

Aus dem CharitéCentrum 11 für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Gert Baumann
Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Echokardiographische Verlaufsuntersuchungen von Patienten
mit Systemischer Sklerose mittels 2D Speckle Tracking des
linken Ventrikels

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Karl Rieper

aus Leipzig

Inhaltsverzeichnis

I	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1	ABSTRACT	1
2	EINLEITUNG	4
2.1	SKLERODERMIE	4
2.1.1.	KLASSIFIKATION	4
2.1.2.	EPIDEMIOLOGIE	6
2.1.3.	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	7
2.1.4.	KLINIK	12
2.1.5.	DIAGNOSTIK	12
2.1.6.	THERAPIE	13
2.2	KARDIALE BETEILIGUNG BEI SKLERODERMIE	14
2.2.1.	EPIDEMIOLOGIE UND EINTEILUNG	14
2.2.2.	MYOKARDIALE FIBROSE UND MIKROVASKULÄRE KHK	14
2.2.3.	ERKRANKUNGEN DES PERIKARDS	15
2.2.4.	LEITUNGSSTÖRUNGEN	15
2.2.5.	RECHTSVENTRIKULÄRE DYSFUNKTION	15
2.2.6.	LINKSVENTRIKULÄRE DYSFUNKTION	16
2.2.7.	KARDIALE DIAGNOSTIK	17
2.3	ECHOKARDIOGRAFISCHE UNTERSUCHUNGEN UND KARDIALE MECHANIK	18
2.3.1.	TISSUE DOPPLER IMAGING	18
2.3.2.	STRAIN UND LINKSKARDIALE MECHANIK	20
2.3.3.	SPECKLE TRACKING ECHOKARDIOGRAPHIE	22
2.3.4.	GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN	23
2.3.5.	LINKSVENTRIKULÄRE SYSTOLISCHE FUNKTION	24
2.4	FRAGESTELLUNG	25
3	METHODEN	26
3.1	DETECT - STUDIE	26
3.2	PATIENTENKOLLEKTIV	27
3.3	ECHOKARDIOGRAFIE UND KONVENTIONELLE DOPPLER ECHOKARDIOGRAPHIE	28
3.4	2D SPECKLE TRACKING STRAIN ANALYSE	31
3.5	RECHTSHERZKATHETER	33
3.6	INTER- UND INTRAOBSERVERVARIABILITÄT	35
3.7	STATISTIK UND ABBILDUNGEN	35
4	ERGEBNISSE	36
4.1	KLINISCHE CHARAKTERISTIKA	36
4.2	KONVENTIONELLE ECHOKARDIOGRAPHIE	37
4.3	SPECKLE TRACKING STRAIN DATEN, TDI SYSTOLIC VELOCITIES UND LV SYSTOLISCHE FUNKTION	38
4.4	INTER- UND INTRAOBSERVERVARIABILITÄT	44
5	DISKUSSION	45
5.1	LVEF	45
5.2	STRAIN	46
5.3	REZEPTION	49
5.4	AUSBLICK: 3D SPECKLE TRACKING ECHOKARDIOGRAPHIE	51
5.5	LIMITATIONEN	54

6	ANHANG	56
6.1.	TABELLENVERZEICHNIS	56
6.2.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	57
6.3.	LITERATURVERZEICHNIS	58
6.4.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	65
6.5.	LEBENSLAUF	67
6.6.	PUBLIKATIONEN	69
6.7.	DANKSAGUNG	69

I Abkürzungsverzeichnis

ACA	Anti-centromere antibody
ACR	Area change ratio
AECA	Anti-endothelial cell antibody
ANA	Anti-nuclear antibody
APLAX	Apical long-axis
BMI	Body mass index
BNP	Brain natriuretic peptide
CMR	Cardiovascular magnetic resonance
CREST	Calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasias
CTGF	Connective tissue growth factor
dcSSc	Diffuse cutaneous systemic sclerosis
DLCO	Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide
EPC	Endothelial progenitor cell
ET	Endothelin
EULAR	European League Against Rheumatism
fQRS	Fragmentierter QRS- Komplex
IL	Interleukin
IVA	Isovolumetric Acceleration
KHK	Koronare Herzkrankheit
lcSSc	Limited cutaneous systemic sclerosis
ISSc	Limited systemic sclerosis
LV	Left ventricular
LVEF	Left ventricular ejection fraction
NO	Stickstoffmonoxid
PAH	Pulmonary arterial hypertension
PAP	Pulmonary artery pressure
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
PDGF	Platelet derived growth factor
PH	Pulmonary hypertension Hypertonie
PVR	Pulmonary vascular resistance
PW	Pulsed-Waved
RHK	Rechtsherzkatheter

ROI	Region of interest
RV	Right ventricular
SD	Standard deviation
SPECT	Single photon emission computed tomography
SSc	Systemic sclerosis
SVR	Systemic vascular resistance
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TDI	Tissue Doppler imaging
TGF	Transforming growth factor
VEGF	Vascular endothelial growth factor

1 Abstract

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene Bindegewebserkrankung, die im Verlauf zunehmender Erkrankungsdauer mit einer, zunächst asymptomatischen, kardialen Beteiligung einhergehen kann. Kardiale Manifestation ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit SSc. Daher ist eine frühzeitige Diagnostik der Herzbeteiligung essentiell. 2D Speckle Tracking Echokardiographie (2D STE) ist eine neue Methode zur Evaluation der Myokardfunktion. Sie macht sich die Bewegung von speziellen Mustern im Myokard (sog. Speckles) im echokardiografischen Bild zunutze, die markiert, und während der Herzaktion mit Hilfe eines semiatuomatischen Softwarealgorithmus verfolgt werden können. Aus ihrer veränderten Position zueinander, lässt sich der Strain berechnen. Der Strain ist das Verhältnis der Länge kontrahierter kardialer Muskelfasern in Bezug zu ihrer enddiastolischen Ursprungslänge. Subklinische funktionelle myokardiale Veränderungen lassen sich mit Hilfe der Strainberechnung anhand von STE zuverlässiger nachweisen als mit älteren echokardiografischen Verfahren wie z.B. dem Tissue Doppler imaging (TDI). Ziel dieser Monographie ist es, die Bedeutung der 2D STE bei SSc Patienten zur Detektion subklinischer Veränderungen der linksventrikulären systolischen Funktion zu beurteilen. Die Arbeitsgruppe der Charité Universitätsmedizin Berlin, der ich angehöre, untersuchte in einer monozentrischen Studie 19 Patienten mit SSc und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF), über einen Zeitraum von zwei Jahren. Damit ist unsere Studie die erste, bei der SSc Patienten mit STE im Follow-up untersucht wurden. Eine Pulmonale Hypertonie (PH), die ursächlich für sekundäre kardiale Veränderungen sein könnte, wurde bei allen Patienten vor Studieneinschluss mit Hilfe einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der Speckle Tracking Untersuchungen nach zwei Jahren zeigten eine signifikante, wenn auch geringe, Reduktion des Global Longitudinal Peak Systolic Strain, einem wichtigen Parameter der 2D STE, von -22,0% auf -20,8%. Die LVEF blieb dabei unverändert.

Die regionale Analyse ergab ein unterschiedliches Verteilungsmuster der Abnahme der linksventrikulären systolischen Funktion. Tendenziell waren im Follow-up alle Strain- Werte verringert, wobei die Ergebnisse nur in den medialen Segmenten des Vierkammerblicks signifikant waren. Nach zwei Jahren sank dort der mittlere

regionale Peak Systolic Strain von -21,9% auf -20,6%. Die linksventrikuläre diastolische Funktion blieb über den Beobachtungszeitraum stabil.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es sich bei der STE um eine sensitive und effiziente Methode zur Erkennung subklinischer kardialer Veränderungen bei SSc Patienten im Follow-up handelt.

Systemic sclerosis (SSc) is a rare connective tissue disease, which with increased duration, may be associated with initially asymptomatic cardiac manifestations. Involvement of the heart is the most common cause of death in SSc patients. Thus early detection is crucial. 2D speckle tracking echokardiography (2D STE) is a new diagnostic approach to evaluate myocardial function. STE allows to detect and track myocardial artefacts („speckles“) in echocardiographic images, throughout the cardiac cycle. Based on their position relative to each other during cardiac motion, the strain can be calculated. Therefore strain depicts the ratio of contracted cardiac muscle fibre length compared to its late diastolic length. Subclinical cardiac changes can be detected more reliably based on STE-derived strain analysis compared to older echocardiographic techniques such as tissue doppler imaging (TDI).

The purpose of this dissertation is to evaluate the significance of 2D STE in the detection of subclinical left ventricular changes in SSc patients.

The team at Charité Universitätsmedizin Berlin, which I am a member of, examined 19 SSc patients with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) as part of a monocentric study over a period of two years. Thus our study is the first one to use serial STE in SSc patients.

Pulmonary hypertension (PH), which might have caused secondary cardiac changes, was excluded in all patients included in this study via right heart catheterization.

The results of STE analysis after two years showed a significant, although minor, decrease of global longitudinal peak systolic strain (which is an important parameter of 2D STE) from initially -22.0 to -20.8 at follow-up. LVEF remained unchanged.

Regional analysis revealed a heterogenous distribution pattern of decreased left ventricular, systolic function. By trend, follow-up results showed decreased strains in all segments, however only the results of medial segments of the four chamber view were statistically significant. The mean regional longitudinal peak systolic strain changed from -21.9 at baseline to -20.6 at follow-up. Left ventricular diastolic function was not found to be impaired.

Overall, STE was shown to be a sensitive and efficient follow-up method to detect subclinical cardiac changes in SSc patients.

2 Einleitung

2.1 Sklerodermie

2.1.1. Klassifikation

Bei der Sklerodermie, auch als systemische Sklerose (SSc) bezeichnet, handelt es sich um eine seltene Erkrankung des Bindegewebes, welche sich auf verschiedene Organe auswirkt. Neben der namensgebenden Haut können auch Herz, Lunge, Niere, und die Organe des Gastrointestinaltrakts betroffen sein. [1] Aufgrund des häufigen Auftretens von Autoantikörpern wird die SSc zu den Autoimmunerkrankungen gezählt. [2]

Sie kann in eine begrenzte (limited cutaneous systemic sclerosis, lcSSc) und eine diffuse (diffuse cutaneous systemic sclerosis, dcSSc) Verlaufsform unterteilt werden. Seltener Varianten sind das Overlap-Syndrom, die undifferenzierte Form und die Sklerodermie sine Scleroderma. (Tab. 1) Die begrenzte Form ist hauptsächlich auf die Haut der Extremitäten distal von Knie respektive Ellbogen beschränkt. Organmanifestationen, abgesehen von der Haut, bestehen seltener als bei der dcSSc. Typischerweise beginnt die lcSSc mit dem Raynaud-Syndrom, welches durch Vasospasmen kleiner Gefäßen charakterisiert ist. Diese werden in der Regel durch Kälte oder Stress ausgelöst und können zu Ischämie führen. Das Raynaud-Syndrom geht der Hautsymptomatik teils Jahre voraus. Zusätzlich können weitere Symptome des CREST-Syndroms auftreten, welches sich neben dem Raynaud-Syndrom durch Calcinosis cuti, ösophageale Dysfunktion, Sklerodaktylie und Telangiektasien auszeichnet. Dahingegen sind bei der diffusen Form verstärkt innere Organe und die Haut der proximalen Extremitäten, sowie des Gesichts und Rumpfes betroffen. [2, 3] Kardiale Beteiligung ist zwar primär häufiger bei dcSSc, tritt jedoch auch bei limitierter Verlaufsform auf. Bei letzterer kommt es im Verlauf häufig zur pulmonalen Hypertonie (PH), wodurch eine sekundäre Herzbeteiligung resultieren kann. [4]

Verlaufsform SSc	%
Begrenzte Form (lcSSc)	49
Diffuse Form (dcSSc)	32
Overlap-Syndrome	11
Undifferenzierte Form	7
Sklerodermie sine Scleroderma	1

Tabelle 1: Verteilung der Verlaufsformen der SSc aus dem Register des Deutschen Netzwerks für Systemische Sklerodermie (DNSS) [1]

Bei der Sklerodermie sine Scleroderma handelt es sich um eine äußerst seltene Form, bei der Betroffene zwar sowohl Zeichen mikrovaskulärer Schädigung (in Form von auffälliger Nagelfalzkapillaroskopie), als auch antinukleäre Antikörper (ANA) sowie eine Beteiligung innerer Organe aufweisen, jedoch *keine* Hautbeteiligung festzustellen ist. [5] Das Overlap-Syndrom ist eine Mischform mit Eigenschaften der SSc und anderer Autoimmunkrankheiten. [2]



Abbildung 1: Der Künstler Paul Klee wird 1936 mit systemischer Sklerodermie diagnostiziert [6] ; Foto (Creative Commons) aufgenommen 1911 von Alexander Eliasberg [7]

1980 wurde die erste Klassifikation der SSc von der American Rheumatism Association veröffentlicht. Nach deren Kriterien wurde die SSc von anderen Bindegewebserkrankungen abgegrenzt. Erst in der Klassifikation nach LeRoy et al., erfolgte die Unterscheidung zwischen in dcSSc und lcSSc. [5]

2.1.2. Epidemiologie

Weltweit geht man von ca. 40-200 Neuerkrankungen der SSc pro 1 Mio. Einwohner aus, wohingegen in Deutschland eine Inzidenz von 1-2 Personen pro 100.000 Einwohner angenommen wird. [1]

In den USA rechnet man mit einer Prävalenz von 75.000 - 100.000 Betroffenen [2], was ungefähr der Prävalenz von Europa entspricht, welche mit 150 – 300 Fällen pro 1 Mio. Einwohner angegeben wird.

Die Geschlechtsverteilung liegt bei ca. 10:1 auf Seiten der Frauen, bei einem durchschnittlichen Krankheitsbeginn im Alter von 45 Jahren. [2, 3] Die Ursache für das deutlich häufigere Auftreten bei Frauen bleibt unklar. In einer Studie von Nashid et al. [8] von 2011, zeigte sich auch bei der Verteilung innerhalb verschiedener Ethnien Unterschiede. 71,1% der Studienteilnehmer waren Weiße, 16% Afro-Amerikaner, 9,5% Lateinamerikaner und 3,4% Asiaten oder nicht bekannt. Dabei litten die afroamerikanischen Patienten und die Betroffenen mit spätem Krankheitsbeginn unter schwereren Verlaufsformen der SSc.

Zur Todesursache von SSc Patienten ergeben Daten der European League against Rheumatism (EULAR) [9] bei 55% der SSc Patienten einen direkten Zusammenhang mit SSc. 19% der Patienten der fast 6000 Patienten der EULAR Datenbank starben an pulmonaler Fibrose, 14% an den Folgen pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH = spezielle Form der PH, bei der histologische Veränderungen der Pulmonalarterien nachweisbar sind [10]) und ebenfalls 14% aufgrund von primärer myokardialer Beteiligung. Somit gehören Lungenveränderung zu den häufigsten Todesursachen bei SSc Patienten. Bei 4% wurden renale und bei 3% gastrointestinale Ursachen festgestellt. [3]

Von entscheidender Bedeutung ist auch die kardiale Beteiligung, die für 20-26% der Todesfälle verantwortlich ist und damit ebenfalls zu den häufigsten Todesursachen bei SSc Patienten gehört. Die meisten Todesfälle lassen sich auf Arrhythmien und Herzinsuffizienz zurückführen. Jede kardiale Beteiligung bei SSc erfordert

diagnostische Maßnahmen, wie z.B. echokardiographische Verfahren, zur Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung. [9, 11, 12] Kardiale Beteiligung kann entweder primär, durch myokardiale Fibrosierung, oder sekundär z.B. durch PAH bedingt sein. Je nach Studie gibt es jedoch verschiedene Angaben hinsichtlich kardialer Beteiligung bei SSc. Eine Meta-Analyse von 2005 [13] bestätigt die EULAR Daten bezüglich der Bedeutung kardialer Beteiligung, welche sie in 15% aller Todesfälle der SSc als ursächlich betrachtet. Eine italienische Studie [14] beziffert diese mit 36% deutlich höher. [15] 1012 Patienten wurden in die Auswertung einbezogen, wobei bei 32% mit dcSSc und 23% mit lcSSc eine Herzbeteiligung beobachtet wurde. [16] Bei all diesen Studien zeigt sich trotz teils abweichender Zahlen eine enge Korrelation zwischen kardialen Veränderungen bei SSc Patienten und ihrer Mortalität.

2.1.3. Ätiologie und Pathogenese

Die SSc ist eine komplexe Erkrankung, deren Ursache bis heute ungeklärt ist. Es werden verschiedene auslösende Faktoren und Einflüsse auf die Krankheitsentstehung diskutiert.

