid-level, or longitudinal dimension > 86 mm; RV-Strain, RV global longitudinal systolic strain; RV-SRe, RV global longitudinal diastolic SRe; GFR, estimated glomerular filtration rate (Modification of Diet in Renal Disease formula).

\*Measurements of PVR performed only in the subgroup of patients in whom it was possible to perform TVI<sub>RVOT</sub> by pulsed-Doppler at an angle < 30 degrees with respect to RVOT (i.e., 227 with RV systolic dysfunction and 167 with normal RV systolic function; 129 with RV diastolic dysfunction and 265 with normal RV diastolic function).

†Values with P < .05 in patients with RV longitudinal systolic dysfunction vs patients with normal RV longitudinal systolic function.

‡Values with P < .05 in patients with RV longitudinal diastolic dysfunction vs patients with normal RV longitudinal diastolic function.

### **Analysen des Linken Atriums (LA)**

Insgesamt 420 Patienten im Sinusrhythmus wurden in die Studie aufgenommen und analysiert (davon 119 mit Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion [HFNEF] und 301 mit asymptomatischer diastolischer Dysfunktion des linken Ventrikels [LVDD]). Die LA systolische (d.h., LA späten-diastolische Strain Rate) und diastolische (LA systolische Strain und Strain Rate) Funktion war deutlich eingeschränkter bei Patienten mit HFNEF (LA späten-diastolische Strain Rate  $-1.17 \pm 0.63 \text{ s}^{-1}$ ; LA systolische Strain  $19.9 \pm 7.3\%$ ; LA systolische Strain Rate,  $1.17 \pm 0.46 \text{ s}^{-1}$ ) als bei asymptomatischen Patienten mit LVDD ( $-1.80 \pm 0.70 \text{ s}^{-1}$ ;  $30.8 \pm 11.4\%$ ;  $1.67 \pm 0.59 \text{ s}^{-1}$ ; beziehungsweise; alle  $P < 0.0001$ ). Bei einer multiplen Regressionsanalyse waren die LV globale systolische und diastolische longitudinale Funktion die wichtigsten unabhängigen Prädiktoren für LA longitudinale systolische und diastolische Funktion, im Gegensatz zur nicht-invasiven LV-Füllungsdrucks (d.h., Mitral E/e durch Gewebe-Doppler), die leicht mit LA longitudinaler systolischer und diastolischer Funktion in Zusammenhang gebracht wurde. Ferner waren bei Patienten mit HFNEF die longitudinale Funktion des linken Atriums und der linke Ventrikel auf signifikante Weise beeinträchtigt. In diesem Zusammenhang betragen bei Patienten mit HFNEF die Raten der LA longitudinalen systolischen und diastolischen Dysfunktion 65.5% und 28.5%, während die Prävalenz von LV longitudinaler systolischer und diastolischer Dysfunktion jeweils 81.5% und 58%, betrug. Außerdem war der Symptomatikstatus bei Patienten mit HFNEF mit systolischer und diastolischer longitudinaler Dysfunktion des linken Atriums schlechter als bei Patienten mit normaler LA longitudinaler Funktion.

**Table 1** Clinical characteristics and LV echocardiographic measurements

Variable	HFNEF (n = 119)	Asymptomatic LVDD (n = 301)	P
<b>Clinical characteristics</b>			
Age (y)	70 ± 10	69 ± 9	.151
Women	44%	39%	.398
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 5	27 ± 4	.0019
Hemoglobin (g/dL)	13.3 ± 1.6	13.4 ± 1.6	.282
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	67.6 ± 22.6	75.9 ± 21	.0006
Hypertension	100%	82%	<.0001
Type 2 diabetes	34.5%	22%	.0023
Obesity	35%	11%	<.0001
History of CAD	62%	33%	<.0001
Systolic blood pressure (mm Hg)	140 ± 22	133 ± 20	.016
Diastolic blood pressure (mm Hg)	80 ± 11	79 ± 12	.202
<b>LV conventional measurements</b>			
LVEF (%)	59 ± 7	61 ± 6	.078
LVEDVI (mL/m <sup>2</sup> )	45 ± 13	42 ± 11	.088
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )	122 ± 30	105 ± 23	<.0001
Septal e' mitral annular peak velocity (cm/s)	4.6 ± 1.4	6 ± 1.4	<.0001
Lateral e' mitral annular peak velocity (cm/s)	6.4 ± 1.4	8 ± 1.6	<.0001
Mitral E/e' (average septal-lateral) ratio	17.1 ± 5.9	10.6 ± 3.9	<.0001
<b>LV measurements by speckle-tracking</b>			
LV global longitudinal systolic strain (%)	-14.09 ± 3.31	-19.01 ± 2.63	<.0001
LV longitudinal systolic dysfunction (LV-Strain > -16%)	81.5%	15.5%	<.0001
LV global longitudinal early-diastolic SRe (s <sup>-1</sup> )	0.82 ± 0.26	1.03 ± 0.31	<.0001
LV longitudinal diastolic dysfunction (LV-SRe < 0.80 s <sup>-1</sup> )	58%	22%	<.0001

Data are expressed as mean ± SD or as percentages.  
eGFR, Estimated glomerular filtration rate (Modification of Diet in Renal Disease formula); LVEDVI, LV end-diastolic volume index.

**Table 2** LA two-dimensional and Doppler measurements

Variable	HFNEF (n = 119)	Asymptomatic LVDD (n = 301)	P
<b>LA volumes</b>			
LA Vol <sub>max</sub> (mL)	64.8 ± 24	45 ± 16	<.0001
LA Vol <sub>min</sub> (mL)	27.8 ± 18.3	15.3 ± 9.5	<.0001
LA Vol <sub>p</sub> (mL)	48.8 ± 21.1	33.5 ± 12.9	<.0001
LA total emptying volume (mL)	37 ± 11	29.7 ± 9.5	.0006
LA active emptying volume (mL)	21 ± 7.5	18.2 ± 6.4	.0885
<b>LA Doppler parameters</b>			
A mitral inflow peak velocity (cm/s)	65.5 ± 26.8	76.6 ± 19.8	<.0001
Septal a' mitral annular peak velocity (cm/s)	6.8 ± 2.3	9.1 ± 2	<.0001
Lateral a' mitral annular peak velocity (cm/s)	8.3 ± 2.9	10.6 ± 2.4	<.0001
Septal-lateral a' mitral annular peak velocity (cm/s)	7.5 ± 2.4	9.8 ± 2	<.0001
<b>LA remodeling</b>			
LA Vol <sub>max</sub> index (mL/m <sup>2</sup> )	32.5 ± 13	23.5 ± 8	<.0001
LA Vol <sub>max</sub> index ≥ 34 mL/m <sup>2</sup>	78%	19.6%	<.0001
<b>LA systolic function</b>			
LA total emptying fraction (%)	57 ± 14.7	66 ± 10.6	<.0001
LA active emptying fraction (%)	43 ± 16.2	54.3 ± 13	<.0001
<b>LA systolic dysfunction</b>			
LA total emptying fraction < 50%	31%	5.6%	<.0001
LA active emptying fraction < 35%	26%	9.3%	<.0001

Data are expressed as mean ± SD or as percentages.  
LA Vol<sub>max</sub>, Maximal LA volume in ventricular systole just before mitral valve opening; LA Vol<sub>min</sub>, minimal LA volume after mitral valve closure; LA Vol<sub>p</sub>, LA volume at the onset of the P wave on electrocardiography.

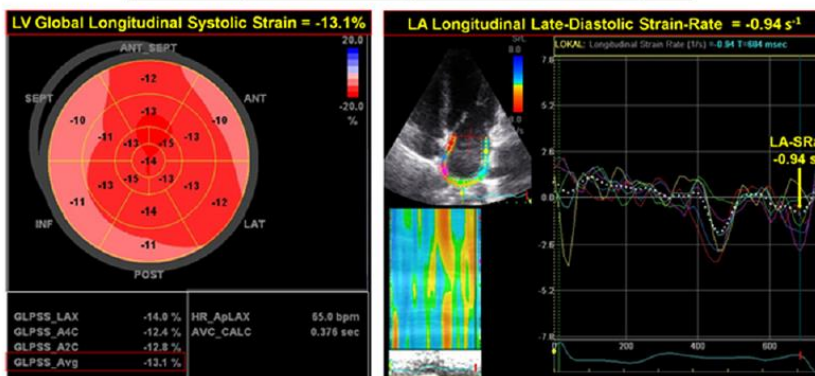
**Table 3** LA measurements by two-dimensional speckle-tracking echocardiography

Variable	HFNEF (n = 119)	Asymptomatic LVDD (n = 301)	P
LA longitudinal diastolic function			
LA-Strain (%)	19.9 ± 7.3	30.8 ± 11.4	<.0001
LA-SR (s <sup>-1</sup> )	1.17 ± 0.46	1.67 ± 0.59	<.0001
LA longitudinal systolic function			
LA-SRa (s <sup>-1</sup> )	-1.17 ± 0.63	-1.80 ± 0.70	<.0001
LA longitudinal diastolic dysfunction			
LA-SR < 0.82 s <sup>-1</sup>	28.5%	1.3%	<.0001
LA longitudinal systolic dysfunction			
LA-SRa > -1.32 s <sup>-1</sup>	65.5%	30%	<.0001

Data are expressed as mean ± SD or as percentages.