Infektionen mit Parvovirus B19, Cytomegalievirus (CMV) oder Helicobacter Pylori können ursächlich für Endothelschäden aufgrund direkter viraler Zytotoxizität, oder indirekt über Antikörper durch molekulares Mimikry sein. [17] Weiterhin werden Zusammenhänge mit Umwelteinflüssen vermutet. So sind einige Fälle zwischen dem beruflichen Umgang u.a. mit Siliciumdioxid und dem Auftreten von SSc beschrieben. [18] Auch genetische Zusammenhänge, welche unter anderem die HLA/MHC Region betreffen, wurden beobachtet. [3] Zudem wirken sich oxidativer Stress und die Bildung von Autoantikörpern auf die Pathogenese der SSc aus. [2]

Im Krankheitsverlauf spielen vaskuläre Schädigung, immunologische Prozesse und Fibrosierung eine entscheidende Rolle. (Abb. 2)

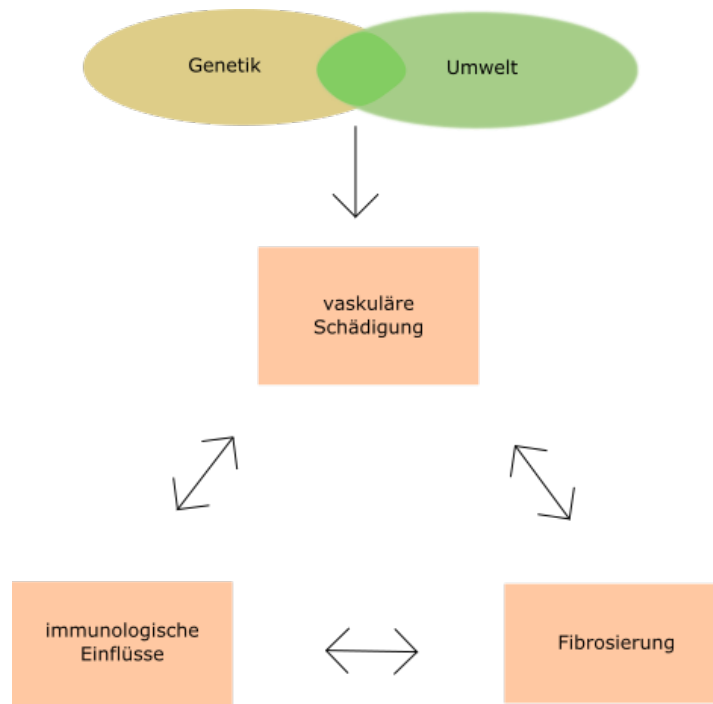


Abbildung 2: Pathogenese der SSc mod. nach [2]

2.1.3.1. Vaskuläre Schädigung

Als ausschlaggebenden Faktor der SSc werden mikrovaskuläre Störungen angenommen, welche sich in Form des Raynaud-Syndroms als frühestes Symptom manifestieren. [2] Sie können anhand von Nagelfalzkapillaroskopie nachgewiesen werden. Es ergibt sich ein Bild von „giant-bushy“ Kapillaren, Mikrohämorrhagien und Kapillarverlust. (Abb. 3) [19] Für die Schädigungen sind unter anderem gegen das Endothel gerichtete Antikörper (AECA) verantwortlich, deren Auftreten mit ausgeprägter Organbeteiligung korreliert. Dabei wird die Sekretion der vasodilatatorisch- und thrombozytenaggregationshemmend wirkenden Substanzen PG- I₂ und Stickstoffmonoxid (NO) gestört. Das stark vasokonstriktorisch wirkende Endothelin- 1 (ET- 1) hingegen wird vermehrt freigesetzt, wodurch sich die Vasospasmen beim Raynaud- Syndrom erklären lassen. Es kommt zur Verengung bis hin zum Verschluss der Gefäße, was zu Ischämie und schließlich Reperfusionverletzung mit Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies führt. Dies fördert den fibrotischen Umbau der Gefäßwände ebenso wie die Freisetzung von Zytokinen (s.u.) und ET- 1, welches die Kollagensynthese stimuliert und die Aktivität der Matrix- Metalloproteinase inhibiert. Zudem kommt es zu einer verstärkten Expression von Zelladhäsionsmolekülen, was wiederum die Transmigration von

Leukozyten durch das Endothel befördert. Inflammatorische Zellen werden durch die Freisetzung von Mediatoren aus dem geschädigten Endothel aktiviert. [2, 20] Trotz vaskulärer Schäden und Überexpression pro-angiogenetischer Faktoren wie z.B. Vascular endothelial growth factor (VEGF) mangelt es an effektiver Angiogenese. VEGF kann den Verlauf der SSc sogar verschlimmern, indem es die Proliferation von glatten Muskelzellen und Perizyten stimuliert. [19] Letztere wiederum können sich, durch Ischämie induziert, zu Kollagen produzierenden Myofibroblasten umwandeln. [20] Auch die Vaskulogenese, welche auf zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (EPC) basiert, ist gestört und manifestiert sich mit einer abnehmende Zahl der zirkulierenden EPC im Krankheitsverlauf. [2]

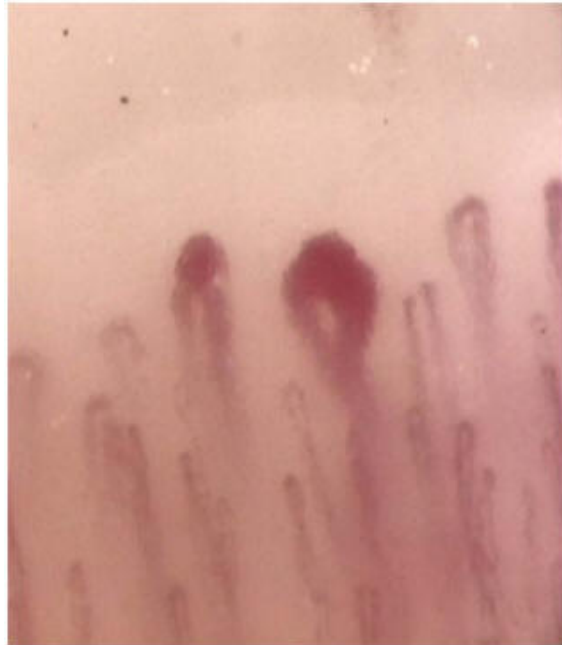


Abbildung 3:

Das Nagelfalzkapillaroskopische Bild eines 76-jährigen Patienten mit SSc zeigt dilatierte Kapillaren sowie eine Megakapillare (Abbildung nach Creative Commons Attribution License) [21]

2.1.3.2. Immunologische Einflüsse

Die Rolle des Immunsystems wird durch den Nachweis von Antikörpern deutlich. Antinukleäre Antikörper (ANA) lassen sich bei ca. 90% aller Erkrankten feststellen. Darunter fallen die Anti-Topoisomerase-1- (Scl 70), Anti-Zentromer - (ACA) und Anti-RNA-Polymerase III Antikörper. [2] Außerdem lassen sich Anti-nukleoläre- und funktionelle Antikörper finden. Die Antikörper und deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf bzw. ihre Bedeutung für die Pathogenese der SSc sind in Tab. 2 zusammengefasst. [20]

Antikörper	Bedeutung für Pathogenese bzw. Krankheitsverlauf
------------	--

ANA

Anti-Topoisomerase 1 (Scl-70)	Korrelation mit schlechterer Prognose, pulmonaler Fibrose und höherer Mortalität [2]; Fördert Produktion von IL-6, TGF- β , IL-17; Hemmt Freisetzung von IL-10 [20]
Anti-Zentromer (ACA)	Korrelation mit erhöhtem Risiko für PAH [2] und CREST [20]
Anti-RNA-Polymerase-III	Korrelation mit erhöhtem Risiko für Sklerodermie assoziierte renale Krise [2]

Anti- nukleoläre Antikörper

Anti-Fibrillin-1	Aktivierung von Fibroblasten, Stimulation der Freisetzung von TGF- β ; Korrelation mit starker Haut- und systemischer Beteiligung und höherer Mortalität
Anti-Th/To	Korrelation mit milder, limitierter Verlaufsform
Anti-RNAP-III	Assoziation mit schwerer Hautsymptomatik, Sklerodermie assoziierter renaler Krise und Hinweise auf Zusammenhang mit Malignität [20]

Funktionelle Antikörper

Anti-Angiotensin-Rezeptor	Binden an Rezeptoren d. Endothelzellen, Fördert Expression von TGF- β ; Korrelation mit schwererer Verlaufsform und höherer Mortalität
Anti- Endothelin-A-Rezeptor	
Anti- Methionin-Sulfoxid-Reduktase-A	Korrelation mit Herz- Lungen- und Nierenbeteiligung
Pro-PDGF	Stimulatorischer Antikörper: Fördert Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, sowie Typ-1 Kollagenexpression [20]

Tabelle 2: Auswahl von Antikörper mit Bedeutung für Pathogenese/Krankheitsverlauf der SSc

Abgesehen von Antikörpern spielen Zytokine und Wachstumsfaktoren eine wichtige Rolle im Krankheitsprozess. TH-1 Zellen sezernieren Interferon- γ , das Monozyten zu Makrophagen aktiviert. Alternativ geschieht dies vermittelt durch IL- 4 und IL- 13 aus TH- 2 Zellen. Makrophagen wiederum sezernieren Platelet Derived Growth Factor (PDGF) und Transforming Growth Factor Beta (TGF- β ; Tab 3). [20] TGF- β wirkt stark pro-fibrotisch und wird wie der Connective tissue growth factor (CTGF s.u.), auf den es aktivierend wirkt, von reaktiven Sauerstoffspezies stimuliert. [2]

Zytokin/ Wachstumsfaktor	Bedeutung für Pathogenese bzw. Krankheitsverlauf
IL-4	Stimulation der Fibroblastenproliferation, Kollagensynthese, TGF- β Produktion und Infiltration mononukleärer Zellen
IL-6	Aktivierung von CD20 positiven B Zellen
IL-10	Hemmt Kollagenablagerung (IL-10 erniedrigt bei SSC Patienten)
IL-13	Korrelation mit Mortalität aufgrund PAH und Grad der Fibrose; Fibroblastenstimulation (direkt und via TGF- β); Nagelfalzkapillarskopische Veränderung
TGF- β	Stimulation der Kollagensynthese (direkt und via CTGF und ET-1) , Hemmung der Metalloproteinasesynthese
PDGF	Zytokinstimulation, chemotaktisch, mitogen, vasoaktiv, Regulation des Auf-/ Abbaus der Extrazellulärmatrix
CTGF	Verstärkte Expression von Fibronectin, Kollagen und Integrin

Tabelle 3:
Auswahl von Zytokinen und Growthfaktoren mit Bedeutung für die Pathogenese der SSc [2, 20]

Sowohl B- als auch T-Zellen sind in der Pathogenese der SSc von Bedeutung. B-Zellen sind nicht nur an der Autoantikörperproduktion beteiligt, sondern wurden auch in Haut- und Lungenbiopsien bei SSc Patienten gefunden. Auch T-Lymphozyten konnten in Biopsien dieser Organe gewonnen werden. Diese sind zudem maßgeblich für die Zytokinproduktion verantwortlich. [20]

2.1.3.3. Fibrose

Als Fibrose bezeichnet man eine starke Produktion von Proteinen der Extrazellulärmatrix, insbesondere von Kollagen. [20] Bei der SSc kann es in Haut, Gefäßen, im muskuloskeletalem System und in den Organen zu fibrotischen Umbauprozessen kommen. Dies geschieht im Wesentlichen durch Fibroblasten und Myofibroblasten, bei denen es sich um kontraktile Zellen handelt, welche sowohl die Eigenschaften von Fibroblasten, als auch die glatter Muskelzellen besitzen. [22] Fibrose findet verstärkt in inflammatorischem Gewebe statt und wird durch die bereits genannten Mediatoren TGF- β , PDGF, VEGF, ET-1, IL-13 und viele weitere unterstützt. Außerdem wird sie von Chemokinen gefördert, welche Myofibroblasten und zytokinproduzierende Makrophagen rekrutieren. Auch die Dysbalance zwischen Matrix-Metalloproteinasen und deren Inhibitoren führen zu Fibrose. Diese resultiert in Vernarbung und Funktionsverlust differenzierten Gewebes. [20]

2.1.4. Klinik

Die obligate dermale Manifestation beinhaltet in der Regel 3 Stadien: Ödem, Induration und Atrophie. Die damit verbundene Straffung des Gewebes geht nicht selten mit Sklerodaktylie und schmerzlosen Kontrakturen einher, gelegentlich auch in Verbindung mit Nekrose, sichtbaren Narben und Ulzerationen v.a. an den Fingern. Im Gesicht äußert sich die Gewebeveränderung häufig in Form einer Mikrostomie mit radiären Falten und Hypomimie. Auch das Raynaud-Syndrom zeichnet sich durch 3 Stadien aus: Blässe, livide Verfärbung aufgrund einer Zyanose mit anschließender Rötung durch Hyperperfusion.

Neben kardialer Manifestation (s.u.) kommt es häufig zu Gelenkbeteiligung in Form von Arthritis und Arthralgien. Ösophageale Beteiligung äußert sich v.a. in Form von Refluxbeschwerden. Pulmonale Störungen zeigen sich als restriktive Ventilationsstörung mit erhöhter Anfälligkeit für Pneumonien und der Ausbildung einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH). Zudem steigt das Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken. Eine Beteiligung der Nieren kann sich z.B. in Form eines nephrogenen Hypertonus oder renalen Krisen manifestieren. [4]

2.1.5. Diagnostik

Ein bestehendes Raynaud-Syndrom mit darauffolgender Verdickung und Verhärtung der Haut lassen auf ein Vorliegen einer SSc aufmerksam werden. Klinisch gibt der modifizierte Rodnan Skin Score Aufschluss über den Grad der Hautfibrose. Zur

Berechnung des Scores wird die Hautverdickung von Hautfalten in 17 verschiedenen Körperarealen in 4 Grade eingeteilt (0= normale Haut bis 3= starke Sklerosierung) und addiert. Somit umfasst der modifizierte Rodnan Skin Score eine Abstufung von 0-51 Punkten. [23]

Auch eine Hautbiopsie kann differentialdiagnostisch sinnvoll sein. Die Auffälligkeiten bei der Nagelfalzkapillaroskopie unterstützen die Diagnose SSc. [5]

Der Nachweis von Autoantikörpern ist essentiell bei der Diagnosestellung der SSc. Antikörper können mittels Immunfluoreszenz, Immunpräzipitation, Immunoassays und Immundiffusion nachgewiesen werden. [1] Zudem muss die Beteiligung der Organe evaluiert werden. Neben kardialer Diagnostik (s.u.) ist die Prüfung der Lungenfunktion, Ösophagusmotilität und Nierenfunktion von Bedeutung. Bei Verdacht auf Calcinosis cutis kann ein Röntgenbild des betroffenen Areals hilfreich sein. [4] Zudem kommt der „American College of Rheumatology/EULAR Score“ zur Klassifikation der SSc zum Einsatz. Dieser berücksichtigt Hautverdickungen der Finger, Läsionen der Fingerspitzen, Teleangiektasien, Lungenbeteiligung, Raynaud-Syndrom und Antikörper. Sensitivität und Spezifität der Klassifikationskriterien betragen jeweils ungefähr 90%. [24]

2.1.6. Therapie

Da es keine kausale Therapie der SSc gibt, verfolgt die Behandlung verschiedene Strategien. Zunächst besteht die Möglichkeit, die Immunantwort mittels Immunsuppressiva zu reduzieren. Zu den etablierten Medikamenten gehören Methotrexat, Azathioprin und Cyclophosphamid, z.T. in Verbindung mit Kortikosteroiden. [20] Zudem deuten verschiedene Studien auf die Wirksamkeit von Mycophenolat mofetil bei Haut- und Lungenveränderung hin. [25] Mit Biologicals wie Rituximab und Tocilizumab kann spezifisch die B- Zellantwort reduziert werden. Außerdem kann das Fehlen von PG-I₂ durch sein synthetisches Derivat Iloprost kompensiert werden. Dieses hemmt zudem CTGF. Dem NO - Mangel kann mit Phosphodiesterase-5 Hemmern wie Sildenafil und Tadalafil entgegengewirkt werden. Der ET-1 Überschuss kann man mit ET-1 Rezeptorantagonisten wie Bosentan kontrolliert werden. Der c-Abl Kinaseinhibitor Imatinib wird im Tiermodell im Einsatz gegen Fibrose erprobt. [25] Minocyclin wird bei ausgeprägter Calcinosis cutis eingesetzt. Außerdem sind ACE-Hemmer prognoseverbessernd bei Nierenbeteiligung. [4] Die hämatopoetische Stammzelltransplantation bietet bei

therapierefraktären Verläufen die Möglichkeit dem Prozess der Fibrosierung entgegen zu wirken. [20]

2.2 Kardiale Beteiligung bei Sklerodermie

2.2.1. Epidemiologie und Einteilung

Der Anteil der SSc Patienten bei denen klinisch eine kardiale Dysfunktion nachgewiesen werden kann beträgt 15-25%. [11, 26-28] Im Vergleich dazu weisen bis zu 80% aller SSc Patienten postmortal eine histologisch gesicherte Herzbeteiligung auf. [12, 29, 30] Dieses Missverhältnis lässt darauf schließen, dass myokardiale Beteiligung bei SSc Patienten nur unzureichend diagnostiziert wird. [12, 31] Selbst bei vorhandenen klinischen Symptomen kommt es häufig zu Fehlinterpretationen, da die Symptomatik, wie z.B. Dyspnoe, oft unspezifisch ist und daher fälschlicherweise eher pulmonale Fibrose bzw. PAH dafür verantwortlich gemacht werden. [12] Das Übersehen kardialer Symptome kann schwerwiegende Folgen haben, da 20-26% der Todesfälle der SSc auf eine Herzbeteiligung zurückgeführt werden können. [13] Dies macht deutlich, dass eine frühzeitige Diagnostik essentiell ist. [9, 11, 12]

Zu den kardialen Komplikationen gehören links- und rechtsventrikuläre Dysfunktion (systolisch und diastolisch), mikrovaskuläre koronare Herzkrankheit (KHK), Klappeninsuffizienz, Erkrankungen des Perikards, myokardiale Fibrose, Hypertrophie und Leitungsstörungen, welche sich klinisch als Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod manifestieren können. [16, 32, 33] Diese können Zeichen einer primären Herzbeteiligung sein (beispielsweise durch Vasospasmen der kleinen Koronararterien) oder sekundär (durch PAH, interstitielle Lungenkrankheit oder Nierenbeteiligung) verursacht werden. [15, 16]

2.2.2. Myokardiale Fibrose und mikrovaskuläre KHK

Es wird davon ausgegangen, dass Myokardfibrose und mikrovaskuläre Schädigung durch den gleichen Mechanismus wie auch die entsprechenden Veränderungen der Haut und anderen Organe verursacht werden (s.o.). Wahrscheinlich folgen auf mikrovaskuläre Schädigung Ischämie und Entzündung verbunden mit einer Autoimmunantwort, was wiederum zur Aktivierung von Fibroblasten führt. Darauf folgt eine übersteigerte Kollagenbildung mit daraus resultierender Fibrose des

Parenchyms. Dabei unterscheidet sich das Ausmaß der Fibrose nicht zwischen dcSSc und lcSSc. Trotz Funktionserhalt der großen epikardialen Koronararterien kommt es aufgrund von mikrovaskulären Schäden mit konzentrischer Intimahypertrophie zu einer verminderten Koronarreserve, also einer eingeschränkten Fähigkeit die koronare Durchblutung bei zunehmender Belastung zu steigern. [15]

2.2.3. Erkrankungen des Perikards

Zu den Komplikationen einer Perikardbeteiligung gehören die akute Perikarditis, die konstriktive Perikarditis, Perikarderguss und Perikardtamponade. [31] Post mortem lässt sich in bis zu 78% der SSc Patienten eine Perikardbeteiligung feststellen. [34] Klinische Symptome deswegen sind jedoch nur bei 5-16% der Patienten zu verzeichnen. [31] Ein Zusammenhang zwischen Perikardbeteiligung und erhöhter Morbidität kann beobachtet werden. Die Pathophysiologie der Perikardbeteiligung bei SSc bleibt jedoch weitgehend unverstanden. [16] PAH gilt als bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung eines Perikardergusses bzw. in seltenen Fällen einer Perikardtamponade, die wiederum mit äußerst schlechter Prognose einhergeht. [35]

2.2.4. Leitungsstörungen

Zu den kardialen Leitungsstörungen bei SSc Patienten gehören Extrasystolen, Vorhofflimmern und -flattern, supraventrikuläre paroxysmale Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie (selten Bradykardie) und plötzlicher Herztod. [15, 16] Diese können durch myokardiale Fibrose im gesamten Leitungssystem entstehen, betreffen jedoch meist den Sinus-Knoten. [29, 36] Sichtbar werden die Leitungsstörungen im EKG in Form von Schenkel- und AV-Blocks (zweiten und dritten Grades), ventrikulären Spätpotentialen, Frequenzerhöhung und EKG-sVeränderungen, die einem abgelaufenen Myokardinfarkt entsprechen können. [31, 37-39] Es besteht keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Arrhythmie und Krankheitsdauer oder Hauterscheinungen, wohl aber zwischen dem Auftreten von Arrhythmie und der Mortalität. [15]

2.2.5. Rechtsventrikuläre Dysfunktion

Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen rechtsventrikulärer (RV) diastolischer Dysfunktion und PAH demonstriert werden. [40] Pathophysiologisch kommt es zunächst zu zur Proliferation von Fibroblasten im pulmonalarteriellen Stromgebiet. Dadurch kommt es zu einer Lumeneinengung und somit zur Steigerung

des pulmonalarteriellen Widerstandes. [41] Um eine konstante RV Auswurfleistung zu ermöglichen, kommt es zunächst zur Hypertrophie, welche im Verlauf zur Dilatation mit eingeschränkter RV Funktion oder Rechtsherzversagen führen kann. [42]

Im Gegensatz zur RV diastolischen Dysfunktion zeigt sich keine direkte Korrelation zwischen RV systolischer Dysfunktion und erhöhten pulmonalarteriellen Drücken (PAP), was die Schlussfolgerung nahelegt, dass neben PAH auch andere Ursachen für die RV systolische Dysfunktion in Frage kommen. Primäre Beteiligung des Myokards, bedingt durch myokardiale Fibrose und mikrovaskuläre Schädigung, sind dabei entscheidende Faktoren. [32, 43] Neue echokardiographische Methoden wie Tissue Doppler imaging (TDI) und Speckle Tracking Echokardiographie (STE) erleichtern die Abschätzung subklinischer Veränderungen der systolischen und diastolischen Funktion des rechten und linken Ventrikels bei SSc Patienten. [44, 45] Durch die Messung der rechts- und linksventrikulären Isovolumetric acceleration (IVA), lässt sich bereits eine minimale Verschlechterung der Kontraktionsfunktion nachweisen. [46, 47] Die IVA wird aus dem Quotienten der durch TDI ermittelten maximalen Myokardgeschwindigkeit (peak myocardial velocity) während der isovolumetrischen Kontraktion, geteilt durch die Beschleunigungszeit (acceleration time) ermittelt. [32] Auch die Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) ist ein etabliertes einfaches echokardiographisches Mittel zur Abschätzung der systolischen RV Funktion. Es handelt sich um die Differenz der Bewegung (in mm) des Trikuspidalannulus zwischen Diastole und Systole. Beträgt die Bewegung des Trikuspidalannulus <16mm, spricht man von einer systolischen RV Dysfunktion. [48] Der Parameter hat allerdings die Limitation nur die regionale (basale) RV systolische Funktion darzustellen. [49]

2.2.6. Linksventrikuläre Dysfunktion

LV systolische Dysfunktion kann als Folge von Fibrosierung auftreten. Es gibt auch Vermutungen, dass eine latente, anhaltende Myokarditis zu LV systolischer Dysfunktion führen kann. Dieser Pathomechanismus ist jedoch im Vergleich zur Entstehung der myokardialen Fibrose nur unzureichend beschrieben. In fortgeschrittenen Stadien der Sklerodermie kann häufig klinisch eine Herzinsuffizienz festgestellt werden. Meistens jedoch bleibt die systolische Dysfunktion klinisch inapparent. [31] Verdeutlicht wird dieser Umstand in einer Studie [50], in der mit Hilfe von Belastungstests Zeichen der LV systolischen Dysfunktion gezeigt werden

können, die in Ruhe nicht feststellbar sind. In der klinischen Praxis wird häufig die LVEF zu Bestimmung der LV systolischen Funktion bestimmt. Diese Methode ist jedoch limitiert, da sie die komplexen myokardialen Bewegungen (siehe 2.3.2. Strain und linkskardiale Mechanik) nicht vollständig abbildet. Auch neuere Methoden, wie die TDI, lassen Rückschlüsse auf die LV systolische Funktion zu, weisen jedoch ebenfalls deutliche Limitationen (siehe 2.3.1. Tissue Doppler imaging) auf. Dahingegen hat sich in einer Studie der Charité Berlin die Analyse der LV Verformung mittels STE bei subklinischen SSc Patienten mit erhaltener LVEF als sensitive Methode zur frühzeitigen Detektion der LV systolischen Dysfunktion erwiesen. Es zeigte sich ein verminderter Global Longitudinal Strain (s.u.) im Vergleich zu einer gesunden Kontrastgruppe. Dies kann Ausdruck einer subklinischen myokardialen Fibrose sein. [12]

2.2.7. Kardiale Diagnostik

Eine Herzbeteiligung bei SSc kann durch verschiedene Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden. Neben der Echokardiographie, die in 2.3. genauer besprochen wird, ist eine Reihe weiterer Untersuchungsverfahren zur Diagnostik einer kardialen Beteiligung bei SSc zu nennen.

- Das aus proBNP stammende Hormon BNP und seine inaktive Form N-terminales proBNP können Hinweis auf kardiale Beteiligung bei SSc sein, da sie bei RV und LV Dysfunktion im Blut erhöht sein können. [16]
- Außerdem können myokardiale Perfusionsdefekte mittels Thalliumchlorid Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) detektiert werden.
- Eine niedrigere rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion kann bei Patienten mit Herzbeteiligung auch mittels Radionuklidvetrikulographie unter Belastung bestimmt werden. Bei dieser Methode handelt es sich wie bei der SPECT um ein nuklearmedizinisches Verfahren, welches reproduzierbar und zuverlässig Rückschlüsse auf EF, Schlagvolumen und Wandbewegung zulässt. [33, 50, 51]
- Ebenso lässt sich CT basiert der Kalzium-Score der Koronargefäße berechnen. Dieser steigt von mit fortschreitender Erkrankungsdauer an. Dabei stellt die systemische Sklerodermie einen eigenen Risikofaktor für die Bildung kalziumhaltiger Plaques dar, unabhängig von allgemeinen Risikofaktoren wie Rauchen oder arterieller Hypertonie. [52]

- Auch das kardiale MRT (Cardiovascular magnetic resonance - CMR) kann hilfreich bei der Detektion von Veränderungen im Herzen sein. Beim CMR handelt es sich um eine qualitative, nicht invasive Methode um myokardiale Entzündung und Fibrose nachzuweisen. Neben der CMR basierten Strainberechnung, ist es auf T2 gewichteten Bildern möglich, ödematöses Herzgewebe festzustellen. Durch Hinzufügen von Gadolinium Kontrastmittel werden umschriebene fibrosierte Areale sichtbar. Neuere Methoden wie das T1 Mapping und die Quantifizierung des extrazellulären Volumens sind zudem in der Lage eine geringgradige diffuse myokardiale Fibrose eher als bisher zu detektieren. Dabei wird stellvertretend für Fibrose Flüssigkeit im verbreiterten Interstitium registriert. [53]

2.3 Echokardiografische Untersuchungen und kardiale Mechanik

2.3.1. Tissue Doppler imaging

Tissue Doppler imaging (TDI) ist eine echokardiografische Modalität anhand derer sich mittels Dopplertechnik die Geschwindigkeit (cm/s) des Myokards bestimmen lässt. (Abb. 4) Analog zum Blutfluss, der im konventionellen Doppler durch die Frequenzveränderung des reflektierten Ultraschalls gemessen wird, berechnet der Gewebedoppler die Gewebegeschwindigkeit des Herzens. Im Unterschied zum Blut, das aus kleinen, sich schnell bewegenden Zellen mit geringer Signalintensität besteht, liefert das Myokard eine niedrigere Geschwindigkeit mit höherer Signalintensität. [54] TDI ermöglicht durch Berechnung der Verkürzungs- bzw. Verlängerungsgeschwindigkeit des Muskels in der Systole bzw. Diastole eine Beurteilung der gesamten Herzaktion an einem definierten Punkt. [55]

Jedoch weist das TDI Limitationen auf: Es ist winkel-, signalrausch-, frame-rate- und untersucherabhängig. Winkelabhängigkeit bedeutet, dass die Messung der Gewebegeschwindigkeit mittels TDI abhängig vom Winkel des sich bewegenden Myokards zur Ausbreitungsrichtung des Ultraschalls ist. Je stärker der Winkel abweicht, desto stärker weicht auch die gemessene Geschwindigkeit von der tatsächlichen Geschwindigkeit ab. Zudem weisen TDI Bilder oft ein hohes Signalrauschen auf, was die Interpretation (v.a. die Differenzierung von Artefakten) erschwert und somit abhängig von den Fähigkeiten des Untersuchers ist. [56, 57] Unter Frame-Rate Abhängigkeit versteht man eine Korrelation der Frame-Rate (also

der Anzahl der Bilder pro Sekunde) mit der räumlichen und zeitlichen Auflösung des Bildes. [58]

Hinzukommend gibt es beim TDI-basierten Strain den sogenannten „Tethering-Effekt“ (engl. „to tether“ = anbinden). Dieser entsteht, wenn sich vernarbtes bzw. fibrosiertes Herzgewebe durch dessen Verbindung zum umliegenden intakten Myokard während der Herzaktion bewegt und so fälschlicherweise als kontraktiles Gewebe eingestuft wird. [57]

Für das TDI gibt es verschiedene Darstellungsmodi. Mit dem Farb-TDI lassen sich sowohl Geschwindigkeit als auch Richtung der Herzbewegung bestimmen. Zudem lassen sich nach der Untersuchung weitere Parameter wie z.B. der Strain (s.u.) berechnen, allerdings nur offline, also nach Beendigung der Untersuchung, und relativ zeitintensiv.

Beim pulsed-wave TDI (pw-TDI) wird dabei die Gewebegeschwindigkeit nur an einem Punkt gemessen. [56] Beide Verfahren ermöglichen die Messung von Herzaktionen kürzerer Dauer, wie beispielsweise der isovolumetrischen Kontraktion bzw. Relaxation. [59] Mit Hilfe von pw-TDI ermittelte Parameter, wie z.B. die IVA, können Aufschluss über die systolische Funktion bei SSc Patienten geben. [32] Auch die diastolische Myokardfunktion kann mittels pw-TDI ermittelt werden. [60] In Zusammenschau der o.g. wesentlichen Limitationen des TDI, ist die Analyse der myokardialen Funktion per Speckle Tracking Echokardiographie (STE) die überlegenen Alternative.

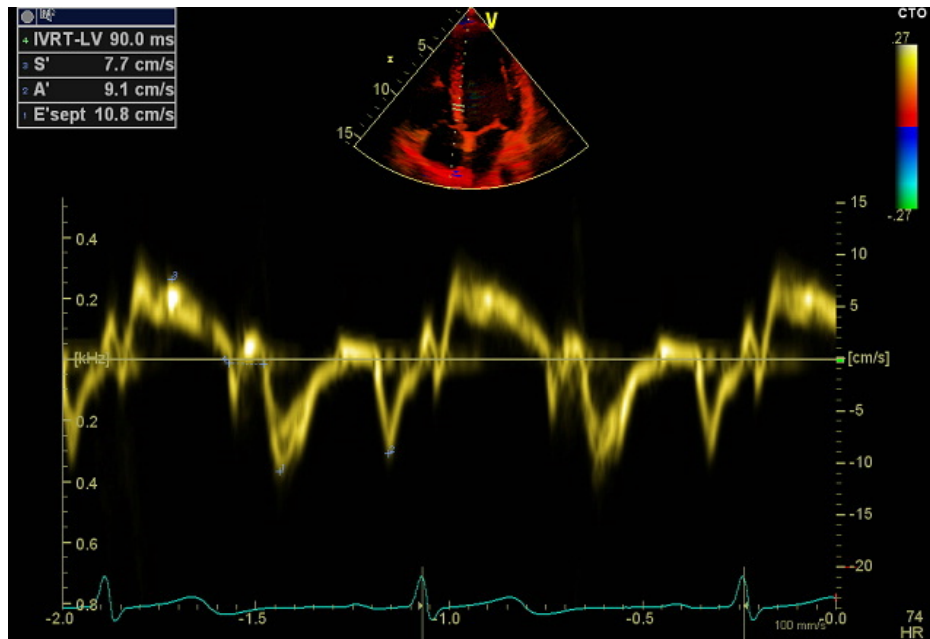


Abbildung 4: TDI: Normalbefund des linken Ventrikels mit normaler Gewebegeschwindigkeit; Geschwindigkeit der frühem Diastole (E') ist höher als die der Vorhofkontraktion (A')

2.3.2. Strain und linkskardiale Mechanik

Die Herzmuskelzellen sind im Wesentlichen in drei Bündelverläufen strukturiert und bestimmen somit die Hauptvektoren der Kontraktion. Den Zug der Herzbasis zum Apex bezeichnet man als longitudinale, den dazu senkrechten Zug, der zur Verbreiterung des Herzmuskels im Querschnitt führt, als radiale Kontraktion. Die zirkumferentielle Kontraktion ist der Vektor, der vertikal zu sowohl longitudinaler als auch radialer Zugrichtung verläuft und somit zu einer Radiusverkleinerung führt.

(Abb. 5)

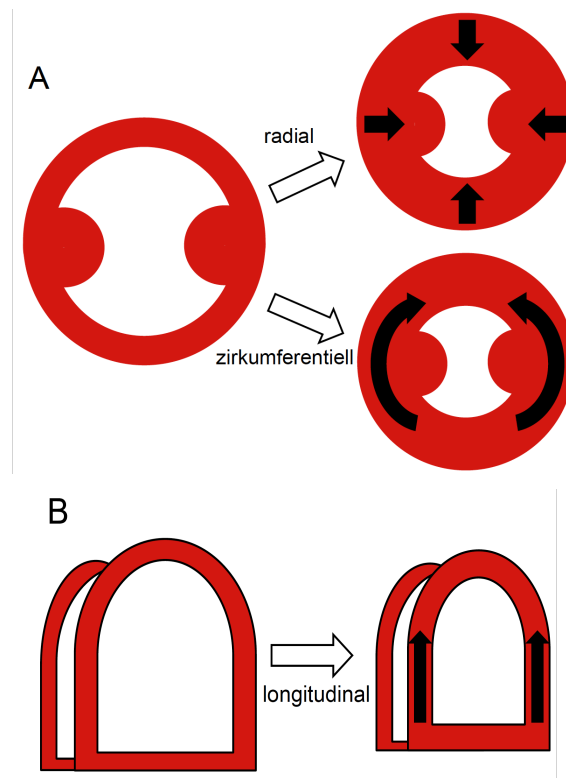


Abbildung 5: Systolische Deformation des linken Ventrikels: A: Radial u. zirkumferentiell im Kurzachsenschnitt; B: Longitudinal von apikal. Aufgrund zusätzlicher spiralförmig angeordneter Fasern ergibt sich zusätzlich eine basisnahe Rotation des Apex im- bzw. entgegen dem Uhrzeigersinn (hier nicht abgebildet; Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. S. Spethmann) [61]

Die regionale und globale Beurteilung dieser komplexen Abläufe erfordert eine Analyse des Strain anhand moderner echokardiographischer Methoden. Dazu eignen sich sowohl TDI, als auch das neuere Verfahren der 2D STE. Als Strain bezeichnet man die Länge der endsystolisch kontrahierten Muskelfaser in Bezug zu seiner Ursprungslänge im enddiastolischen Zustand. Der Strain wird nach der Lagrangian-Formel berechnet (Abb. 6)

Demnach ist der Strain eine geeignete Beschreibung des Ausmaßes myokardialer Verformung, die dimensionslos in Prozent angegeben wird. Per Definitionem wird die Verkürzung des Muskels mit einem negativen und dessen Verlängerung mit einem positiven Strain angegeben. Somit ergibt sich in der Systole ein negatives und in der Diastole ein positives Vorzeichen. [57]

$$\epsilon = (l-l_0) / l_0$$
$$\epsilon = \Delta l / l_0$$

ϵ = Strain
 l = Muskellänge endsystolisch
 l_0 = Muskellänge enddiastolisch
 Δl = Längenänderung

Abbildung 6: Strainberechnung anhand der Lagrangian Formel [62]

2.3.3. Speckle Tracking Echokardiographie

Bei dieser erstmals im Jahr 2004 beschriebenen Technik macht man sich das Auftreten von Artefakten im Ultraschall zunutze. Diese entstehen zufällig durch Streuung, Brechung und Reflektion von Schallwellen an Gewebestrukturen und werden als „Speckles“ bezeichnet. Während sie bei der Ultraschalluntersuchung störend sind, da sie Details und Kontrast mindern und ein Bildrauschen hervorrufen, können Speckles bei der offline Bildanalyse hilfreich sein. Einige von ihnen bewegen sich während der Herzaktion analog zum Myokard, wodurch man sie detektieren kann. Dies geschieht mit Hilfe eines Softwarealgorithmus, der die Speckles erkennt und während der gesamten Herzaktion Bild für Bild verfolgt. [57, 63, 64] (Abb. 7) Der Algorithmus ist semiautomatisch, da vom Untersucher zunächst die Grenzen des Myokards und (je nach Myokardstärke) die Region of Interest (ROI) festgelegt werden müssen. Aus der Verschiebung der Speckles lässt sich über die Lagrangian Formel der 2D-Strain berechnen.