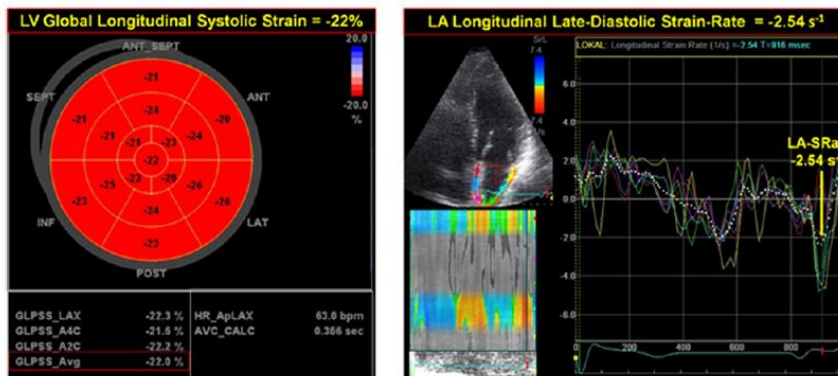
**Patient with Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction**

Man - 68 years - LVEF 55% - Hypertension - Diabetes - Obesity

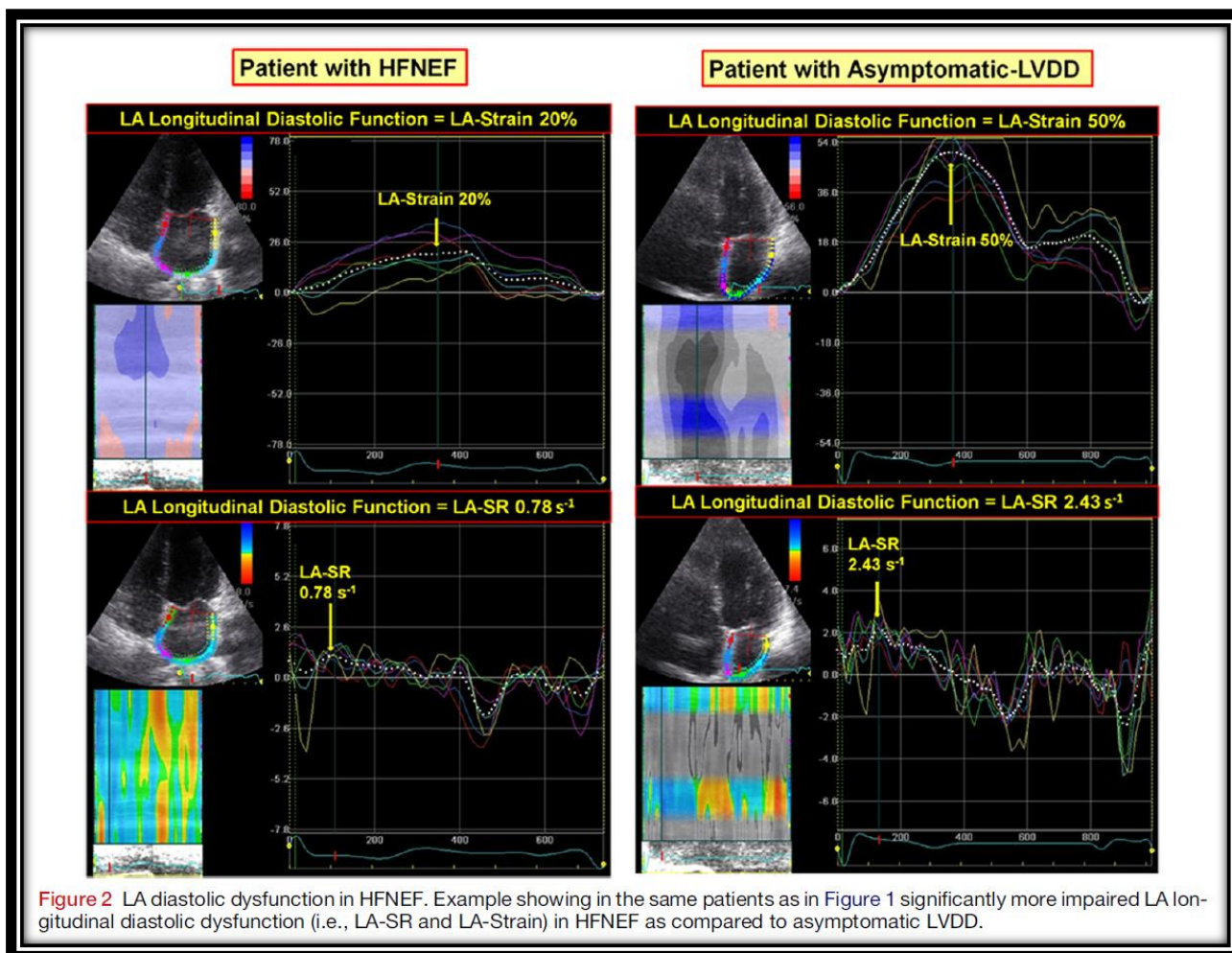


**Patient with Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction**

Man - 68 years - LVEF 55% - Hypertension



**Figure 1** LA systolic dysfunction in HFNEF. Example showing marked LA longitudinal systolic dysfunction (i.e., LA-SRa > -1.32 s<sup>-1</sup>) as well as LV longitudinal systolic dysfunction (i.e., LV global longitudinal systolic strain > -16%) in a patient with HFNEF compared with a patient with asymptomatic LVDD.



**Table 4** LA systolic and diastolic function according to NYHA functional class

Variable	NYHA functional class				P (ANOVA)
	I (n = 301)	II (n = 85)	III (n = 21)	IV (n = 13)	
LA systolic function					
LA total emptying fraction (%)	66 ± 10.6	59.1 ± 14.3*	53.8 ± 15.4 <sup>†</sup>	50.7 ± 14.4 <sup>‡</sup>	<.0001
LA active emptying fraction (%)	54.3 ± 13	45.7 ± 15.7*	38.5 ± 16.4 <sup>†</sup>	36.1 ± 16.9 <sup>‡</sup>	<.0001
LA-SRa ( $\text{s}^{-1}$ )	-1.80 ± 0.70	-1.13 ± 0.59*	-1.40 ± 0.82 <sup>†</sup>	-0.88 ± 0.14 <sup>‡</sup>	<.0001
LA diastolic function					
LA-Strain (%)	30.8 ± 11.4	19.6 ± 7.1*	22.1 ± 8.6 <sup>†</sup>	17.0 ± 1.17 <sup>‡</sup>	<.0001
LA-SR ( $\text{s}^{-1}$ )	1.67 ± 0.59	1.15 ± 0.44*	1.33 ± 0.57 <sup>†</sup>	0.83 ± 0.07 <sup>‡</sup>	<.0001

Data are expressed as mean ± SD.

ANOVA, Analysis of variance.

\*P < .05, NYHA class II versus class I.

<sup>†</sup>P < .05, NYHA class III versus class I.

<sup>‡</sup>P < .05, NYHA class IV vs class I.



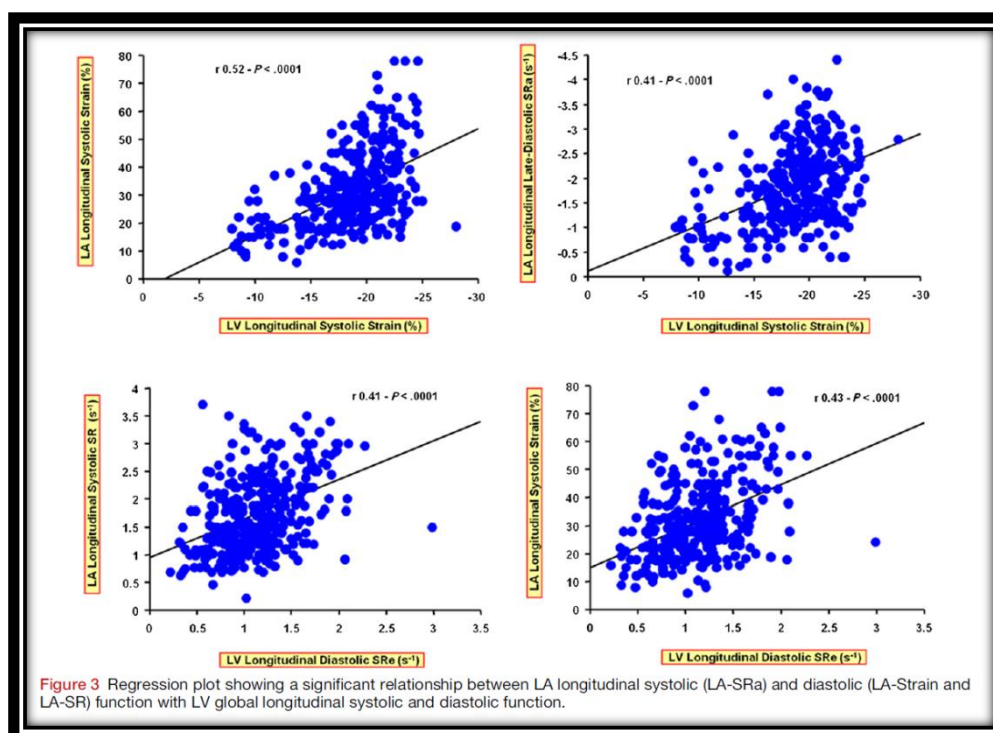
**Table 5** Predictors of LA longitudinal systolic and diastolic function in all patients