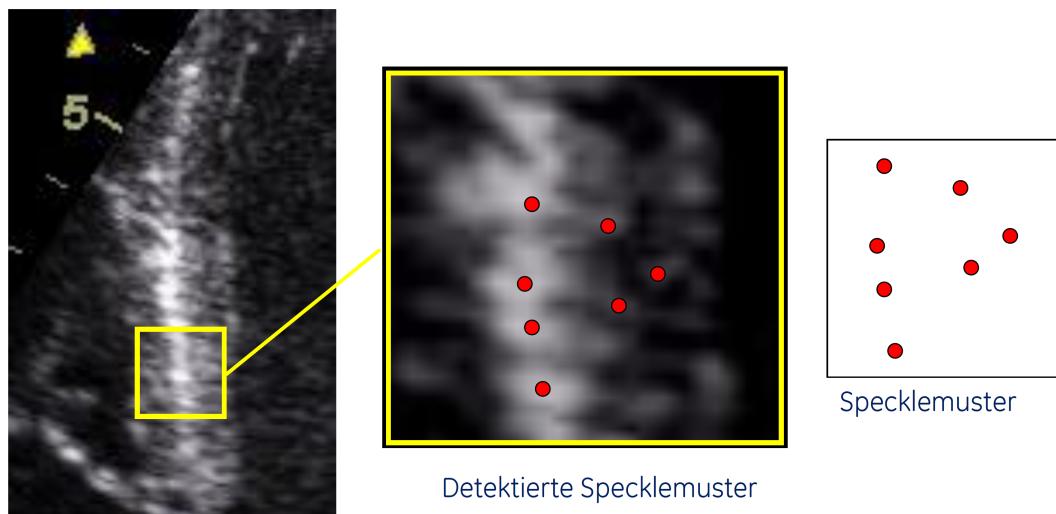


Abbildung 7: Verschiebung von Speckles im Septum interventriculare während der Herzaktion: Das Specklemuster kann über die Herzaktion verfolgt werden und gibt Aufschluss über den Grad der Deformierung (mit freundlicher Genehmigung von GE Healthcare)

STE ist eine neue Methode, die viele der wesentlichen Limitationen des TDI überwindet. Der Winkelabhängigkeit des TDI steht die richtungsunabhängige Strainanalyse auf Basis bereits erfolgter und offline gespeicherter Untersuchungen gegenüber. Auch das störende Signalrauschen ist beim STE geringer. Darüber hinaus ermöglicht der Semiautomatismus des Softwarealgorithmus eine Verringerung der Inter- und Intraobservervariabilität. Das Verfahren ist also weniger untersucherabhängig. [65, 66] Da beim STE der Strain - anders als beim TDI - nicht über die Gewebegeschwindigkeit gemessen wird, sondern über die Bewegung der Speckles zueinander in jedem Frame, kommt es auch nicht zum Tethering-Effekt (s.o.). [57]

2.3.4. Global Longitudinal Strain

Mit Hilfe von Speckle Tracking lässt sich der Global Longitudinal Strain berechnen. Er ist definiert als die Längenänderung der Region of Interest (ROI) zwischen Enddiastole und Endsystole. Der LV Global Longitudinal Strain ist der Durchschnittswert der longitudinalen Strains aller Segmente des linken Ventrikels und gibt damit Aufschluss über die longitudinalen Funktion des Ventrikels. (Abb. 8)

$$\text{Global Longitudinal Strain (\%)} = (l - l_0) / l_0 \times 100\%$$

l = Muskellänge endsystolisch

l_0 = Muskellänge enddiastolisch

Abbildung 8: Global Longitudinal Strain [67]

Mit dem Global longitudinal Strain lassen sich Aussagen über myokardiale Funktion bzw. Dysfunktion, Größe eines myokardialen Defekts und Erholung des Myokards nach Myokardinfarkt treffen. [67, 68] Bei KHK Patienten ist er bereits reduziert, bevor es zu Veränderungen der Wandkinetik oder der LVEF kommt. [69] Auch bei SSc Patienten spielt die Bestimmung des Global longitudinal Strains eine immer größere Rolle. Der Parameter ist wertvoll zur Einschätzung der Funktionsfähigkeit des Herzens und korreliert mit Rhythmusstörung bei SSc Patienten. [70] Außerdem gibt er Aufschluss auf frühe, subklinische, LV Veränderungen bei Patienten mit SSc und erhaltener LVEF. [12]

2.3.5. Linksventrikuläre systolische Funktion

Im klinischen Alltag wird zumeist die LVEF genutzt um Rückschlüsse auf die LV systolische Funktion zu ziehen. Dieser Parameter kann jedoch nicht vollständig die komplexe myokardiale Deformierung darstellen. [12] Außerdem kann er minimale Störungen der Kontraktilität (z.B. durch Fibrose) nicht ausreichend sensitiv erfassen. Hinzukommend wird trotz klarer Empfehlungen [71] die LVEF nicht biplan nach Simpson ermittelt, sondern oft nur visuell (durch sog. „eye-balling“) abgeschätzt und unterliegt so einer relevanten Inter- und Intraobservervariabilität. [72] Diese wird durch Anwendung der semiautomatischen Methode des STE reduziert.

Die myokardiale Bewegung im linken Ventrikel ist durch verschiedene spiralförmige Muskelfaserverläufe geprägt. Die subendokardialen Fasern verlaufen nach rechts. Subepikardial verhält es sich umgekehrt. Die verschiedenen Bewegungsmuster, also longitudinale und zirkumferentielle Verkürzung, sowie die radiale Verdickung und die Rotation, werden durch die verschiedenen Faserverläufe bedingt. [56] Die subendokardialen Fasern, welche am anfälligsten für Schädigung sind, beeinflussen maßgeblich die longitudinale Funktion. [73] Dahingegen bleibt die zirkumferentielle,

und die, aufgrund der spiralförmigen Faseranordnung, rotierende Bewegung länger unbeeinflusst, da sie durch epikardiale Muskelstränge und Fasern des mittleren Myokards bedingt sind. Da die LVEF hauptsächlich durch radiale [74] und zirkumferentielle [75] Bewegung beeinflusst wird, kann selbst bei relevanter Myokardschädigung eine normale LVEF vorliegen. [73] Die longitudinale Verkürzung hingegen wird am stärksten durch die empfindlichen subendokardialen Fasern beeinflusst, sodass sich dort bereits Veränderungen zeigen können, obwohl die Pumpfunktion und damit die LVEF noch keine Einschränkungen zeigen. [76]. Dies macht den longitudinalen Strain zu einem interessanten Parameter für die linksventrikuläre Funktion. [12]

2.4 Fragestellung

Die Bedeutung des TDI in der kardialen Diagnostik bei SSc wurde in mehreren Studien gezeigt. [44, 45, 77, 78]

In einer Studie der Charité, Berlin von 2010 [32] konnte ein frühe subklinische rechtsventrikuläre systolische Dysfunktion bei Patienten mit SSc mittels STE und TDI nachgewiesen werden. In einer Nachfolgestudie von 2012 [12] erfolgte der subklinischen Nachweis einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion bei SSc Patienten mit Hilfe von STE im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Diese Arbeiten unterstreichen die Bedeutung des 2D STE in der frühen kardialen Diagnostik bei SSc Patienten. 2D STE als semiautomatischer Algorithmus kann im Rahmen der täglichen Routine implementiert werden bei nur geringer Inter- und Intraobservervariabilität. Ebenso erlaubt diese Modalität auch die nachträgliche Analyse bereits durchgeführter Untersuchungen. Diese Vorteile machen die 2D STE zu einer attraktiven Methode insbesondere für serielle echokardiographische Untersuchungen von Patienten mit SSc.

Das Ziel unserer Studie war die Erfassung subklinischer Veränderungen der systolischen LV-Funktion über einen Zeitraum von zwei Jahren mittels 2D STE in SSc Patienten mit erhaltene LV-Funktion, aber ohne pulmonale Hypertonie. Dabei war unsere Studie die erste, bei der STE bei SSc Patienten im Follow-up angewendet wurde.

3 Methoden

3.1 DETECT - Studie

Zur Beantwortung der Fragestellung bedarf es einer Analyse von Parametern einer Patientengruppe mit SSc im Langezeitverlauf. Diese Patienten wurden aus der multizentrischen DETECT Studie mit 466 Teilnehmern ausgewählt. [79] Aufgrund der hohen Mortalitätsrate bedingt durch PAH [9, 80], macht es sich diese Studie zum Ziel, einen Algorithmus zur Früherkennung von PAH bei SSc Patienten zu entwickeln, da sich eine frühe Diagnosestellung im Screening gegenüber einer Diagnose in der klinischen Routine positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt. [81]

Alle eingeschlossenen Patienten waren mindestens 18 Jahre alt, hatten gemäß der American College of Rheumatology Classification Criteria [82] eine Krankheitsdauer von mindestens zwei Jahren und eine pulmonale Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) von unter 60 %, wodurch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer PAH innerhalb der Studienteilnehmer gegeben war. Ausschlusskriterien waren bekannte Pulmonale Hypertonie (PH), Forcierte Vitalkapazität < 40%, Niereninsuffizienz, bestehende Therapie gegen PH, bestehende klinisch relevante Linksherzinsuffizienz und Schwangerschaft.

Nach dem entwickelten Algorithmus werden zunächst in einem ersten Schritt neun nicht-invasive und nicht echokardiographische Parameter erhoben. Ab einem gewissen Risikoprofil (>300 Risikopunkte) werden vier echokardiographische Werte beim Patienten ermittelt. Nach erneuter Risikoabschätzung wird einem Patienten mit mehr als 35 Risikopunkten in einem zweiten Schritt eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) zur invasiven Feststellung einer PH empfohlen. Dies war nach dem Algorithmus in 62% der Patienten notwendig (=Überweisungsrate zum RHK).

Um festzustellen, wie viele Patienten mit bestehender PAH anhand des entwickelten Algorithmus nicht erfasst worden wären, wurde im Studiendesign bei allen Patienten eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Feststellung der falsch-negativ-Rate durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass 4% der Patienten, die aufgrund ihres nach dem Algorithmus ermittelten Risikoprofils keinen Rechtsherzkatheter bekommen hätten, tatsächlich eine PAH aufwiesen, und sie dementsprechend im Algorithmus falsch-negativ getestet worden wären. Die Sensitivität des DETECT Algorithmus entspricht 96% und die Spezifität 48%. Somit bleibt die Anzahl der unentdeckten Fälle von PAH gering. Die Sensitivität ist damit im DETECT Algorithmus hoch verglichen

mit den bisherigen Screening Empfehlungen der European Society of Cardiology/European Respiratory Society. Jedoch bleibt aufgrund der niedrigen Spezifität ein hoher Anteil an durchgeführten RHK (65%), bei dem keine PAH bestätigt werden kann. [79, 83]

In der DETECT Studie werden die Patienten mit in 4 Gruppen aufgeteilt: WHO Gruppe 1 (PAH z.B. assoziiert mit Bindegewebserkrankungen), WHO Gruppe 2 (PH aufgrund von Linksherzinsuffizienz), WHO Gruppe 3 (PH aufgrund von Lungenerkrankungen oder Hypoxie) oder keine PH. 19% der Patienten konnten WHO Gruppe 1, jeweils 6% Gruppen 2 und 3 zugeteilt werden; bei 69% ergab sich keine PAH.

Die Studie schafft durch ihren sensitiven Algorithmus eine Basis für evidenzbasierte Richtlinien zur Früherkennung von PAH bei Patienten mit SSc, wodurch eine frühere Intervention eingeleitet werden kann. [79]

3.2 Patientenkollektiv

Aus dem Patientenkollektiv der DETECT-Studie wurden 21 Patienten für unsere Subgruppenanalyse [28] ausgewählt, die in unserem Zentrum echokardiographisch untersucht wurden. Aufgrund einer Mitralklappensklerose schied ein Patient aus der Studie aus. Ein weiterer Patient lehnte die Follow-up Untersuchungen ab, sodass 19 Patienten ($55,2 \pm 10,8$ Jahre, 13 weiblich, 6 männlich, 33-74 Jahre) in die vorliegende Studie eingeschlossen werden konnten. Die Ethikkommission befürwortete die Studie. Ebenso erteilten die Patienten ihre Zustimmung in schriftlicher Form. Vor Studieneinschluss wurde bei den Patienten ein Rechtsherzkatheter via Vena femoralis durchgeführt. Daraufhin wurde bei allen Patienten eine echokardiographische Untersuchung (Baseline) einschließlich Speckle Tracking des linken Ventrikels durchgeführt. $756,6 \pm 8,8$ Tage später erfolgte die Follow-up Untersuchung. Alle 19 eingeschlossenen Patienten mit SSc entsprechen den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology [82] Sie hatten eine mediane Krankheitsdauer von 6 ± 4.5 years (bei einer Spanne von 2 bis 17 Jahren) und einen mittleren Rodnan Skin Score von 8.2 ± 6.5 .

ACA konnten mittels serologischer Antikörperuntersuchung bei 4, und Scl-70 Antikörper bei 7 Patienten nachgewiesen werden.

In die Subgruppenanalyse wurden nur Patienten ohne PAH eingeschlossen. Ab einem mittleren Pulmonaldruck von 25 mmHg in Ruhe spricht man von einer PH.

Diese kann dann je nach Pulmonary Capillary Wedge Pressure (PCWP) weiter differenziert werden in postkapilläre PH (PCWP >15mmHg) oder präkapilläre PH (PCWP ≤15mmHg). Ursachen für präkapilläre PH sind PAH, PH aufgrund von Lungenerkrankungen, PH aufgrund von chronischen Thrombembolien und unklare, multifaktorielle PH. Postkapilläre PH tritt infolge von Linksherzerkrankungen auf. [84] Die Feststellung des pulmonalarteriellen Drucks erfolgte durch invasive Rechtsherzkatheterisierung und betrug im Mittel $17,7 \pm 3,5$ mmHg. Diese Maßnahme ist laut aktualisierter klinischer Klassifikation der pulmonalen Hypertonie notwendig, da eine PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen („associated pulmonary arterial hypertension“) wie SSc verschiedene Ursachen haben kann. Sie kann beispielsweise primär kardial bedingt sein sowie durch eine Lungenfibrose verursacht werden [85] Bei 9 Patienten war letztere nachweisbar. Tabelle 4 zeigt die Baseline Kenngrößen (siehe Abschnitt 4: Ergebnisse). [28]

3.3 Echokardiografie und konventionelle Doppler Echokardiographie

Bei jedem Patienten wurde eine standardisierte transthorakale echokardiographische Untersuchung durchgeführt. [28] Dafür wurde der Patient in Linksseitenlage gelagert. Als Untersuchungsgerät wurde eine Vivid 7 (GE Medical Systems, Horton, Norway) mit einem 3,4-MHz Multifrequenz- Ultraschallkopf verwendet. Neben der Erhebung der Standardparameter wurde die LVEF (Abb. 9) entsprechend der Empfehlungen der American Society of Echocardiography mit der biplanen Scheibchensummationsmethode nach Simpson bestimmt. (Abb. 10;11;12) [86] Bei der biplanen Scheibchensummationsmethode wird aus 2 Ebenen zunächst der Ventrikelquerschnitt während der Endsystole bzw. -diastole berechnet, und dann das Volumen mit Hilfe der Scheibchendicke bestimmt. Da die Berechnung mit steigender Anzahl der Scheibchen genauer wird, sollten mindestens 12 Scheibchen, wenn möglich mehr, verwendet werden. Die biplane Scheibchensummationsmethode wird auch als „modified Simpson’s rule“ bezeichnet und ist der monoplanen Methode überlegen. [87] Bei Männern beträgt der Normwert der LVEF im Mittelwert 62% (± 5 SD), bei Frauen 64% (± 5 SD). [88]

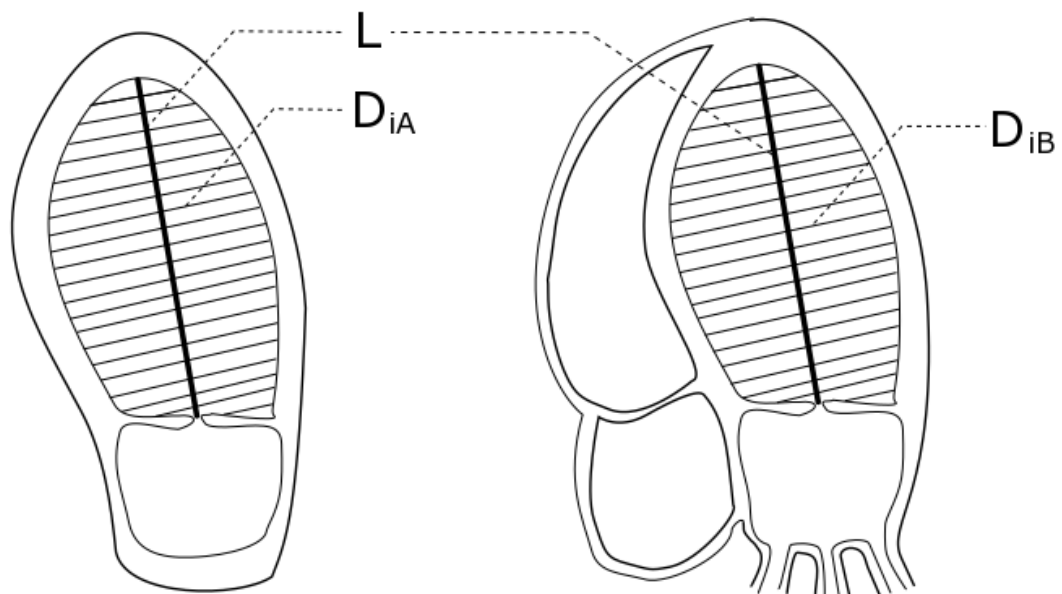
$$EF = SV \text{ (ml)} \times 100 / EDV \text{ (ml)}$$

SV = Schlagvolumen

EDV = Enddiastolisches Volumen

Abbildung 9: Ejektionsfraktion

Scheibchensummationsmethode



$$V = \frac{\pi}{4} \times \frac{L}{n} \sum_{i=1}^n D_{iA} \times D_{iB}$$

Abbildung 10: Scheibchensummationsmethode nach Simpson

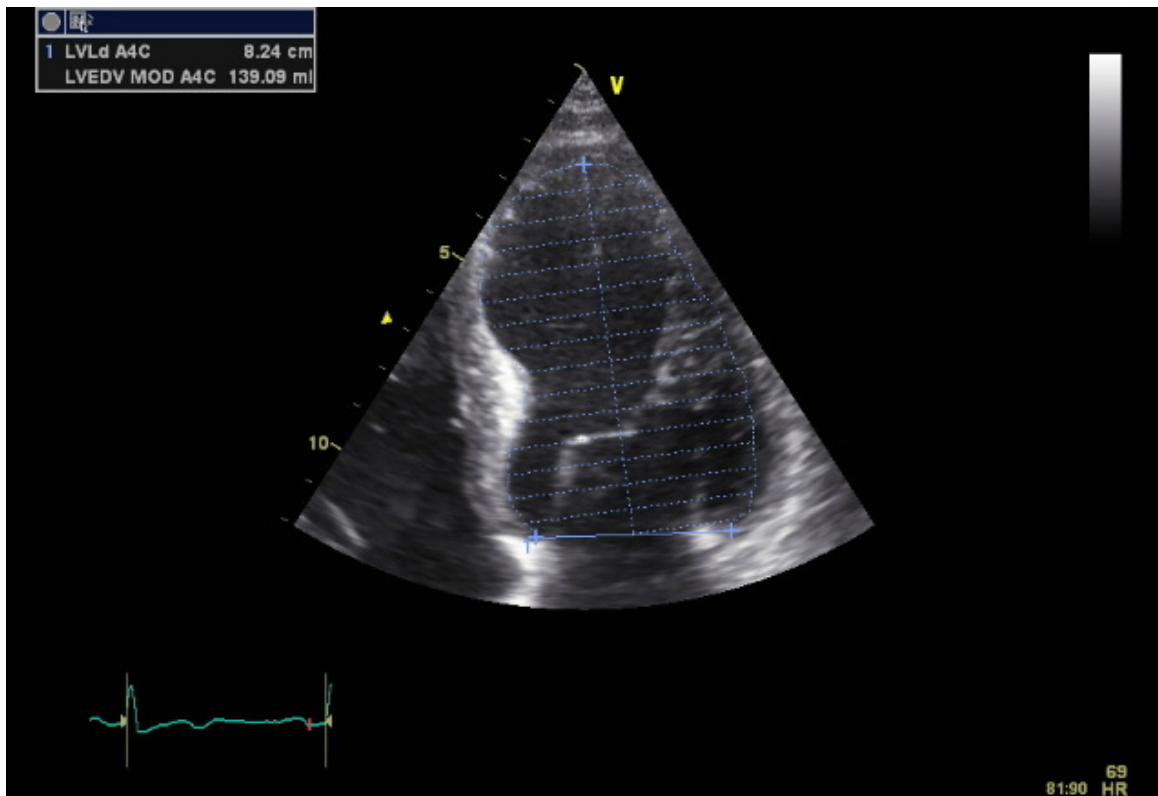


Abbildung 11: Scheibensummationsmethode nach Simpson (Diastole)

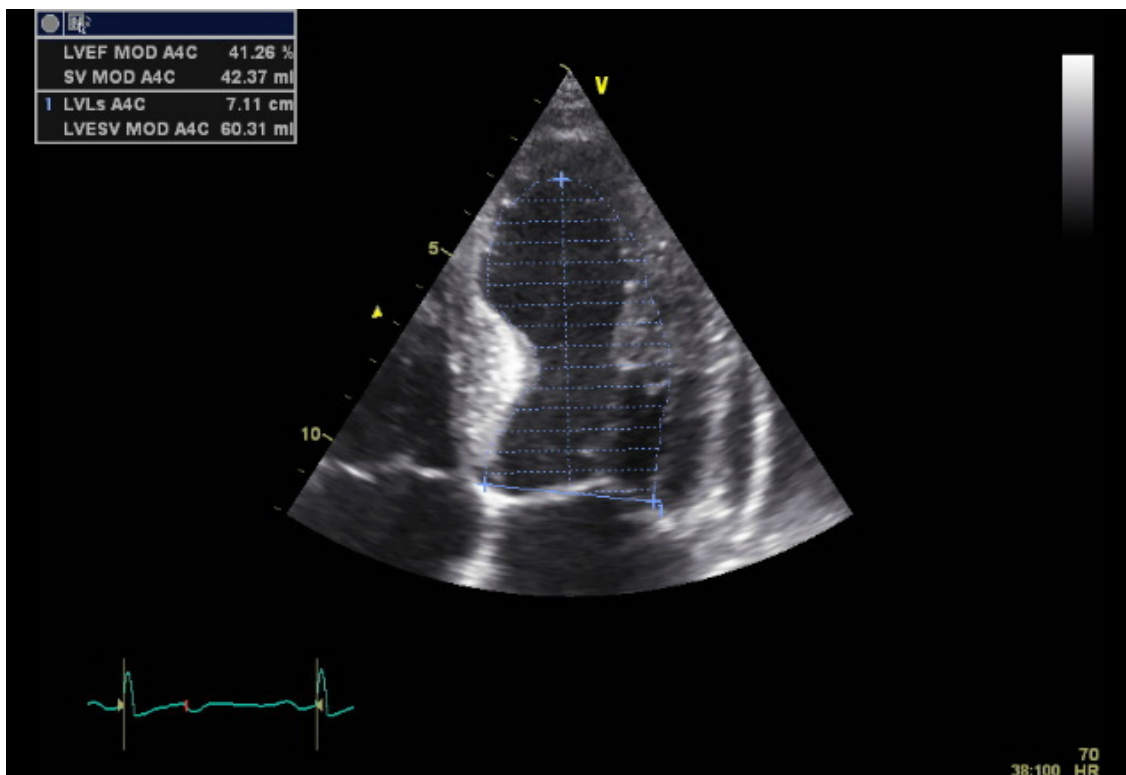


Abbildung 12: Scheibensummationsmethode nach Simpson (Systole)

3.4 2D Speckle Tracking Strain Analyse

Zur Feststellung des Longitudinal Peak Systolic Strains wurden 2D Ultraschallbilder mit einer Framerate zwischen 60 und 80 Frames pro Sekunde im apikalen Längsachsen- (APLAX) , Zwei- und Vierkammerblick (Abb. 13;14) aufgenommen. Diese wurden dann zur offline Analyse digital gespeichert und ausgewertet. Zur Auswertung wurde das Programm EchoPac (PC, GE Vingmed, Horton, Norway) verwendet. Kurz gesagt wurde der semiautomatische Algorithmus genutzt um das LV Myokard, das in 18 Segmente eingeteilt war, zu verfolgen und den Global Peak Systolic Strain zu ermitteln. [28]

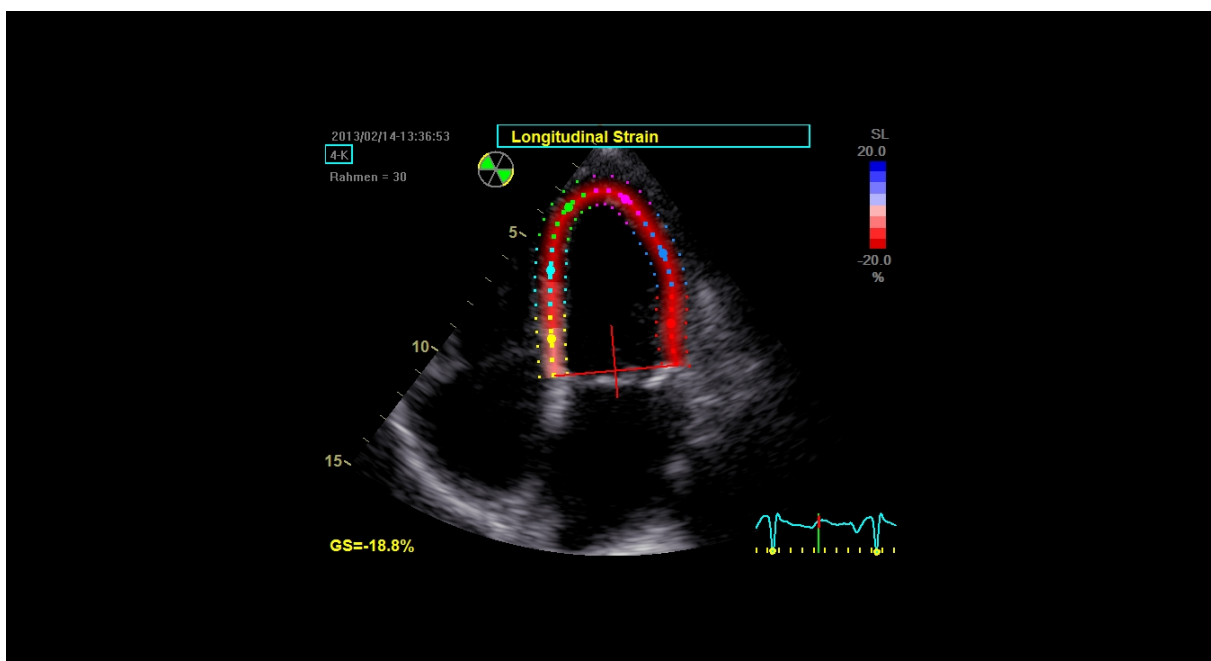


Abbildung 13 Markierter Linker Ventrikel zur Strainmessung: apikaler Vierkammerblick mit longitudinalen Strains eines Patienten mit SSc

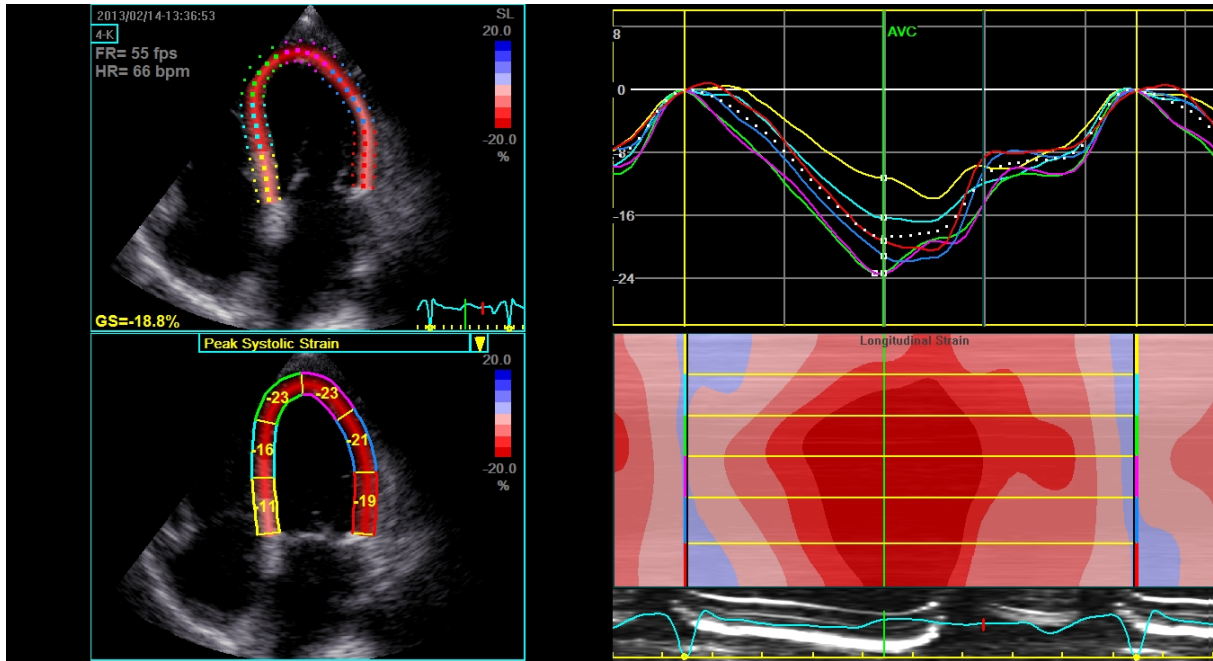


Abbildung 14 Strainmessung: apikaler Vierkammerblick mit longitudinalen Strains eines Patienten mit SSc

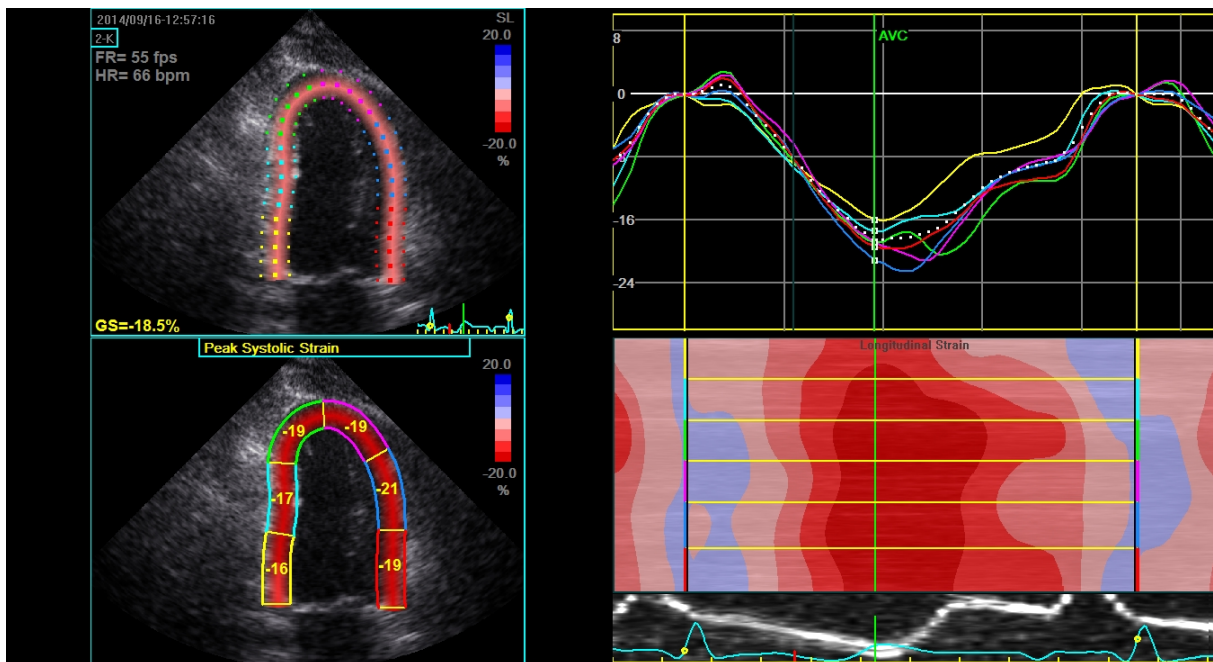


Abbildung 15 Strainmessung: Zweikammerblick mit longitudinalen Strains eines Patienten mit SSc

3.5 Rechtsherzkatheter

Der Rechtsherzkatheter wird u.a. zur Bestimmung der pulmonalarteriellen Drücke, sowie des PCWP oder für die Evaluation von Klappen- oder Shuntvitien durchgeführt. Zur Feststellung einer PAH sind die hämodynamische Messungen mittels Rechtsherzkatheter der Goldstandard. [89] Die bei einem mittleren pulmonalarteriellen Druck von ≥ 25 mmHg in Ruhe bzw. ≥ 30 mmHg unter Belastung bei gleichzeitigem Ausschluss einer linksventrikulären Ursache, erkennbar durch normalen PCWP oder LV enddiastolischen Druck, spricht man von einer PAH. Unter anderem der PCWP wird mit Hilfe eines Swan-Ganz-Katheters (Abb. 15) bestimmt.