Variable	LA late diastolic strain rate		LA systolic strain rate		LA systolic strain	
	R	P	R	P	R	P
LV global longitudinal systolic strain	.41	<.0001*	.44	<.0001 <sup>†</sup>	.52	<.0001 <sup>‡</sup>
LV global longitudinal early-diastolic SR <sub>e</sub>	.30	<.0001*	.41	<.0001 <sup>†</sup>	.43	<.0001 <sup>‡</sup>
Mitral E/e' (average septal-lateral) ratio	.27	.0002	.32	<.0001	.30	<.0001
E mitral inflow peak velocity	.29	<.0001	.25	.0002	.19	.0054
Septal-lateral e' mitral annular peak velocity	.10	.1155	.16	.0488	.23	.0014
LV mass index	.27	<.0001	.22	.0004	.21	.0009
LV relative wall thickness	.05	.3605	.01	.8379	.10	.2158
Midwall fractional shortening	.25	<.0001	.24	.0001	.21	.0008
Body mass index	.20	.0108	.17	.0458	.22	.0002
Pulse pressure	.04	.6473	.12	.1369	.10	.2160
Systolic blood pressure	.03	.7341	.01	.8998	.06	.4596
Diastolic blood pressure	.07	.175	.17	.0458	.05	.5276
Age	.02	.7403	.08	.2265	.16	.0116

\*Independent predictor of LA late diastolic strain rate by multivariate analysis. The variables with significant correlations with LA late-diastolic strain rate by univariate analysis were included in the multiple regression model.

<sup>†</sup>Independent predictor of LA systolic strain rate by multivariate analysis. The variables with significant correlations with LA systolic strain rate by univariate analysis were included in the multiple regression model.

<sup>‡</sup>Independent predictor of LA systolic strain by multivariate analysis. The variables with significant correlations with LA systolic strain by univariate analysis were included in the multiple regression model.

**Table 6** Characteristics of patients with LA longitudinal systolic and diastolic dysfunction

Variable	LA systolic dysfunction* (n = 168)	LA normal systolic function <sup>†</sup> (n = 252)	P	LA diastolic dysfunction <sup>‡</sup> (n = 38)	LA normal diastolic function <sup>§</sup> (n = 382)	P
NYHA functional class	1.54 ± 0.69	1.19 ± 0.48	<.0001	1.95 ± 0.62	1.27 ± 0.56	<.0001
PCWP <sub>echo</sub> (mm Hg) <sup>  </sup>	17.3 ± 6.1	12.7 ± 4.7	.0022	20.5 ± 6.4	14.3 ± 5.4	.0018
PASP <sub>echo</sub> (mm Hg)	39.8 ± 10.2	35.2 ± 5.6	.0002	43.0 ± 12.7	36.4 ± 7.2	.0012
PASP <sub>echo</sub> > 41 mm Hg	42.8%	17.8%	.0033	60.5%	24.6%	.0016
LV longitudinal diastolic SR <sub>e</sub> (s <sup>-1</sup> )	0.92 ± 0.33	1.05 ± 0.33	.0023	0.75 ± 0.28	1.03 ± 0.33	<.0001
LV longitudinal systolic strain (%)	-16.0 ± 4.2	-18.9 ± 3.0	<.0001	-13.1 ± 3.8	-18.2 ± 3.5	<.0001

Data are expressed as mean ± SD or as percentages. The peak velocity of the tricuspid regurgitation jet by continuous-wave Doppler together with right atrial pressure (using the modified Bernoulli equation and with values fixed of RAP at 10 mm Hg) were used to derive pulmonary arterial systolic pressure (PASP<sub>echo</sub>).

\*LA systolic dysfunction = LA-SRa > -1.32 s<sup>-1</sup>.

<sup>†</sup>LA normal systolic function = LA-SRa ≤ -1.32 s<sup>-1</sup>.

<sup>‡</sup>LA diastolic dysfunction = LA-SR < 0.82 s<sup>-1</sup>.

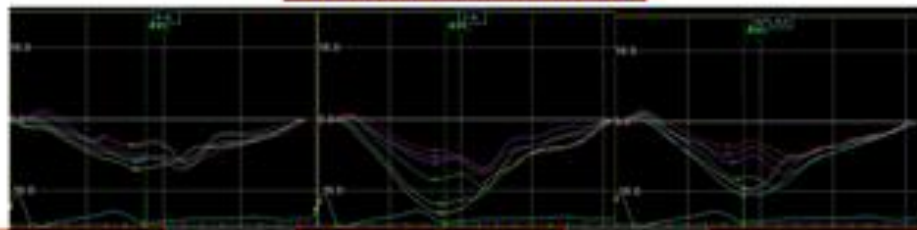
<sup>§</sup>LA normal diastolic function = LA-SR ≥ 0.82 s<sup>-1</sup>.

<sup>||</sup>PCWP<sub>echo</sub> (estimated PCWP, Nagueh's method) = (mitral E/e' lateral × 1.3) + 2.

### **Analysen des Linken Ventrikels (LV)**

Bei Patienten mit HFNEF und einer Kontrollgruppe bestehend aus asymptomatischen Patienten mit LV diastolischer Dysfunktion [LVDD] (angepasst bezüglich Alters, Geschlechts und LV-Ejektionsfraktion und alle im Sinusrhythmus) habe ich die globale longitudinale systolische (globale LV Strain), die diastolische (LV frühen-diastolische Strain Rate [SRe]) und synchrone (Standardabweichung der Zeit bis zum maximalen LV systolischen Strain [Ts-SD]) Funktion des LV durch zwei-dimensionale Speckle-Tracking-Echokardiographie beurteilt. Insgesamt 325 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und analysiert (davon 85 mit HFNEF und 240 mit asymptotischem LVDD). Patienten mit HFNEF wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Beeinträchtigung der longitudinalen systolischen und diastolischen Funktion des LV auf. Bezüglich der pathophysiologischen Mechanismen fand ich im Zusammenhang mit diesen Befunden heraus, dass HFNEF Patienten mit asynchronen LV Kontraktionen eine eingeschränktere longitudinale systolische und diastolische LV-Funktion (global LV Strain  $-14.76 \pm 3.44\%$ , globale LV SRe  $0.79 \pm 0.24 \text{ s}^{-1}$ ) als Patienten ohne asynchrone LV Kontraktionen hatten (globale LV Strain  $-18.57 \pm 3.10\%$ , globale LV SRe  $1.06 \pm 0.32 \text{ s}^{-1}$ , alle  $p < 0.0001$ ). Dementsprechend betragen die Raten der longitudinalen LV systolischen und diastolischen Dysfunktion bei HFNEF Patienten mit LV-mechanischer Dyssynchronie 64% und 70%, wohingegen diese Raten bei Patienten ohne asynchrone LV Kontraktionen deutlich niedriger waren (19.5% und 41.3%). Darüber hinaus wiesen HFNEF Patienten mit LV mechanischer Dyssynchronie höhere LV-Füllungsdrucks und eine schlechtere NYHA-Funktionsklasse als Patienten mit normalen LV Kontraktionen auf.