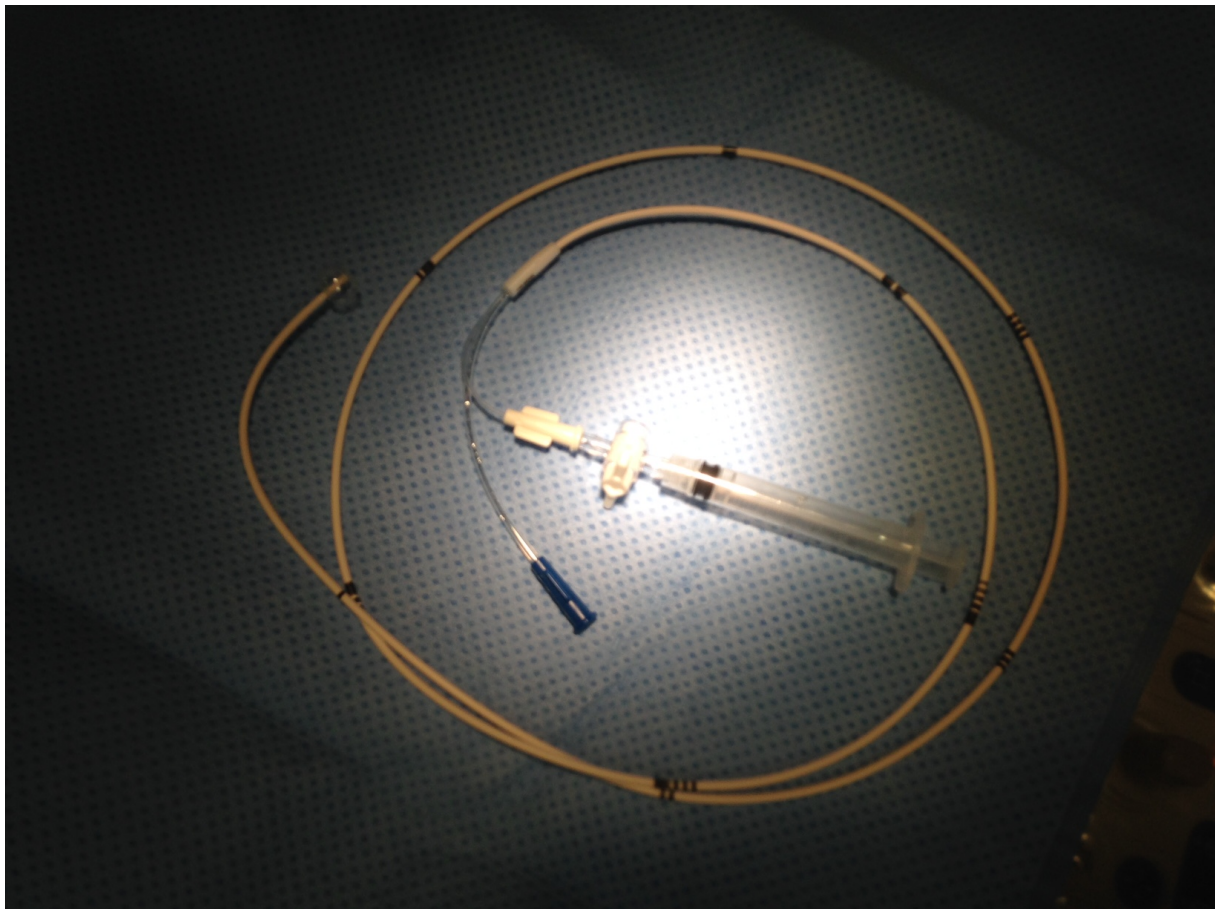


Abbildung 16: Swan-Ganz-Katheter

Dieser ist an der Spitze mit einem Ballon versehen, der mit dem Blutstrom in die Pulmonalarterie eingeschwenkt wird (Abb. 16;17). Anschließend verkeilt (engl. „to wedge“) sich der Ballon weiter in der Arterie. Der dort gemessene Druck (PCWP) entspricht in etwa dem Druck im linken Vorhof, so lange keine Pulmonalvenenstenose vorliegt. Dies ermöglicht also neben den Messungen der rechtskardialen Drücke auch einen Rückschluss auf linksatriale Druckverhältnisse. [90, 91]



Abbildung 17: Swan-Ganz-Katheter: Der Draht mit dem Ballon an der Spitze liegt in der Pulmonalarterie bevor der Katheter weiter vorgeschoben wird.

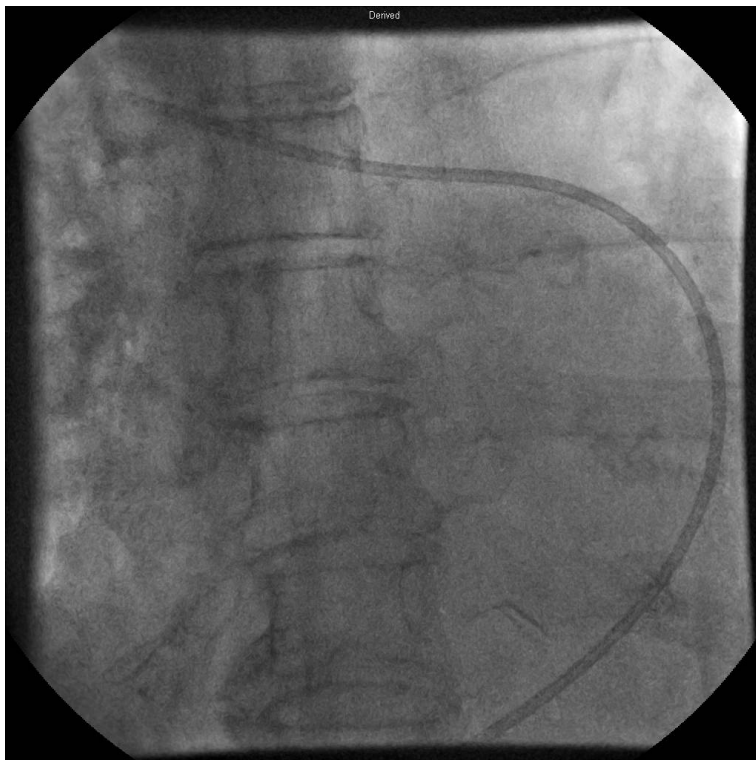


Abbildung 18: Swan-Ganz-Katheter: Der Ballon des Einschwemmkatheters ist in der Pulmonalarterie verkeilt („wedged“) und befindet sich somit in der korrekten Position.

3.6 Inter- und Intraobservervariabilität

Für die Analyse der Interobservervariabilität, ermittelten zwei echokardiographische Untersucher, die gegenüber im Vorfeld ermittelten Daten verblindet waren, separat den Global Peak Systolic Strain von 13 zufällig ausgewählten Patienten. Für die Analyse der Intraobservervariabilität, errechnete darüber hinaus ein erfahrener Untersucher die Strainwerte an zwei getrennten Tagen. Wir verwendeten die Inter- und Intraobservervariabilität zur Bestimmung des Inter-Klassen-Koeffizienten. [28]

3.7 Statistik und Abbildungen

Alle Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD; Abb. 18) angegeben. Die statistischen Daten wurden mit Hilfe von SPSS 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) errechnet. Für den Vergleich der gepaarten Beobachtungen kam der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Anwendung. Der Inter-Klassen-Korrelationskoeffizient (nach Kolmogorow-Smirnow) wurde zur Errechnung der Inter- und Intraobservervariabilität verwendet. P-Werte von $<0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet. Die Echovorlagen für Abbildung 21, wurden ursprünglich von Patrick J. Lynch und C. Carl Jaffe, MD generiert und werden mit Erlaubnis nach Creative Commons Attribution 2,5 License 2006 verwendet. [28]

$$S = \sqrt{\frac{1}{n - 1} \left(\sum_{i=1}^n x_i^2 - n \times \bar{X}^2 \right)}$$

Abbildung 19: Standardabweichung (S): x_i : Einzelwert, n: Anzahl Patienten, \bar{X} =Mittelwert

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Charakteristika

Tabelle 4 zeigt sowohl allgemeine Merkmale, als auch invasiv mittels Rechtsherzkatheter festgestellte Daten der SSc Patienten. Wesentlich dabei ist, dass der mittlere PAP aller Patienten im Normbereich war.

	Systemic sclerosis (n=19)
Alter (Jahre)	55.2 ± 10.8
Geschlecht (weiblich), [n (%)]	13 (68.4%)
Krankheitsdauer, (Jahre)	6 ± 4.5
Zeit zwischen Baseline und Follow-Up Untersuchung (Tage)	756.6 ± 8.8
Zeit zwischen Baseline Echokardiographie und Rechtsherzkatheter (Tage)	6.0 ± 10.4
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 2.7
Arterielle Hypertonie, [n (%)]	4 (21.1)
Raucher, [n (%)]	2 (10.5)
Raynaud-Syndrom, [n (%)]	8 (42.1)
Modifizierter Rodnan Skin Score	8.2 ± 6.5
Anti-Zentromer Antikörper, [n (%)]	4 (21.1)
Anti-Scl-70 Antikörper, [n (%)]	7 (36.8)
Eingeschränkte Nierenfunktion, [n (%)]	2 (10.5)
<u>Invasive Messungen</u>	
Herzzeitvolumen, (l/min)	5.4 ± 0.7
Herzindex, (l/min/m ²)	3.0 ± 0.4
PAP systolisch, (mmHg)	27.3 ± 4.9
PAP diastolisch, (mmHg)	11.2 ± 3.1

PAP Mittelwert, (mmHg)	17.7 ± 3.5
PCWP Mittelwert, (mmHg)	10.1 ± 3.6
SVR, (dyn × sec × cm ⁻⁵)	2203.3 ± 787.7
PVR, (dyn × sec × cm ⁻⁵)	188.3 ± 98.6

Tabelle 4 Allgemeine Merkmale und Herzkatheter Daten der SSc Patienten. Alle Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) angegeben. Davon ausgenommen sind Geschlecht, Hypertonie, Krankheitsdauer und Zeit zwischen Baseline und Follow-up Untersuchung, welche als Median ± SD angegeben werden; Body mass index (BMI), Pulmonary artery pressure (PAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), Systemic vascular resistance (SVR), Pulmonary vascular resistance (PVR).

4.2 Konventionelle Echokardiographie

Die Daten der konventionellen Echokardiographie sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up Daten hinsichtlich Herzfrequenz, linksventrikulärer Volumina, Aortenklappen peak velocity und diastolischer Funktion.

	Baseline (n=19)	Follow-up (n=19)	p-Wert
Herzfrequenz, (bpm)	71,2±11,5	69,7±8,8	ns
LVEDV, (ml)	62,9±21,4	71,8±28,5	ns
LVESV, (ml)	23,5±9,3	27,0±13,7	ns
LV Massenindex, (g/m ²)	89,2±14,3	93,8±19,5	ns
Aortenklappen peak instantaneous velocity, (m/s)	1,3±0,2	1,4±0,3	ns
LV diastolische Funktion			
E, (m/s)	0,70±0,16	0,70±0,15	ns
A, (m/s)	0,69±0,14	0,74±0,14	ns
E/A	1,0±0,3	1,0±0,2	ns
E', (cm/s)	8,5±2,1	8,4±2,3	ns
A', (cm/s)	9,3±1,9	9,4±2,1	ns
E/E'	8,4±2,0	8,8±2,8	ns
DT, (ms)	183,1±50,8	176,9±37,6	ns

Tabelle 5 Daten konventionelle Echokardiographie; Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV); Linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LVESV); Deceleration time (DT) [28]

4.3 Speckle Tracking Strain Daten, TDI systolic velocities und LV systolische Funktion

Tabelle 6 zeigt die globalen Daten der Speckle Tracking Analyse, sowie die systolische linksventrikuläre Funktion. Die Baseline LVEF befand sich bei allen Patienten im Normbereich und blieb auch bei den Follow-up Untersuchungen konstant ($63.3 \pm 4.2\%$ vs. $63.2 \pm 5.0\%$, $p=ns$) (Abbildung 19).

Darüber hinaus blieben die peak systolic velocities aus dem pw-TDI des basalen Septums ebenfalls unverändert (7.9 ± 1.7 vs. 7.9 ± 1.9 , $p = ns$). Der mittlere global PSS Wert, der anhand der Daten aus den Follow-up Untersuchungen ermittelt wurde, befand sich zwar noch immer im normalen Bereich, war jedoch signifikant

verringert im Vergleich zu den Werten der Baseline Messungen (Baseline $-22.0 \pm 2.3\%$ vs. Follow-up $-20.8 \pm 3.5\%$, $p = 0.04$).

	Baseline (n=19)	Follow-up (n=19)	p-Wert	
LVEF, (%)	63,3±4,2	63,2±5,0	ns	
Peak systolic Velocity aus pw-TDI des basalen Septums, (cm/s)	7,7±1,5	7,8±1,7	ns	
Longitudinal PSS				
Global longitudinal PSS, (%)	-22,0±2,3	-20,8±2,1	0,04	
	APLAX, (%)	-21,5±3,5	-20,3±2,7	ns
	4CH, (%)	-22,1±2,5	-19,8±3,5	0,006
	2CH, (%)	-22,2±2,7	-21,7±2,6	ns

Tabelle 6 Daten LVEF, pw DTI, Speckle Tracking Strain; Peak systolic strain (PSS); Apical long axis view (APLAX), 4-chamber-view (4CH); 2-chamber-view (2CH), [28]

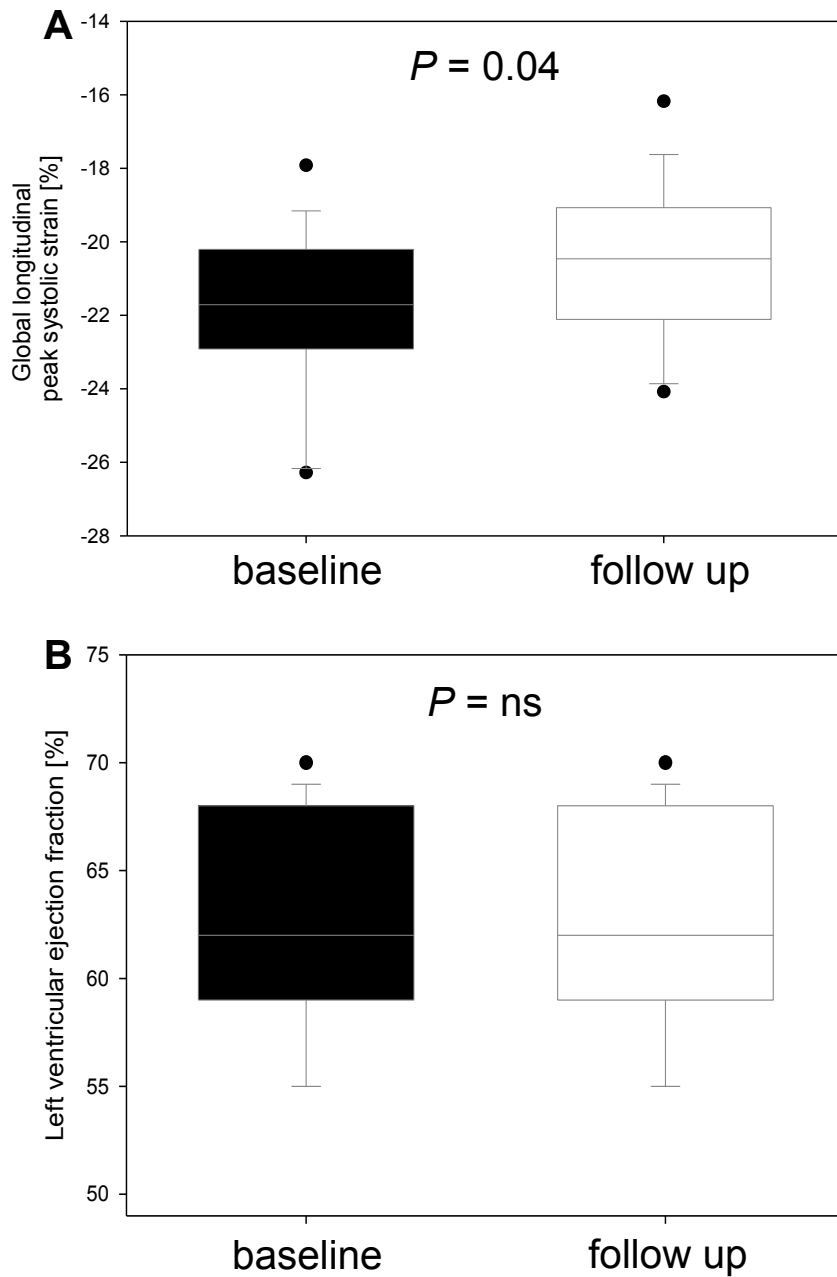


Abbildung 20 Global Longitudinal Peak Systolic Strain (PSS) (A) und LV Ejektionsfraktion (B) der SSc Patienten (Baseline und Follow-up) [28]

Abbildung 20 verdeutlicht den intraindividuellen Verlauf des Global Peak Systolic Strains. Dies ergibt sich maßgeblich aus einem verminderten Strains im Vierkammerblick (Baseline $-22.1 \pm 2.5\%$; Follow-up $-19.8 \pm 3.5\%$, $p = 0.006$). Beim Zweikammerblick und beim apikalen Längsachsenblick (APLAX) hingegen, konnte lediglich eine die Tendenz zu einer Reduktion des Strains festgestellt werden.

Bezüglich der Daten des regionalen Longitudinal Strains, konnten wir eine Verringerung des mittleren PSS in allen Segmenten feststellen. Jedoch ist diese nur in den medialen Segmenten im Vierkammerblick statistisch signifikant (Tab. 7 und Abb. 21).