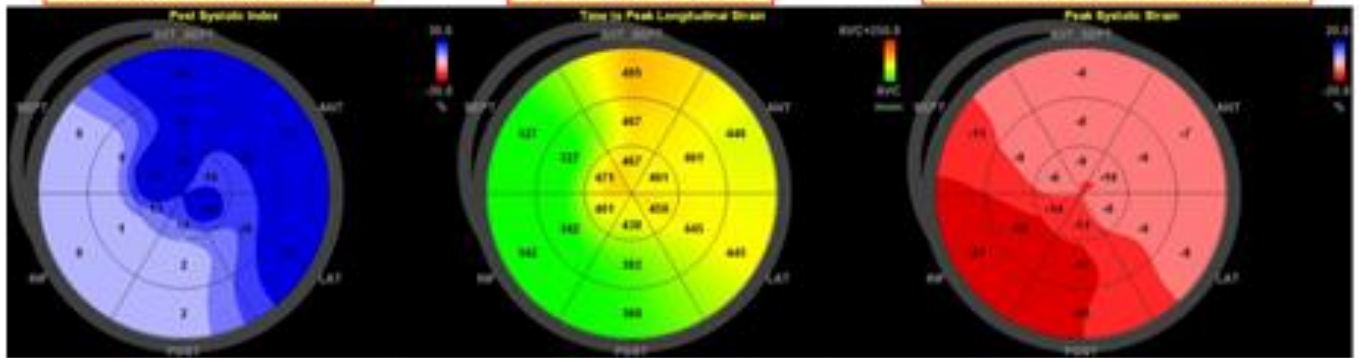
### Patient with HFNEF



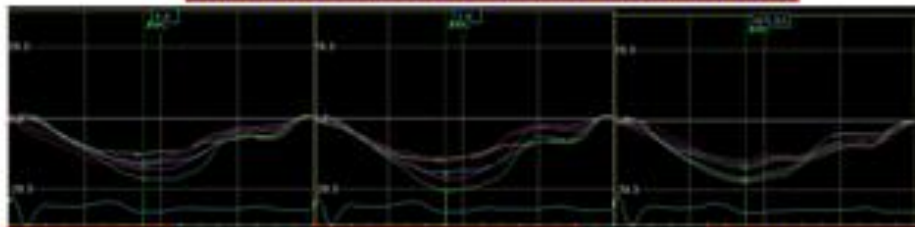
Global PSI 21.2%

Ts-SD 56.8ms

Global Strain -10.9%



### Asymptomatic Patient with LVDD



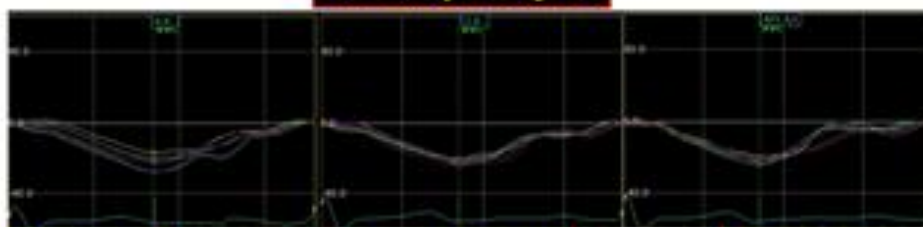
Global PSI 0.22%

Ts-SD 20.2ms

Global Strain -20.6%



### Healthy Subject

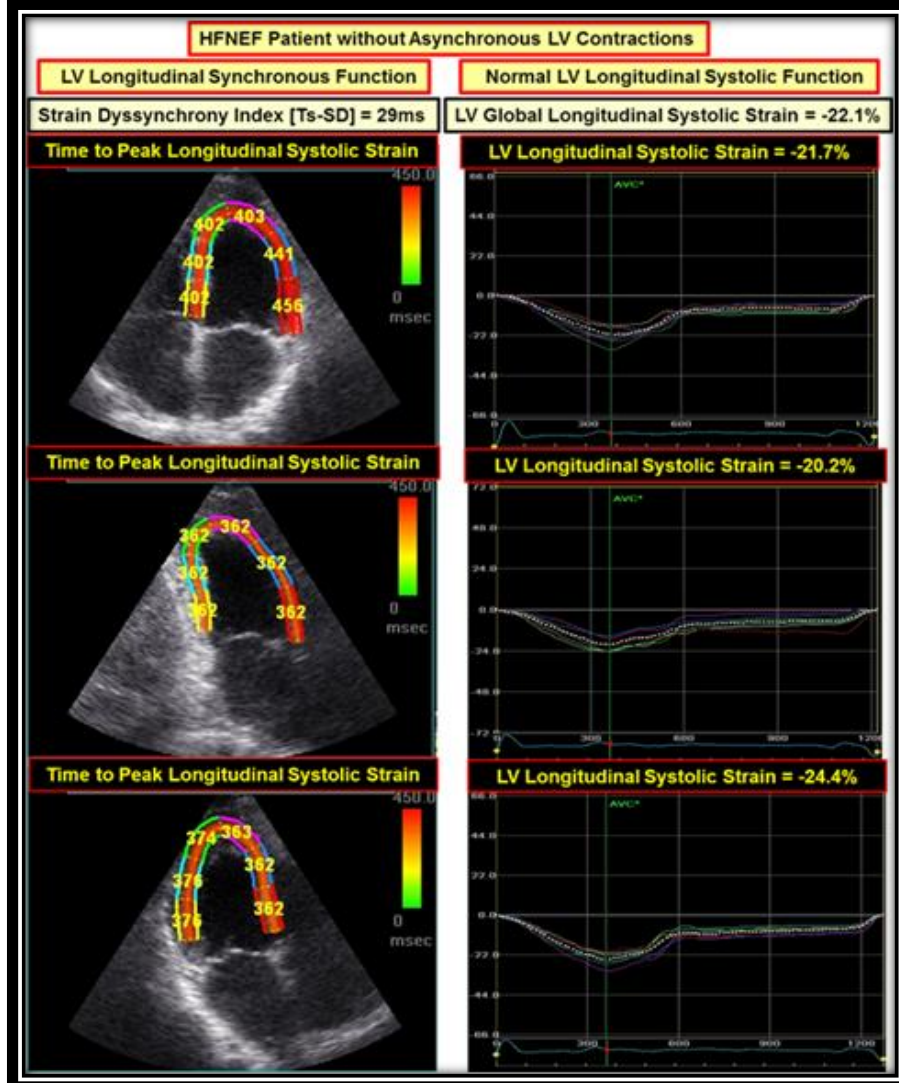
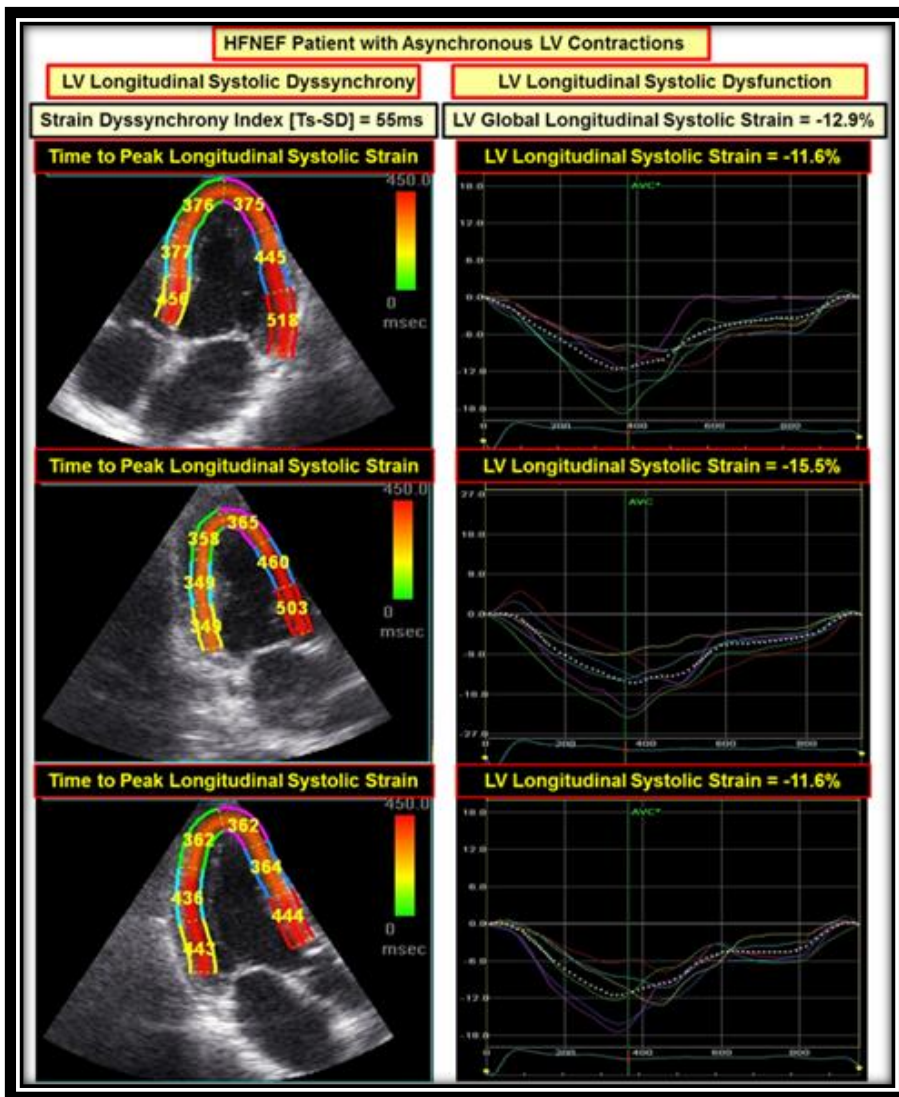