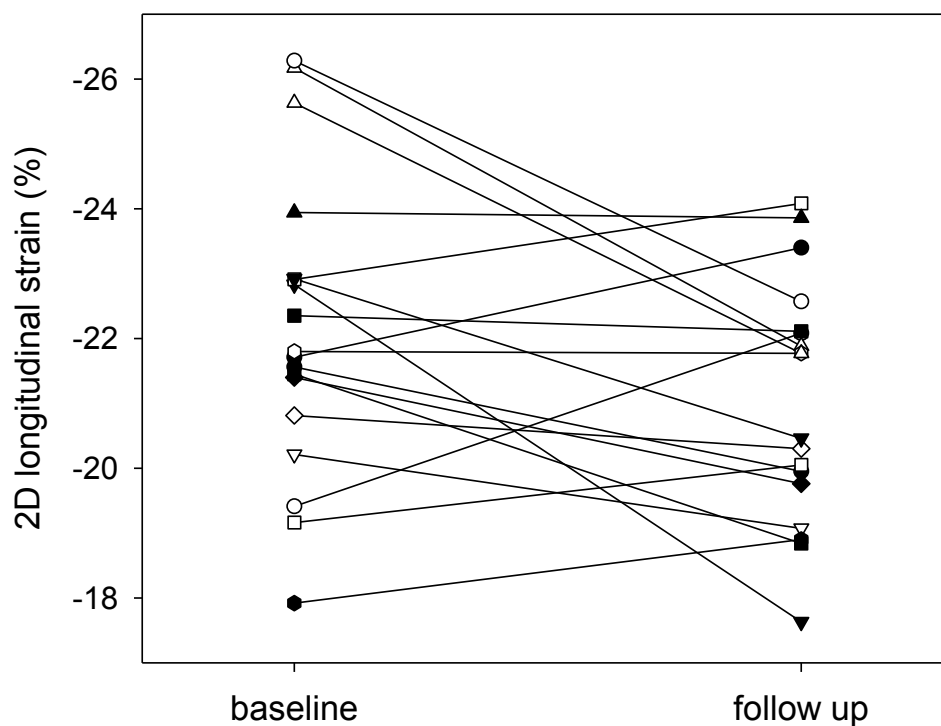


Abbildung 21 Intraindividuellem Verlauf des Global Longitudinal Peak Systolic Strain (links Baseline, rechts Follow-up) [28]

	Baseline (n=19)	Follow-up (n=19)	p-Wert
Basale Segmente, (%)	-20,3±3,0	-18,8±2,8	0,053
APLAX, (%)	-19,7±4,0	-18,4±3,9	0,286
4CH, (%)	-19,7±3,7	-18,2±3,3	0,076
2CH, (%)	-22,4±3,6	-20,2±3,5	0,053
Mediale Segmente, (%)	-21,7±2,3	-21,1±2,6	0,243
APLAX, (%)	-21,4±3,1	-20,9±3,0	0,687
4CH, (%)	-21,9±2,9	-20,6±3,1	0,011
2CH, (%)	-21,4±2,8	-21,8±3,5	0,687
Apikale Segmente, (%)	-23,8±2,9	-22,2±2,6	0,053
APLAX, (%)	-22,6±5,0	-21,6±5,1	0,717
4CH, (%)	-24,5±4,0	-22,4±4,4	0,113
2CH, (%)	-23,7±3,6	-22,9±3,1	0,807

Tabelle 7 Daten Regional Longitudinal Strain [28]

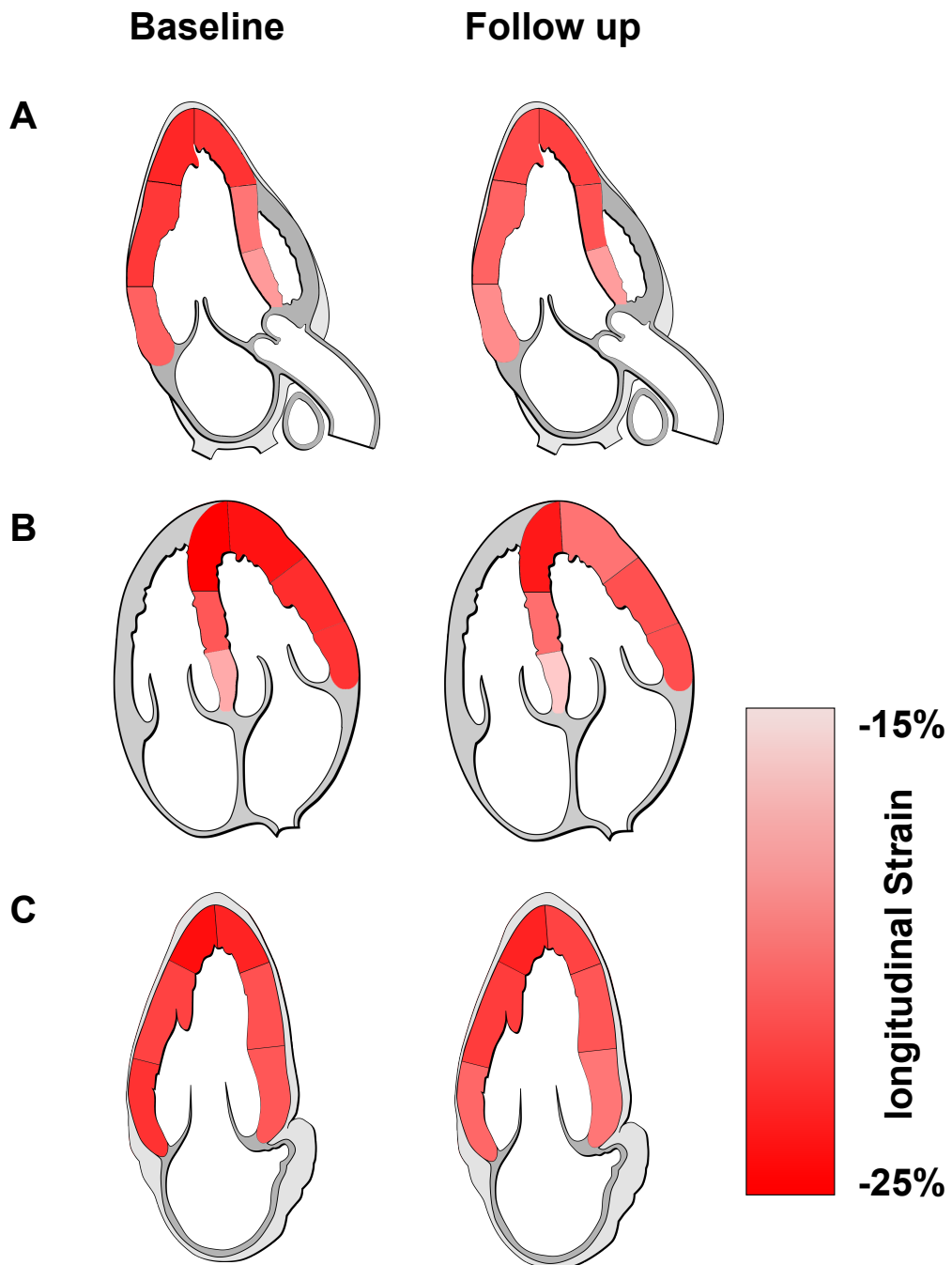


Abbildung 22 Farbkodierung des mittleren regionalen Peak Systolic Strain der SSc Patienten (links Baseline, rechts Follow-up. A: Apikaler Längsachsenblick, B: Vierkammerblick, C: Zweikammerblick [28])

4.4 Inter- und Intraobservervariabilität

Die Intraobservervariabilität bei LV Longitudinal Strain betrug 0,93 bei einem Konfidenzintervall von 0,79-0,98. Die Interobservervariabilität für den LV Longitudinal Strain betrug 0,90 bei einem Konfidenzintervall von 0,57-0,99.

5 Diskussion

5.1 LVEF

Die LVEF wurde bei allen 19 Patienten sowohl zu Studienbeginn (Baseline), als auch im Verlauf (Follow-up) mittels biplane Messung nach Simpson bestimmt. Das Einschlusskriterium einer LVEF im Normbereich wurde von allen Patienten erfüllt. Zur Baseline Untersuchung betrug die LVEF bei den Patienten im Mittel 63,3% mit einer Standardabweichung von $\pm 4.2\%$. Bei Männern gelten LVEF Werte zwischen 52–72% und bei Frauen zwischen 54–74% als normal. [88]

Da in der klinischen Praxis die LVEF der relevanteste Parameter für die Einschätzung der globalen systolischen Funktion des Herzens genutzt wird, konnte anhand der Normwerte sicher gestellt werden, dass nicht bereits wesentliche klinische Einschränkungen der LV systolischen Funktion vorliegen. Während des Follow-up Zeitraums blieb die LVEF stabil. Als Limitationen dieses Parameters ist jedoch anzumerken, dass die LVEF vor- und nachlastabhängig, und kein Parameter der Kontraktilität ist. Zudem wird im klinischen Alltag die Ventrikelfunktion oft nur visuell eingeschätzt, anstatt präzise Werte für enddiastolische und endsystolische Volumina zu erheben. Diese „eyeballing“- Methode ist stark untersucherabhängig [28, 92], und somit auch als Verlaufsparemeter für nur subtile Veränderungen nicht geeignet. Hinzukommend ist die LVEF nicht dazu in der Lage, den komplexen dreidimensionalen Bewegungsablauf der Herzkontraktion abzubilden, da sie nicht von allen Fasern des Myokards durch in gleichem Maße beeinflusst wird. Im Speziellen wird die longitudinale Kontraktion, die durch subendokardiale Muskelfasern bedingt ist, durch die LVEF nur unzureichend erfasst (siehe 2.3.5. linksventrikuläre systolische Funktion), sodass die LVEF trotz bereits manifester longitudinaler systolischer Dysfunktion weiter normwertig sein kann. [28] Daher ist die LVEF, trotz einfacher und kostengünstiger Durchführbarkeit, als globaler Parameter der LV Funktion, vor allem bei Follow-up Untersuchungen, weniger gut geeignet als der longitudinale Strain. Die Bestimmung des longitudinalen Strains durch STE bietet gegenüber der LVEF-Messung entscheidende Vorteile. Zunächst erfasst er auch die empfindlichen epikardial verlaufenden longitudinalen Fasern, welche oft frühzeitig im Krankheitsverlauf geschädigt werden. [12, 73] Außerdem handelt es sich ebenfalls um ein sicheres, kosteneffektives und weitgehend

verfügbares Verfahren, welches somit im klinischen Alltag praktikabel ist. Zudem hat diese semiautomatische Methode eine geringe Intra- und Interobservervariabilität, sowie eine niedrige test-re-test-Variabilität. [93] Ein weiterer großer Vorteil des Speckle Trackings besteht darin, auch nachträglich den Strain aus bereits erfolgten, gespeicherten Untersuchungen zu ermitteln, da dafür nur konventionelle Standardanlotungen des linken Ventrikels notwendig sind. [28]

5.2 Strain

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass es sich beim Strain um einen wertvollen Parameter zur Einschätzung der Kontraktilität der Herzens handelt. [94-97] Er kann sowohl mit Hilfe von TDI [44, 45, 77, 78], als auch der neueren Methode des Speckle Trackings bestimmt werden. [12, 32] Bei der TDI-basierten Strainberechnung, wird die Gewebeverformung, wie bei allen Dopplermethoden, anhand der myokardialen Gewebegeschwindigkeiten berechnet. [98] Jedoch birgt diese Methode wesentliche Limitationen. [56, 57, 63] Bei unserer Studie wurde der Strain basierend auf 2D echokardiographischer Aufnahmen berechnet. Der Algorithmus erkennt Bildpunkte, sogenannte Speckles, also Ultraschallmuster im Myokard. Diese Bildpunkte sind während der Herzaktion konstant und können während des Herzzyklus verfolgt werden. Über den veränderten Abstand zweier Speckles, lässt sich dann der Strain berechnen. [57, 63, 64] Diese Methode überwindet bedeutende Limitationen der TDI-basierten Strainberechnung.

In Vorgängerstudien zeigte sich der durch STE ermittelte Strain als aussagekräftiger Parameter zur Einschätzung der RV systolischen Funktion [32] und LV systolischen Funktion [12]. In der 2010 durchgeführten Studie von Schattke et al. [32], wurde bei SSc Patienten die RV systolische Funktion von SSc Patienten ohne pulmonale Hypertonie evaluiert. Dafür wurden sowohl TDI als auch STE eingesetzt. Mit Hilfe des 2D-Strains, konnte eine regionale RV systolische Dysfunktion gut demonstriert werden. Auch eine bereits vorrausgehende Studie [99] konnte anhand dieser Methode eine objektive und detaillierte Beurteilbarkeit der regionalen Kontraktilität zeigen. Es gab jedoch bei Schattke et al. die Einschränkung, dass bei der STE Analyse sich das Tracking der, im Vergleich zum linken Ventrikel, muskelschwachen freien rechtsventrikulären Wand schwierig gestaltete. Zusätzlich muss auch erwähnt werden, dass der Speckle tracking Algorithmus spezifisch für das Myokard des linken

Ventrikels entwickelt wurde. Daher waren die TDI basierten Parameter, allen voran die IVA, zur Evaluation der systolischen RV Kontraktilität zuverlässiger als der 2D Strain.

Spethmann et al. [12] untersuchten die Funktion des linken Ventrikels bei SSc Patienten und erhaltener LVEF mit Hilfe von STE im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Der globale longitudinale PSS des linken Ventrikels zeigte sich signifikant vermindert im Vergleich zur Kontrollpopulation. Vor allem der longitudinale Strain der basalen Segmente war reduziert. Obwohl bereits in diversen Studien [100-102] gezeigt werden konnte, dass es sich beim 2D Strain um einen sensitiven Parameter zur Evaluation der LV systolischen Funktion bei verschiedenen Erkrankungen handelt, waren Spethmann et al. die ersten, die diese Veränderungen mittels STE bei SSc Patienten demonstrieren konnten.

Darüber hinaus hat sich der durch STE ermittelte Strain selbst bei Follow-up Untersuchungen [103] als sensitiver Marker für den Nachweis klinischer und subklinischer myokardialer Dysfunktion des linken Herzens erwiesen. Unsere Arbeitsgruppe war jedoch die Erste, die mit unserer Studie [28] STE als alltagstaugliches diagnostisches Mittel beim Follow-up von SSc Patienten genutzt hat.

Im Wesentlichen konnte in unserer Studie eine dezente, aber signifikante Minderung der longitudinalen systolischen LV Funktion mittel STE bei SSc Patienten und erhaltener LVEF zwischen Baseline und Follow-up nach 2 Jahren nachgewiesen werden. Die globalen longitudinale PSS (siehe Beispiel Abb. 22) betrug zunächst -22,0 (\pm 2,3 SD) bei Studienbeginn und nach zwei Jahren im Follow-up -20,8 (\pm 2,1 SD).

In der regionalen Analyse zeigte sich dabei eine heterogene Verteilung der Abnahme der LV systolischen Funktion, die keinem bestimmten Versorgungsgebiet eines Koronargefäßes zugeordnet werden können. Im Follow-up waren alle Strainwerte im Trend verringert im Vergleich zur Baseline. Jedoch ergab sich nur in den medialen Segmenten im Vierkammerblick statistisch signifikante Ergebnisse. Dort betrug der mittlere regionale longitudinale PSS zunächst -21,9 (\pm 2,9 SD) bei Studienbeginn und nach zwei Jahren im Follow-up -20,6 (\pm 3,1 SD).

Kein Patient musste aufgrund von schlechter Bildqualität von der Studie ausgeschlossen werden. Dies lässt auf eine hinreichende Durchführbarkeit der

echokardiographischen Untersuchung der LV Funktion anhand von Speckle Tracking bei SSc Patienten für den klinischen Alltag schließen.

In histologischen Studien wurde bei bis zu 80% der SSc Patienten eine diffus verteilte myokardiale Fibrose festgestellt. [29] Dieses Verteilungsmuster ist im Einklang mit unseren Beobachtungen einer disseminierten subklinischen Verschlechterung der regionalen longitudinalen Verformung, die wiederum durch eine langsame Progression myokardialer Fibrose bedingt sein kann. [29, 30] Aufgrund der disseminierten Verteilung der Veränderungen der longitudinalen Funktion, ist die Nutzung des globalen Messwerts essentiell.

Zudem ist es bei unseren Ergebnissen von großer Bedeutung, dass sich die Strainwerte, für sich betrachtet sowohl bei den Baseline- als auch bei den Follow-up-Messungen, im Normbereich befanden. Nur die fortlaufenden Messungen, im Fall unserer Studie über 2 Jahre, zeigten intraindividuell eine subklinische Verschlechterung der longitudinalen Funktion. Daraus folgt, dass bei unseren Patienten isoliert betrachtet keine der beiden Untersuchungen Anlass für weitere diagnostische oder gar therapeutische Maßnahmen gegeben hätte. Durch die wiederholte Strainbestimmung bei SSc Patienten mit erhaltener LVEF können jedoch subklinische Veränderungen detektiert werden, bevor sie z.B. in Form des global longitudinal PSS den Normbereich verlassen. Das könnte den entscheidenden Vorteil haben, gezielt weitere diagnostische Verfahren, wie z.B. das MRT zum Nutzen und somit früher Therapiemaßnahmen gezielt initiieren zu können.

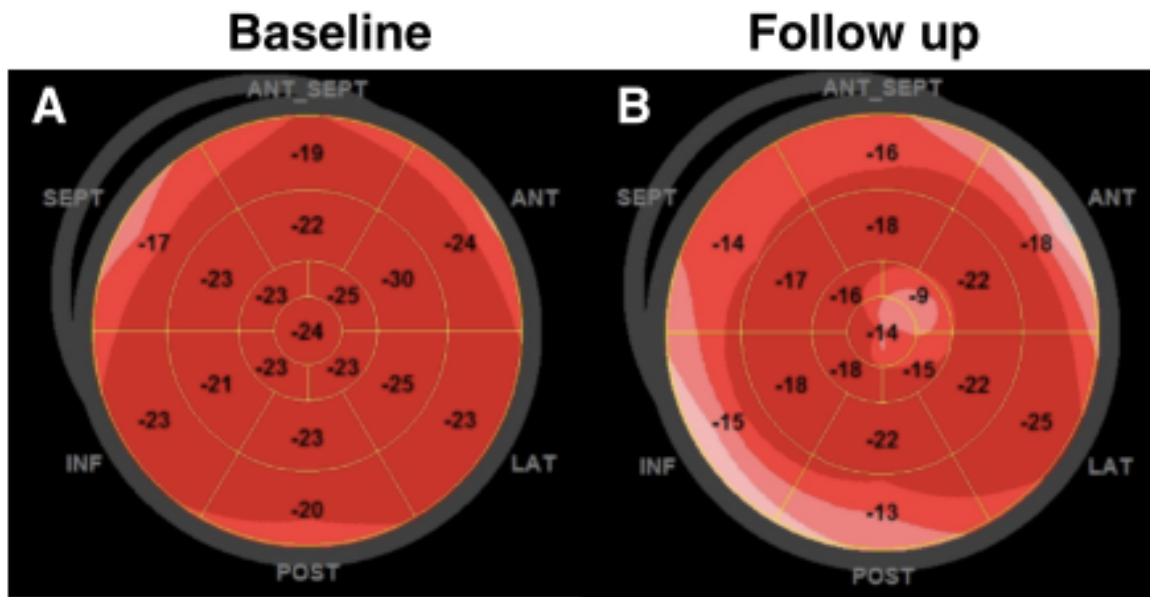


Abbildung 23 Bull's-eye Diagramm eines SSc Patienten (Baseline und Follow-up). Links (A): Baseline globale Longitudinal Peak Systolic Strain Rate von -21,6%. Rechts (B) Follow-up globale globale Longitudinal Peak Systolic Strain Rate von -16,1%. [28]

5.3 Rezeption

Die Strainbestimmung mittels Speckle Tracking Echokardiographie kam seit dem Erscheinen unserer Studie immer wieder zum Einsatz. Sowohl bei SSc Patienten als auch verschiedenen anderen Krankheitsentitäten hat es sich als aussagekräftiges diagnostisches Mittel etabliert.