Global PSI 0.22%

Ts-SD 9.1ms

Global Strain -21.9%





**Table 1** Clinical characteristics and LV measurements

	HFNEF (n = 85)	Asymptomatic LVDD (n = 240)	P value
Clinical characteristics			
Age (years)	70.4 ± 10.1	68.5 ± 8.9	0.1383
Women [n (%)]	85 (44.7)	84 (35)	0.1129
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	28.7 ± 4.9	27.4 ± 4.0	0.0538
Haemoglobin (g/dl)	13.3 ± 1.6	13.5 ± 1.6	0.3391
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	68.1 ± 23.3	74.8 ± 20.7	0.0161
Hypertension [n (%)]	85 (100)	197 (82.1)	<0.0001
Type 2 diabetes [n (%)]	30 (35.3)	54 (22.5)	0.0206
Obesity [n (%)]	26 (30.5)	25 (10.4)	<0.0001
History of CAD [n (%)]	52 (61.2)	85 (35.4)	<0.0001
Systolic blood pressure (mm Hg)	138.1 ± 20.2	132.5 ± 20.9	0.0734
Diastolic blood pressure (mm Hg)	80.4 ± 11.9	78.8 ± 12.3	0.3732
Heart rate (beats/min)	70.1 ± 9.4	71.4 ± 9.9	0.2884
QRS duration (ms)	106.3 ± 18.1	107.4 ± 18.1	0.6295
QRS >120 ms [n (%)]	11 (12.9)	37 (15.4)	0.5356
LV conventional measurements			
LV ejection fraction (%)	60.4 ± 7.1	61.9 ± 6.5	0.0572
LV end-diastolic volume index (ml/m <sup>2</sup> )	45.3 ± 12.3	42.1 ± 11.3	0.0880
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )	122.6 ± 28.3	106.2 ± 24.0	0.0001
Severe LVH [n (%)]	27 (31.7)	10 (4.2)	<0.0001
Septal e' mitral annular peak velocity (cm/s)	4.5 ± 1.4	6.0 ± 1.4	<0.0001
Lateral e' mitral annular peak velocity (cm/s)	6.4 ± 1.5	8.1 ± 1.7	<0.0001
Mitral E/e' (average septal-lateral) ratio	17.3 ± 6.1	10.8 ± 4.2	<0.0001
LV measurements by speckle-tracking			
LV global longitudinal systolic strain (LV strain; %)	-15.85 ± 3.84	-18.12 ± 3.00	<0.0001
LV longitudinal systolic dysfunction (LV strain > -16%) [n (%)]	43 (50.6)	53 (22.0)	<0.0001
LV global longitudinal early-diastolic strain rate (LV SRe; s <sup>-1</sup> )	0.84 ± 0.25	1.04 ± 0.30	<0.0001
LV longitudinal diastolic dysfunction (LV SRe <0.95 s <sup>-1</sup> ) [n (%)]	54 (63.5)	104 (43.3)	0.0002

Data are expressed as mean ± SD or counts and percentages.

Severe LVH, LV mass index ≥122 g/m<sup>2</sup> in women or ≥149 g/m<sup>2</sup> in men. Signs or symptoms of HFNEF, dyspnoea 100% [NYHA functional class II (n = 64), class III (n = 14), class IV (n = 7)], cardiogenic pulmonary oedema 51.8%, bilateral lower extremity oedema 47%, chronic stable HF 48.2%, and acute HF (first presentation or as decompensation of chronic HF) 51.8%.

**Table 2** Assessment of the longitudinal systolic and diastolic dyssynchrony of the LV

	HFNEF (n = 85)	Asymptomatic LVDD (n = 240)	P value
LV longitudinal systolic dyssynchrony			
Ts-18-max (ms)	178.9 ± 64.1	157.6 ± 66.2	0.0106
Ts-SD (ms)	54.8 ± 17.7	48.6 ± 19.3	0.0091
Ts-SD (strain dyssynchrony index) >50 ms	58.8%	44.2%	0.0201
LV longitudinal diastolic dyssynchrony			
Tse-18-max (ms)	153.9 ± 52.3	147.2 ± 50.0	0.3092
Tse-SD (ms)	44.7 ± 16.1	44.6 ± 16.5	0.9460
Tse-SD >54.5 ms	27.1%	27%	0.9881

Data are expressed as mean ± SD or percentages.

Ts, time-to-peak longitudinal systolic strain; Ts-SD, standard deviation of Ts from 18 segments of the LV; Ts-18-max, maximal difference in Ts between any 2 of the 18 segments of the LV; Tse, time-to-peak early-diastolic strain rate; Tse-SD, standard deviation of Tse from 18 segments of the LV; Tse-18-max, maximal difference in Tse between any 2 of the 18 segments of the LV.

**Table 3** Myocardial consequences of LV mechanical dyssynchrony in patients with HFNEF

	Dyssynchrony Ts-SD >50 ms (n = 50)	Non-dyssynchrony Ts-SD ≤50 ms (n = 169)	P value
LV longitudinal contractile function			
LV global longitudinal systolic strain (%)	-14.76 ± 3.44	-18.57 ± 3.10	<0.0001
LV midwall fractional shortening (%)	17.94 ± 4.47	20.00 ± 4.91	0.0097
Inefficient LV contractions	72%	21.3%	<0.0001
LV longitudinal systolic dysfunction	64%	19.5%	<0.0001
LV longitudinal diastolic function			
LV global longitudinal early-diastolic SRe (s <sup>-1</sup> )	0.79 ± 0.24	1.06 ± 0.32	<0.0001
Average septal-lateral e' mitral annular velocity (cm/s)	3.21 ± 1.04	4.33 ± 1.16	<0.0001
Average septal-lateral a' mitral annular velocity (cm/s)	7.08 ± 2.36	9.22 ± 2.24	<0.0001
LV longitudinal diastolic dysfunction	70%	41.3%	0.0003
LV filling pressures			
Mitral E/e' average septal-lateral ratio	26.6 ± 9.4	17.0 ± 6.7	<0.0001
LAVI >34 ml/m <sup>2</sup>	84%	27.8%	<0.0001

Data are expressed as mean ± SD or percentages. The results represent the analyses of HFNEF patients with LV mechanical dyssynchrony (i.e. strain dyssynchrony index [Ts-SD] >50 ms; n = 50) in comparison with patients without LV mechanical dyssynchrony (i.e. strain dyssynchrony index [Ts-SD] ≤ 50 ms; n = 169).

LV systolic dyssynchrony, strain dyssynchrony index [Ts-SD] >50 ms; LV longitudinal systolic dysfunction, LV global longitudinal systolic strain > -16%; Inefficient LV contractions, global post-systolic index >6.30%; LV longitudinal diastolic dysfunction, LV global longitudinal early-diastolic strain rate <0.95 s<sup>-1</sup>. LV filling pressures were assessed by the mitral E/e' average septal-lateral ratio, i.e. the ratio of early-diastolic mitral inflow peak velocity by pulsed-wave (PW) Doppler [E] to early-diastolic mitral annular [e'] (average septal-lateral) peak velocity using spectral PW tissue Doppler imaging (DTI). a', late-diastolic mitral annular (average septal-lateral) peak velocity using spectral PW DTI. LAVI, maximal left atrial volume index.

**Table 4** Interrelations of LV mechanical dyssynchrony with the longitudinal systolic and diastolic function of the LV

Variables	Strain dyssynchrony index		LV systolic strain		LV diastolic SRe	
	r	P	r	P	r	P
LV global longitudinal systolic strain (%)	0.48	<0.0001 <sup>a</sup>	N/A	N/A	0.54	<0.0001 <sup>c</sup>
LV global longitudinal diastolic SRe (s <sup>-1</sup> )	0.34	<0.0001 <sup>a</sup>	0.54	<0.0001 <sup>b</sup>	N/A	N/A
Average e' mitral annular velocity (cm/s)	0.38	<0.0001 <sup>a</sup>	0.38	<0.0001 <sup>b</sup>	0.40	<0.0001 <sup>c</sup>
Ts-SD (ms)	N/A	N/A	0.48	<0.0001 <sup>b</sup>	0.34	<0.0001 <sup>c</sup>
Tse-SD (ms)	0.34	<0.0001 <sup>a</sup>	0.24	0.0001	0.42	<0.0001 <sup>c</sup>
Global PSI (%)	0.66	<0.0001 <sup>a</sup>	0.57	<0.0001 <sup>b</sup>	0.34	<0.0001 <sup>c</sup>
QRS duration (ms)	0.20	0.0002	0.09	0.0878	0.08	0.1285
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )	0.32	<0.0001 <sup>a</sup>	0.34	<0.0001 <sup>b</sup>	0.38	<0.0001 <sup>c</sup>
Age (years)	0.02	0.6960	0.08	0.1163	0.16	0.0034
Pulse pressure (mmHg)	0.01	0.8516	0.01	0.8567	0.05	0.4966
LV midwall fractional shortening (%)	0.28	<0.0001	0.34	<0.0001	0.32	<0.0001

N/A, not applicable; SRe, peak early diastolic strain rate; Ts, time-to-peak longitudinal systolic strain; Ts-SD, standard deviation of Ts from 18 segments of the LV; Tse, time-to-peak early-diastolic strain rate; Tse-SD, standard deviation of Tse from 18 segments of the LV; PSI, post-systolic index; LV systolic strain, LV global longitudinal systolic strain; LV diastolic SRe, LV global longitudinal diastolic SRe. Data correspond to analysis of all patients (85 HFNEF patients and 240 asymptomatic patients with LVDD).

<sup>a</sup>Independent predictor of strain dyssynchrony index by multivariate analysis.

<sup>b</sup>Independent predictor of LV global longitudinal systolic strain by multivariate analysis.

<sup>c</sup>Independent predictor of LV global longitudinal diastolic SRe by multivariate analysis.

The variables with significant correlations by univariate analysis were included in the multiple regression model.

**Table 5** Grade of impairment of LV diastolic function linked to the severity of the longitudinal systolic and asynchronous dysfunction of the LV

	LV diastolic dysfunction				P-ANOVA
	Normal (n = 106)	Mild (n = 44)	Moderate (n = 67)	Severe (n = 214)	
Parameter of LV mechanical systolic dyssynchrony (Ts-SD, ms)	27.4 ± 11.7	48.2 ± 16.2	46.4 ± 18.9	51.9 ± 19.5	<0.0001
Parameter of abnormally delayed LV contractions (global PSI, %)	2.10 ± 2.14	5.42 ± 4.69	5.80 ± 5.05	6.91 ± 5.70	<0.0001
Parameter of LV longitudinal systolic function (global strain, %)	-20.61 ± 2.63	-18.14 ± 2.61	-18.02 ± 3.19	-17.25 ± 3.56	<0.0001

Data are expressed as mean ± SD.

Normal, corresponding to normal healthy subjects, i.e. with a normal LV diastolic function (namely, septal  $e'$  mitral annular peak velocity  $\geq 8$  cm/s, lateral  $e'$  mitral annular peak velocity  $\geq 10$  cm/s, and LAVI  $< 34$  ml/m<sup>2</sup>); LV diastolic dysfunction (LVDD), septal  $e'$  mitral annular peak velocity  $< 8$  cm/s, or lateral  $e'$  mitral annular peak velocity  $< 10$  cm/s, or LAVI  $\geq 34$  ml/m<sup>2</sup>; Grade I or mild LVDD, corresponding to patients with the above-mentioned criteria of LVDD more: mitral E/A ratio  $< 0.8$ , or mitral deceleration time (DT)  $> 200$  ms, or mitral E/e' average septal-lateral ratio  $\leq 8$ ; Grade II or moderate LVDD, corresponding to patients with the aforementioned criteria of LVDD more: mitral E/A ratio of 0.8–1.5, or DT of 160–200 ms, or mitral E/e' average septal-lateral ratio of 9 to 12; Grade III or severe LVDD, corresponding to patients with the above-mentioned criteria of LVDD more: mitral E/A ratio  $\geq 2$ , or DT  $< 160$  ms, or mitral E/e' average septal-lateral ratio of  $\geq 13$ . Ts-SD (strain dyssynchrony index), standard deviation of time-to-peak longitudinal systolic strain from 18 LV segments; global PSI, global post-systolic index; global strain, LV global longitudinal systolic strain.

**Table 6** Clinical and echocardiographic variables linked to elevated LV filling pressures, symptomatic status, and to the longitudinal systolic, diastolic, and asynchronous dysfunction of the LV

Variables	LV systolic dysfunction		LV diastolic dysfunction		LV systolic dyssynchrony		Elevated LV filling pressures		NYHA functional class $\geq 2$	
	OR	P	OR	P	OR	P	OR	P	OR	P
Strain dyssynchrony index $> 50$ ms	3.8	<0.0001	1.8	0.0081	N/A	N/A	2.6	0.0035	1.8	0.0209
LV global systolic strain $> -16\%$	N/A	N/A	4.8	<0.0001	5.8	<0.0001	2.1	0.0184	2.8	0.0001
Abnormally delayed LV contractions <sup>a</sup>	5.4	<0.0001	1.8	0.0090	7.1	<0.0001	2.1	0.0264	2.1	0.0033
LV global diastolic SRe $< 0.95$ s <sup>-1</sup>	4.8	<0.0001	N/A	N/A	3.5	<0.0001	1.8	0.0422	2.2	0.0020
Type 2 diabetes	1.8	0.0269	1.3	0.2229	1.2	0.5169	1.5	0.2701	1.9	0.0184
Hypertension	3.4	0.0066	1.2	0.5485	1.9	0.0645	1.6	0.2225	2.0	0.0122
Obesity	1.4	0.3752	1.2	0.5142	1.6	0.1172	1.5	0.2440	2.7	<0.0001
History of CAD	2.5	0.0001	2.1	0.0010	2.2	0.0005	2.0	0.0354	2.8	<0.0001
Severe LVH	2.4	0.0436	2.9	0.0343	3.0	<0.0001	1.9	0.0388	2.4	<0.0001
QRS $> 120$ ms	1.6	0.0926	0.9	0.9556	1.7	0.0350	0.9	0.7489	0.8	0.5974

LV systolic dysfunction, LV global longitudinal systolic strain  $> -16\%$ ; LV systolic dyssynchrony, strain dyssynchrony index [Ts-SD]  $> 50$  ms; LV diastolic dysfunction, LV global longitudinal early-diastolic strain rate  $< 0.95$  s<sup>-1</sup>; elevated LV filling pressures, mitral E/e' average septal-lateral ratio  $\geq 13$ .

LV global systolic strain, LV global longitudinal systolic strain; LV global diastolic SRe, LV global longitudinal early-diastolic strain rate. N/A, not applicable; OR, odds ratio.

The odds ratio in these analyses represents the ratio of the odds of an event (namely, the first row of the table, e.g. LV systolic dysfunction) occurring in one group to the odds of it occurring in another group (i.e. the opposite variable, e.g. diabetes vs. non-diabetes or strain dyssynchrony index  $> 50$  ms vs. strain dyssynchrony index  $\leq 50$  ms). Data correspond to analysis of all patients (85 HFNEF patients and 240 asymptomatic patients with LVDD).

<sup>a</sup>Abnormally delayed LV contractions = global post-systolic index  $> 6.30\%$ .

## **Diskussion**

In der vorliegenden Studie habe ich eine umfassende Bewertung der longitudinalen systolischen und diastolischen Funktion des LV, RV, und LA bei Patienten mit HFNEF und einer Kontrollgruppe bestehend aus asymptomatischen Patienten mit LVDD vorgenommen. Mit zwei-dimensionalen Speckle-Tracking-Echokardiographie im Ruhezustand habe ich gezeigt, dass die longitudinale systolische und diastolische Funktion des LV, RV, und LA bei Patienten mit HFNEF eingeschränkt ist. Zusätzliche interessante Ergebnisse dieser Studie waren, dass HFNEF Patienten mit eingeschränkter longitudinaler systolischer und diastolischer Funktion des LV, RV, und LA deutliche höhere LV-Füllungsdrücke und einen schlechteren Symptomatikstatus als Patienten mit normaler LV, RV, und LA Funktion aufwiesen.

### **Komorbiditäten und Longitudinal Systolischer und diastolischer Dysfunktion des LV, RV, und LA in HFNEF**

Wie andere Studien<sup>62,63</sup> zeigte die vorliegende Studie, dass HFNEF Patienten hohe Komorbiditäten, d.h. Diabetes Typ 2, Adipositas, Hypertonie, koronare arterielle Krankheiten und schwere LV Hypertrophie, aufweisen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass diese Komorbiditäten durch diverse Mechanismen interstitielle Fibröse des LV, RV, und LA verursachen.<sup>11-13,21-38,64-72</sup> Dadurch wird die longitudinale systolische und diastolische Dysfunktion des LV, RV, und LA verursacht.<sup>11-13,21-38,64-72</sup> Im Einklang mit diesen Mechanismen habe ich in meiner Studie herausgefunden, dass diese Komorbiditäten mit der longitudinalen systolischen und diastolischen Dysfunktion des LV, RV, und LA in Verbindung standen. Daher kann man erwarten, dass in einem Kontext mit einem hohen Prozentsatz dieser Komorbiditäten wie HFNEF, der Grad der Beeinträchtigung der longitudinalen systolischen und diastolischen Funktion des LV, RV, und LA erhöht werden kann. In dieser Hinsicht fand ich in der vorliegenden Studie heraus, dass HFNEF Patienten von einer hohen Prävalenz der oben genannten Komorbiditäten und dadurch auch von



erhöhten Raten longitudinaler systolischer und diastolischer Dysfunktion des LV sowie des RV und LA gekennzeichnet sind.

### **Neue Einblicke in myokardialer Dysfunktion in HFNEF**

In der vorliegenden Studie, charakterisiert von einer großen Kohorte von Patienten mit HFNEF, fand ich globale myokardiale Anomalien, die helfen könnten, die Mechanismen und Konsequenzen eines dysfunktionalen Herzens bei HFNEF zu verstehen. In dieser Hinsicht war bei Patienten mit HFNEF zu beobachten, dass: 1) sowohl die systolische als auch die diastolische LV, RV, und LA myokardiale Funktion auf Grund einer signifikanten Veränderung der longitudinalen systolischen und diastolischen Funktion deutlich eingeschränkt sind; 2) darüber hinaus eine eingeschränkter longitudinale systolische und diastolische Funktion des LV, RV, und LA einen Anstieg des LV-Füllungsdrucks verursacht; 3) die eingeschränkte systolische und diastolische longitudinale Funktion des LV, RV, und LA den symptomatischen Status der Patienten verschlechtern. Dementsprechend denke ich, dass eine eingeschränkte systolische und diastolische longitudinale Funktion des LV, RV, und LA eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der HFNEF spielen kann.

### **Klinische Perspektiven**

Isolierte LV diastolische Dysfunktion (d.h. Störungen der LV diastolischen Entspannung mit normaler LVEF) wurde lange als der wichtigste Mechanismus von HFNEF betrachtet.<sup>73</sup> Basierend auf diesen pathophysiologischen Mechanismen wurden mehrere klinische Studien mit dem Ziel der Wiederherstellung der LV diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit HFNEF durchgeführt, um dadurch die Prognose dieser Patienten zu verbessern.<sup>4-10</sup> Allerdings hat keine dieser Behandlungen gezeigt, dass die Mortalität bei Patienten mit HFNEF verringert werden konnte.<sup>4-10</sup> Aus diesem Grund sollten neue pathophysiologische Paradigmen mit dem Ziel der Entdeckung neuer therapeutischer Ziele in dieser Krankheit entstehen.<sup>10</sup>

In der vorliegenden Studie habe ich anhand von Messungen im Ruhezustand mit zweidimensionaler Speckle-Tracking-Echokardiographie gezeigt, dass die diastolische und die systolischen Funktion des LV sowohl des RV als auch des LA eingeschränkt sind. Damit habe ich gezeigt, dass HFNEF nicht nur ein pathophysiologischer Prozess von isolierter LV diastolische Dysfunktion ist. Deshalb denke ich, dass bei Patienten mit HFNEF eine Behandlung der systolischen und diastolischen Dysfunktion des LV, RV und LA, die Symptome oder die Prognose dieser Patienten verbessern könnte.

### **Schlussfolgerungen**

Bei Patienten mit HFNEF habe ich gezeigt, dass sowohl die diastolische als auch die systolische myokardiale Funktion des Herzens auf Grund der longitudinalen systolischen und diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels, rechten Ventrikels, und linken Atriums eingeschränkt sind. Zudem legen meine Ergebnisse nahe, dass eine diastolische und systolische longitudinale Dysfunktion des LV, RV, und LA mit erhöhtem LV-Füllungsdrucks und mit einer Verschlechterung des symptomatischen Status bei Patienten mit HFNEF assoziiert sind. Dementsprechend habe ich darauf hingewiesen, dass HFNEF nicht nur eine Störung mit isolierter LV diastolischer Dysfunktion, sondern eine Krankheit mit komplexen systolischen Abnormitäten des LV, RV und LA ist. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse kann die Wiederherstellung einer systolischen und diastolischen longitudinalen Dysfunktion des LV, RV, und LA in HFNEF die Symptome dieser Patienten verbessern. So sieht meine Forschung neue pathophysiologische Erkenntnisse und damit potenzielle therapeutische Wege für diese komplexe Krankheit vor, für die bisher keine wirksamen Therapien existieren.

## Referenzen

1. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients  $\geq 65$  years of age. *Am J Cardiol* 2001;87:413–9.
2. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18–28.
3. Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:905–18.
4. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–81.
5. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–45.
6. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–67.
7. Hamdani N, Paulus WJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011;13:26–34.
8. Tehrani F, Phan A, Chien CV, Morrissey RP, Rafique AM, Schwarz ER. Value of medical therapy in patients  $> 80$  years of age with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2009;103:829–33.
9. Paulus WJ. Novel strategies in diastolic heart failure. *Heart* 2010;96:1147–53.
10. Oghlakan GO, Sipahi I, Fang JC. Treatment of heart failure with preserved ejection fraction: have we been pursuing the wrong paradigm? *Mayo Clin Proc.* 2011;86:531–539.

11. 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;23:351–69.
12. Stanton T, Marwick TH. Assessment of subendocardial structure and function. *J Am Coll Cardiol Img* 2010;3:867–75.
13. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. *Heart* 2010;96:2032–40.
14. Hung CL, Verma A, Uno H, Shin SH, Bourgoun M, Hassanein AH, McMurray JJ, Velazquez EJ, Kober L, Pfeffer MA, Solomon SD; VALIANT investigators. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1812–22.
15. Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, Salem A, Hamon C, Monzy S, Roudaut R, Habib G, Lafitte S. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1019–24.
16. Stanton T, Ingul CB, Hare JL, Leano R, Marwick TH. Association of myocardial deformation with mortality independent of myocardial ischemia and left ventricular hypertrophy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:793–801.
17. Sveälv BG, Olofsson EL, Andersson B. Ventricular long-axis function is of major importance for long-term survival in patients with heart failure. *Heart* 2008;94:284–9.
18. Guendouz S, Rappeneau S, Nahum J, Dubois-Randé JL, Gueret P, Monin JL, et al. Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular systolic function in chronic heart failure. *Circ J*. 2012;76:127–36.
19. Donal E, Raud-Raynier P, De Place C, Gervais R, Rosier A, Roulaud M, et al. Resting echocardiographic assessments of left atrial function and filling pressure interest in the

understanding of exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:703–10.

20. D'Andrea A, Caso P, Romano S, Scarafile R, Cuomo S, Salerno G, et al. Association between left atrial myocardial function and exercise capacity in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy: A two-dimensional speckle strain study. *Int J Cardiol* 2009;132:354–63.

21. Marcos-Alberca P, García-Fernández MA, Ledesma MJ, Malpica N, Santos A, Moreno M, et al. Intramyocardial analysis of regional systolic and diastolic function in ischemic heart disease with Doppler tissue imaging: role of the different myocardial layers. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:99–108.

22. Martinez DA, Guhl DJ, Stanley WC, Vailas AC. Extracellular matrix maturation in the left ventricle of normal and diabetic swine. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59:1–9.

23. Fang ZY, Leano R, Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:53–60.

24. Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2026–33.

25. Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Yoon MH, et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:907–11.

26. Kosmala W, Wong C, Kuliczkowska J, Leano R, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. Use of body weight and insulin resistance to select obese patients for echocardiographic assessment of subclinical left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2008;101:1334–40.

27. Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;104:1398–401.
28. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *Am Heart J* 2000;139:710–5.
29. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Hukins C, Jenkins C, Marwick TH. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:611–6.
30. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Mazurek W. Subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus--an ultrasonic strain/strain rate study. *Diabet Med* 2007;24:656–63.
31. Plaksej R, Kosmala W, Frantz S, Herrmann S, Niemann M, Störk S, et al. Relation of circulating markers of fibrosis and progression of left and right ventricular dysfunction in hypertensive patients with heart failure. *J Hypertens* 2009;27:2483–91.
32. Pedrinelli R, Canale ML, Giannini C, Talini E, Dell'omo G, Di Bello V. Abnormal right ventricular mechanics in early systemic hypertension: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:738–42.
33. Witt N, Alam M, Svensson L, Samad BA. Tricuspid annular velocity assessed by doppler tissue imaging as a marker of right ventricular involvement in the acute and late phase after a first ST elevation myocardial infarction. *Echocardiography* 2010;27:139–45.
34. Yu CM, Lin H, Kum LC, Lam WF, Fung WH, Sanderson JE. Evidence of atrial mechanical dysfunction by acoustic quantification in abnormal relaxation and restrictive filling patterns of diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:272–8.

35. D'Andrea A, De Corato G, Scarafile R, Romano S, Reigler L, Mita C, et al. Left atrial myocardial function in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: a twodimensional speckle strain study. *Br J Sports Med* 2008;42:696–702.
36. Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice EM, Natale F, Limongelli G, Verrengia M, et al. Atrial myocardial deformation properties in obese nonhypertensive children. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:151–6.
37. Boyd AC, Ng AC, Tran DT, Chia EM, French JK, Leung DY, et al. Left atrial enlargement and phasic function in patients following non-ST elevation myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1251–8.
38. Muranaka A, Yuda S, Tsuchihashi K, Hashimoto A, Nakata T, Miura T, et al. Quantitative assessment of left ventricular and left atrial functions by strain rate imaging in diabetic patients with and without hypertension. *Echocardiography* 2009;26:262–71.
39. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:630–3.
40. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;21;47:1175–81.
41. Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006;97:1661–6.
42. Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 2007;115:1376–83.

43. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N. Usefulness of new diastolic strain and strain rate indexes for the estimation of left ventricular filling pressure. *Am J Cardiol* 2008;101:1504–9.
44. Belghitia H, Brette S, Lafitte S, Reant P, Picard F, Serri K, et al. Automated function imaging: a new operator-independent strain method for assessing left ventricular function. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:163–9.
45. Ng AC, Tran da T, Newman M, Allman C, Vidaic J, Kadappu KK, et al. Comparison of myocardial tissue velocities measured by two-dimensional speckle tracking and tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 2008;102:784–9.
46. Brown J, Jenkins C, Marwick TH. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 2009;157:102.e1–5.
47. Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:417–21.
48. Palmieri V, Russo C, Buonomo A, Palmieri EA, Celentano A. Novel wall motion score-based method for estimating global left ventricular ejection fraction: validation by real-time 3D echocardiography and global longitudinal strain. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:125–30.
49. Blessberger H, Binder T. Non-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010;96:716–22.
50. Nguyen JS, Lakkis NM, Bobek J, Goswami R, Dokainish H. Systolic and diastolic myocardial mechanics in patients with cardiac disease and preserved ejection fraction: impact of left ventricular filling pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1273–80.
51. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357–63.
52. 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;22:299–305.

53. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, Mahrous H, Porter TR. Peak atrial systolic mitral annular velocity by doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:353–60.

54. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popović ZB, Thomas JD, et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:172–80.

55. Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, Bermann AM, Ferreiro DE. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for the assessment of atrial function. *World J Cardiol* 2010;2:163–70.

56. Teske AJ, De Boeck BW, Olimulder M, Prakken NH, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler-derived strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:275–83.

57. Meris A, Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:823–31.

58. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:277–313.

59. Kaul S, Miller JG, Grayburn PA, Hashimoto S, Hibberd M, Holland MR, et al. A suggested roadmap for cardiovascular ultrasound research for the future. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:455–64.
60. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–50.
61. 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107–33.
62. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251–259.
63. McMurray JJ, Carson PE, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Ptaszynska A, Staiger C, Donovan JM, Massie BM. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:149–156.
64. Masugata H, Mizushige K, Senda S, Lu X, Kinoshita A, Sakamoto H, et al. Evaluation of left atrial wall elasticity using acoustic microscopy. *Angiology* 1999;50:583–90.
65. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87–95.
66. 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;3:231–9.

67. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation* 2006;113:2089–96.
68. Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004;110:1263–1268.
69. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, Long CS, Kraskauskas D, Smithson L, et al. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation* 2009;120:1951–60.
70. Broberg CS, Chugh SS, Conklin C, Sahn DJ, Jerosch-Herold M. Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:727–34.
71. Jellis C, Martin J, Narula J, Marwick TH. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:89–97.
72. Leong DP, Madsen PL, Selvanayagam JB. Non-invasive evaluation of myocardial fibrosis: implications for the clinician. *Heart* 2010;96:2016–24.
73. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953–59.

**Myokardiale systolische und diastolische Dysfunktion  
des rechten Ventrikels  
in Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion**

**Detaillierte Beschreibung der Methoden und Ergebnisse**

**Daniel A. Morris et al. Right ventricular myocardial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011 Aug;24(8):886-97.**

**Myokardiale systolische und diastolische Dysfunktion  
des linken Atriums  
in Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion**

**Detaillierte Beschreibung der Methoden und Ergebnisse**

**Daniel A. Morris et al. Left atrial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011 Aug;24(8):651-62.**

**Myokardiale systolische und diastolische Dysfunktion  
des linken Ventrikels  
in Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion**

**Detaillierte Beschreibung der Methoden und Ergebnisse**

**Daniel A. Morris et al. Myocardial systolic and diastolic consequences of left ventricular mechanical dyssynchrony in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Jul;13(7):556-67.**

### Anteilerklärung

Daniel Armando Morris hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1:

Daniel A. Morris; Mudather Gailani; Amalia Vaz Pérez; Florian Blaschke; Rainer Dietz; Wilhelm Haverkamp; and Cemil Özcelik. Right Ventricular Myocardial Systolic and Diastolic Dysfunction in Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2011;24(8):886-97.

85% Prozent.

Beitrag im Einzelnen:

Conception and design: Daniel A. Morris.

Acquisition of data: Daniel A. Morris; Mudather Gailani; Florian Blaschke; Cemil Özcelik.

Analysis and interpretation of data: Daniel A. Morris.

Critical revision of the manuscript: Daniel A. Morris; Amalia Vaz Pérez; Rainer Dietz; Wilhelm Haverkamp; and Cemil Özcelik.

Drafting of the article: Daniel A. Morris.

Publikation 2:

Daniel A. Morris; Mudather Gailani; Amalia Vaz Pérez; Florian Blaschke; Rainer Dietz; Wilhelm Haverkamp; and Cemil Özcelik. Left Atrial Systolic and Diastolic Dysfunction in Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2011;24(8):651-62.

85% Prozent.

Beitrag im Einzelnen:

Conception and design: Daniel A. Morris.

Acquisition of data: Daniel A. Morris; Mudather Gailani; Florian Blaschke; Cemil Özcelik.

Analysis and interpretation of data: Daniel A. Morris.

Critical revision of the manuscript: Daniel A. Morris; Amalia Vaz Pérez; Rainer Dietz; Wilhelm Haverkamp; and Cemil Özcelik.

Drafting of the article: Daniel A. Morris.



Publikation 3:

Daniel A. Morris; Amalia Vaz Pérez; Florian Blaschke; Hermann Eichstädt; Cemil Özcelik; and Wilhelm Haverkamp. Myocardial Systolic and Diastolic Consequences of Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony in Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2012; 13(7):556-67.

85% Prozent.

Beitrag im Einzelnen:

Conception and design: Daniel A. Morris.

Acquisition of data: Daniel A. Morris; Florian Blaschke.

Analysis and interpretation of data: Daniel A. Morris.

Critical revision of the manuscript: Daniel A. Morris; Amalia Vaz Pérez; Hermann Eichstädt; Wilhelm Haverkamp; and Cemil Özcelik.

Drafting of the article: Daniel A. Morris.

Doktorvater: Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp.

## **Lebenslauf**

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









### Ausgewählte Publikationen

- Daniel A. Morris; Mudather Gailani; Amalia Vaz Pérez; Florian Blaschke; Rainer Dietz; Wilhelm Haverkamp; and Cemil Özcelik. Left Atrial Systolic and Diastolic Dysfunctions in Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:651-62.

Impact Factor: 3.707

- Daniel A. Morris; Mudather Gailani; Amalia Vaz Pérez; Florian Blaschke; Rainer Dietz; Wilhelm Haverkamp; and Cemil Özcelik. Right Ventricular Myocardial Systolic and Diastolic Dysfunction in Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:886-97.

Impact Factor: 3.707

- Daniel A. Morris; Amalia Vaz Pérez; Florian Blaschke; Hermann Eichstädt; Cemil Özcelik; and Wilhelm Haverkamp. Myocardial Systolic and Diastolic Consequences of Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony in Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (European Journal of Echocardiography) 2012;13:556-67.

Impact Factors: 2.317

## Komplette Publikationsliste

### Wissenschaftliche Arbeiten als Hauptautor

- Daniel A. Morris; Mudather Gailani; Amalia Vaz Pérez; Florian Blaschke; Rainer Dietz; Wilhelm Haverkamp; and Cemil Özcelik. Left Atrial Systolic and Diastolic Dysfunctions in Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:651-62.

- Daniel A. Morris; Mudather Gailani; Amalia Vaz Pérez; Florian Blaschke; Rainer Dietz; Wilhelm Haverkamp; and Cemil Özcelik. Right Ventricular Myocardial Systolic and Diastolic Dysfunction in Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:886-97.

- Daniel A. Morris; Amalia Vaz Pérez; Florian Blaschke; Hermann Eichstädt; Cemil Özcelik; and Wilhelm Haverkamp. Myocardial Systolic and Diastolic Consequences of Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony in Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (European Journal of Echocardiography) 2012;13:556-67.

- Daniel A. Morris; Leif-Hendrik Boldt; Hermann Eichstädt; Cemil Özcelik; and Wilhelm Haverkamp. Myocardial systolic and diastolic performance derived by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2012;5(5):610-20.



### **Wissenschaftliche Arbeit als Hauptautor auf Kongressen**

- Predictors of Outcome in Asymptomatic Aortic Stenosis: Incremental value of B-type Natriuretic Peptide. European Congress of Cardiology. Year 2007.
- Inter-Ventricular Asynchrony is superior to Intra-Ventricular Asynchrony to predict hemodynamic changes induced by Asynchrony. French Congress of Cardiology. Year 2006.
- Myocardial Radial Displacement is superior to Longitudinal to identify Contractile Reserve. New Approach using Speckle-Tracking Method (2D Strain). French Congress of Cardiology. Year 2006.
- Predictors of Outcome in Asymptomatic Aortic Stenosis: Role of Aortic Valve Compliance. European Congress of Cardiology. Year 2007.
- Non Invasive Estimation of Pulmonary Artery Diastolic Pressure in Patients with Chronic Heart Failure. European Congress of Cardiology. Year 2007.
- Tissue Doppler at Patient with Asymptomatic Severe Aortic Valve Stenosis: Relationship to Levels B-type Natriuretic Peptide. French Congress of Echocardiography. Year 2007.
- Relationship between Erythropoietin levels and Left Ventricular Function in Acute Myocardial Infarction. French Congress of Cardiology. Year 2006.
- Comparison of Five Formulas for Echocardiography estimation of Right Atrial Pressure in Heart Failure Patients. Argentinean Congress of Cardiology. Year 2007.
- Mediastinitis after Cardiovascular Surgery. Argentinian Congress of Cardiology. Year 2003.
- Influences of the Education in Heart Failure. Argentinian Internal Medicine Congress. Year 2004.

- Myocardial Changes in Dialysis. Argentinian Internal Medicine Congress. Year 2004.
  
- Myocardial Changes in Kidney Transplant. Argentinean Internal Medicine Congress. Year 2004.
  
- Endocarditis to Hacek Group. Argentinean Internal Medicine Congress. Year 2004.
  
- Psycho-Social Factors in Acute Coronary Syndromes. Argentinean Congress of Cardiology. Year 2005.

## **Danksagung**

Ich danke allen Studienteilnehmern für Ihre Bereitschaft, an dieser wissenschaftlichen Arbeit teilzunehmen.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp und PD Dr. med. Cemil Özcelik für die Unterstützung bei dieser Forschungsarbeit.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, meiner Frau, meinen Freunden, und der Familie meiner Frau, die mich immer unterstützen und mir helfen.

### **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertation mit dem Thema: *"Myokardiale systolische und diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels, rechten Ventrikels, und linken Atriums in Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion"* von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Auch in Teilen stellt sie keine Kopie anderer Arbeiten dar und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

*Daniel Armando Morris*

Berlin, den 08.10.2012