Agoston et al. konzentrieren sich bei ihren STE Untersuchung auf den linken Vorhof von SSc Patienten, da sich bei rheumatischen Erkrankungen dort Änderungen des Volumens und der Mechanik bereits vor ventrikulären Schäden manifestieren können. [104, 105] Ihre Ergebnisse zeigen, dass Veränderungen der linksatrialen Mechanik bei SSc Patienten anhand STE abhängiger Parameter nachgewiesen werden können, noch bevor das Volumen bzw. die Größe des linken Ventrikels betroffen sind. Sie greifen mit ihrer Studie [106] die Idee frühzeitig auf, kardiale Veränderungen bei SSc Patienten zu detektieren, und übertragen sie folgerichtig auf den linken Vorhof. Jedoch bleibt die Beurteilung der Ventrikel wichtigstes Ziel zur Detektion kardialer Manifestation bei SSc. Durmus et al. legen ihren Fokus auf die Untersuchung sowohl des rechten Ventrikels, als auch des rechten Vorhofs. Auch dort konnten mit STE Einschränkungen in der rechtsventrikulären und -atrialen Funktion bei SSc Patienten ohne PAH nachgewiesen werden. [107] Eine weitere

Folgestudie [108] beschäftigt sich mit dem Zusammenhang fragmentierter QRS Komplexe (fQRS) im EKG und Strainveränderungen bei SSc Patienten. Tigen et al. zeigen einen verminderten globalen longitudinalen und zirkumferentiellen Strain bei SSc Patienten mit fragmentierten QRS-Komplexen (fQRS), im Vergleich zu SSc Patienten ohne diese EKG Veränderung. Dies deutet auf einen LV Funktionsverlust bei der Patientengruppe mit fQRS.

In einer weiteren Studie [109] beschäftigen sich Cadeddu et al. mit der kontraktiven Reserve bei SSc Patienten als Parameter für die LV diastolische Funktion. Zur Bestimmung der kontraktiven Reserve kommt STE zur Strain Analyse basierend auf Stress-Echokardiographie Aufnahmen zum Einsatz. Während körperlicher Anstrengung war der Global Longitudinal Strain bei SSc Patienten verringert, was auf eine reduzierte kontraktive Reserve hinweist. Die Ergebnisse zeigen den Nutzen von STE Strainbestimmung in Verbindung mit Stressechokardiographie zum Nachweis subklinischer kardialer Manifestation bei SSc Patienten.

Doch auch bei anderen Erkrankungen als SSc spielt STE eine immer größerer Rolle. Nach Erscheinen unserer Studie gab es zahlreiche Arbeiten zu diesem Thema.

Beispielsweise hat sich in einer Studie mit über 400 Patienten [110] die Speckle Tracking Strain Analyse als aussagekräftiger Parameter zur Vorhersage der Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz (sowohl bei erhaltener als auch bei verringerter LVEF) erwiesen.

Die Beurteilung der LV Funktion mit STE kann außerdem auch zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten nach Herzinfarkt nützlich sein. [111]

Auch bei anderen rheumathologischen Erkrankungen als Sklerodermie, nützt der Einsatz von STE. Baktir et al. [112] untersuchten Patienten mit rheumatoider Arthritis ohne sonstige kardiovaskuläre Risiken und ohne klinischen Nachweis kardialer Beteiligung. Bei Patienten mit fortgeschrittener rheumatoider Arthritis waren vor allem die radialen und longitudinalen Strains verringert, was auch bei dieser Entität hinweisend für eine subklinische myokardiale Deformation ist.

Auch myokardiale Veränderungen aufgrund von kardiotoxischen Nebenwirkungen unter der Therapie Chemotherapeutika, wie z.B. den Anthrazyklinen, können anhand von STE frühzeitig nachgewiesen werden. Bei Patienten mit nach Doxorubicin Therapie konnten mit 2D-STE subklinische ventrikuläre Dysfunktion festgestellt werden. [113] Auch bei Kindern konnte nach Anthazyklintherapie eine subklinische LV Dysfunktion festgestellt werden. [114]

Die genannten Arbeiten, die allesamt nach unserer Studie veröffentlicht wurden, zeigen, dass die Strainanalyse anhand von STE eine sensitive Methode im Hinblick auf die Evaluation der myokardialen Funktion, insbesondere als Verlaufsparemeter bei SSc Patienten, ist. Darüber hinaus ist STE auch bei anderen Erkrankungen ein vielversprechendes diagnostisches Mittel, das zunehmend bei verschiedenen Pathologien zum Einsatz kommt und frühzeitig im Krankheitsverlauf Aussagen über die Herzfunktion treffen lässt.

5.4 Ausblick: 3D Speckle Tracking Echokardiographie

Der durch STE ermittelte 2D Strain zeigt wesentliche Vorteile gegenüber der anhand konventioneller Echokardiographie ermittelte LVEF. Außerdem bietet die 2D STE entscheidende Vorteile gegenüber dem Tissue Doppler imaging. Trotz dieser vielversprechenden Entwicklung und zahlreicher Anwendungsgebiete für 2D STE, kann die dreidimensionale Herzbewegung anhand dieses Verfahrens nicht vollständig abgebildet werden. Beim 2D STE bewegt sich das Myokard durch eine festgelegte Ebene. Rotations- und Translationsbewegungen des Herzens können in der 2D Ebene fälschlicherweise als Ventrikelkontraktion wahrgenommen werden. Dies wird als „out of plane“ Phänomen bezeichnet und kann wiederum zur Über- oder Unterschätzung der segmentalen myokardialen Deformation (z.B. beim zirkumferentiellen Strain) führen – es entsteht eine Ebenenabhängigkeit. Bei der 3D STE hingegen können Rotations- und Translationsbewegung, sowie die myokardiale Kontraktion direkt gemessen werden. [115] Die 3D Speckle Tracking Echokardiographie (3D STE) ist somit die konsequente Weiterentwicklung und Optimierung der 2D STE. Die dreidimensionale Methode kommt seit 2008 zur Anwendung, hat sich jedoch bisher noch nicht in der klinischen Routine etabliert. [116] Dennoch verbreitet sich das gut durchführbare Verfahren und generiert zuverlässige Daten. [73, 117, 118] Neben 2D STE Parametern wie dem radialen, longitudinalen und zirkumferentiellen Strain, können mittels 3D STE weitere Parameter wie z.B. 3D-Strain (Abb. 23), Area Strain und Area change ratio (ACR) berechnet werden. Beim ACR handelt es sich um einen Parameter, der im Vergleich zum Strain die Deformation eines definierten Gebietes („Area“) und nicht einer Längeneinheit angibt (Abb. 24).

Außerdem lässt sich die Torsion (in Grad/cm) des LV durch gleichzeitige Messung der Rotation in verschiedenen Ebenen, und deren Abstand untereinander, präziser messen. Zudem ist die Feststellung eines neuen Parameters, der Regional Torsion,

möglich. Er gibt die dreidimensionale Verteilung der gemessenen Torsionswerte an. [115, 116] Seo et al. konnten sowohl für mit 3D STE ermittelten Strains, als auch ACRs eine Korrelation mit Daten der Sonomikrometrie, einem Verfahren mit dem u.a. Längenänderungen während der Herzaktion festgestellt werden können, zeigen. Dabei zeigte sich für den ACR eine höhere Sensitivität bei Veränderungen der regionalen Deformation als für die longitudinalen und zirkumferentiellen Strains.

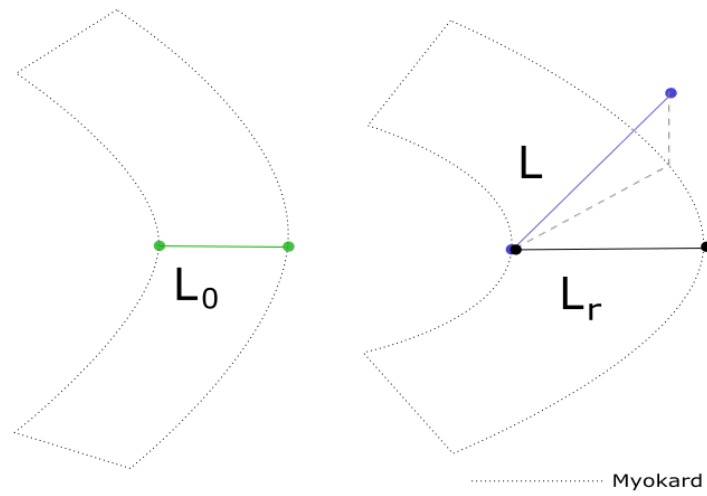
In einer Studie [119] bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Aortenklappenerkrankungen in frühen NYHA Stadien, war der Area Strain vermindert. Eine andere Studie [120] zeigte verminderte Area Strain Werte bei neu diagnostizierten und unbehandelten Hypertonikern. In einer weiteren Studie [121] erwies sich der Area Strain als nützlicher Parameter zur frühzeitigen Detektion geringfügiger LV endokardialen Dysfunktion bei Patienten mit erhaltener LVEF nach Anthrazyklintherapie. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es sich beim Area Strain um einen sensitiven Parameter zur frühen Erkennung einer LV Dysfunktion handelt. [116]

Die 3D STE bietet zudem die Möglichkeiten der direkten Messung der LV Volumina und somit auch der Bestimmung der LVEF. Seo et al. konnten vergleichbare Ergebnissen mit 3D STE und MRT bezüglich der Volumenbestimmung der Ventrikel zeigen.

Trotz Limitationen wie inter-vendor-Variabilität, geringerer Auflösung als beim 2D STE und eingeschränkter Anwendbarkeit bei Patienten mit Vorhofflimmern, handelt es sich bei der 3D STE um ein vielversprechendes, in der Klinik gut anwendbares Verfahren für die Evaluation der kardialen Physiologie und Pathophysiologie. [116]

Enddiastole

Endsystole



$$\text{Radialer Strain} = \frac{(L_r - L_0)}{L_0} \times 100 (\%)$$

$$\text{3D Strain} = \frac{(L - L_0)}{L_0} \times 100 (\%)$$

Abbildung 24 Der 3D Strain folgt nicht wie der radiale Strain zweidimensional der endokardialen Kontur sondern verläuft dreidimensional in Richtung der Wandverdickung. Er ist somit größer als der radiale Strain. Mod. nach [116]

Enddiastole

Endsystole

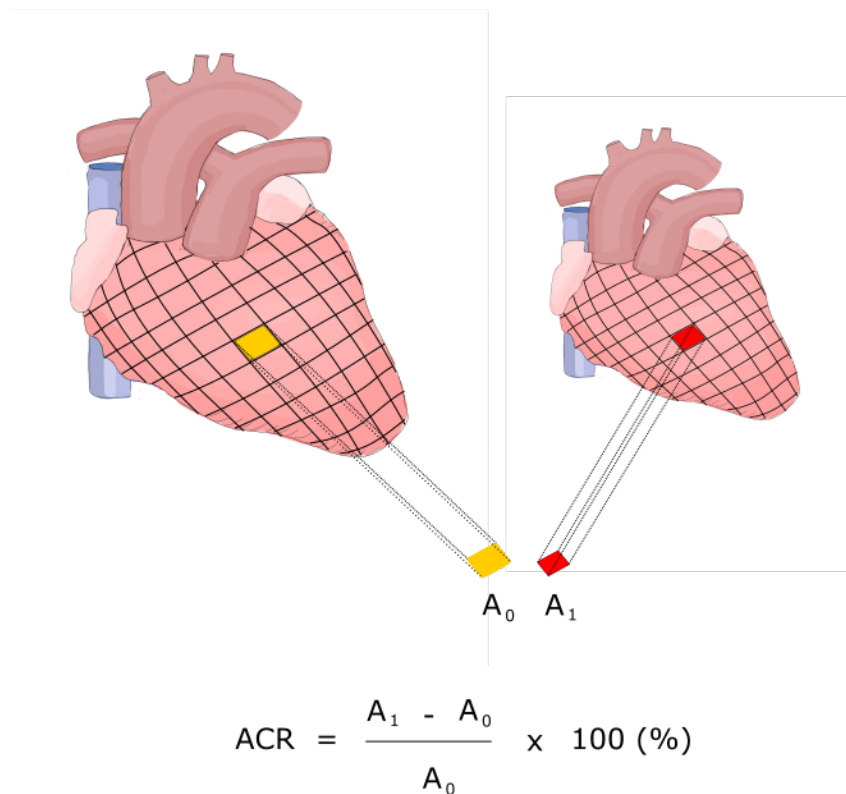


Abbildung 25 Der Area change ratio (ACR; hier schematisch dargestellt) ist ein Parameter der 3D STE. Das dargestellte Gitter stellt die Herzoberfläche zum Zeitpunkt der Enddiastole und Endsystole dar. Das gelb markierte Areal ist im Vergleich zur Diastole zum Zeitpunkt der Systole deformiert und verlagert (rot markiertes Areal). (Mit freundlicher Genehmigung der Miamed GmbH) mod. nach [122]

5.5 Limitationen

Zunächst handelt es sich bei unserer Untersuchung um eine retrospektive, monozentrische Pilotstudie, mit einer geringen Anzahl von eingeschlossenen Patienten. Daher war es nicht möglich, Auswirkungen dieser Abnahme der systolischen Funktion auf die Prognose zu untersuchen. Zusätzliche prospektive Studien sind daher notwendig, um festzustellen, ob systematische echokardiographische Untersuchungen mittels STE von SSc Patienten empfohlen werden sollten, um die Prognose dieser Population zu verbessern.

Ein weitere Limitation unserer Daten ist das Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe im Studienverlauf. Daher ist es nicht sicher möglich, andere Einflussfaktoren, wie z.B. das Altern, auszuschließen, die unsere Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Nichtsdestotrotz halten wir es für unwahrscheinlich, dass unsere Ergebnisse durch

einen Alterungsprozess erklärt werden können, da es andere Studien gezeigt haben, dass es Jahrzehnte dauert [123], bis sich die longitudinale Funktion verschlechtert.

Hinzukommend wurden weder kardialen MRT Untersuchungen, noch myokardiale Biopsien durchgeführt um myokardiale Fibrose als Ursache für die verminderte longitudinale Funktion zu sichern.

Außerdem beinhaltete unsere Studie Sklerodermie-Patienten mit langer Krankheitsdauer (der Median betrug sechs Jahre seit Diagnosestellung). Somit hatten sieben der eingeschlossenen Patienten bereits potentiell kardiotoxische Medikation, wie z.B. Azathioprin, Methotrexat oder Cyclosporin A, erhalten. Dies entspricht 36,8% aller teilnehmenden Patienten. Demzufolge kann bei diesen SSc Patienten nicht ausgeschlossen werden, dass der reduzierte longitudinale Strain, zumindest teilweise, im Zusammenhang mit den kardiotoxischen Nebenwirkungen der Medikation steht.

Hinzukommend wurden in die DETECT Studie Patienten mit reduzierter DLCO aufgenommen, was möglicherweise zu einem Selektionbias geführt haben kann. Deswegen sind unsere Ergebnisse nur mit Vorsicht auf Patienten ohne pulmonale Beteiligung zu übertragen.

Zuletzt ist zu erwähnen, dass trotz der vielversprechenden Ergebnisse der Strain Analyse mittels Speckle Tracking, dieses Verfahren eine inter-vendor-Variabilität aufweist. D.h. dass die Ergebnisse nicht zwischen verschiedenen Herstellern der Echokardiographiegeräte, aufgrund von jeweils spezifischen Softwarealgorithmen, vergleichbar sind. Diese technische Einschränkung verhindert die breite Implementierung im klinischen Alltag. [106]

6 Anhang

6.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Verlaufsformen der SSc aus dem Register des Deutschen Netzwerks für Systemische Sklerodermie (DNSS) [1].....	5
Tabelle 2: Auswahl von Antikörper mit Bedeutung für Pathogenese/Krankheitsverlauf der SSc	10
Tabelle 3:	11
Tabelle 4 Allgemeine Merkmale und Herzkatheter Daten der SSc Patienten. Alle Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Davon ausgenommen sind Geschlecht, Hypertonie, Krankheitsdauer und Zeit zwischen Baseline und Follow-up Untersuchung, welche als Median \pm SD angegeben werden; Body mass index (BMI), Pulmonary artery pressure (PAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), Systemic vascular resistance (SVR), Pulmonary vascular resistance (PVR).	37
Tabelle 5 Daten konventionelle Echokardiographie; Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV); Linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LVESV); Deceleration time (DT) [28]	38
Tabelle 6 Daten LVEF, pw DTI, Speckle Tracking Strain; Peak systolic strain (PSS); Apical long axis view (APLAX), 4-chamber-view (4CH); 2-chamber-view (2CH), [28]	39
Tabelle 7 Daten Regional Longitudinal Strain [28]	42

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der Künstler Paul Klee wird 1936 mit systemischer Sklerodermie diagnostiziert [6] ; Foto (Creative Commons) aufgenommen 1911 von Alexander Eliasberg [7].....	5
Abbildung 2: Pathogenese der SSc mod. nach [2].....	8
Abbildung 3:	9
Abbildung 4: TDI: Normalbefund des linken Ventrikels mit normaler Gewebegeschwindigkeit; Geschwindigkeit der frühem Diastole (E') ist höher als die der Vorhofkontraktion (A')	20
Abbildung 5: Systolische Deformation des linken Ventrikels: A: Radial u. zirkumferentiell im Kurzachsenschnitt; B: Longitudinal von apikal. Aufgrund zusätzlicher spiralförmig angeordneter Fasern ergibt sich zusätzlich eine basisnahe Rotation des Apex im- bzw. entgegen dem Uhrzeigersinn (hier nicht abgebildet; Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. S. Spethmann) [61].....	21
Abbildung 6: Strainberechnung anhand der Lagrangian Formel [62].....	22
Abbildung 7: Verschiebung von Speckles im Septum interventriculare während der Herzaktion: Das Specklemuster kann über die Herzaktion verfolgt werden und gibt Aufschluss über den Grad der Deformierung (mit freundlicher Genehmigung von GE Healthcare).....	23
Abbildung 8: Global Longitudinal Strain [67].....	24
Abbildung 9: Ejektionsfraktion.....	29
Abbildung 10: Scheibchensummationsmethode nach Simpson	29
Abbildung 11: Scheibchensummationsmethode nach Simpson (Diastole)	30
Abbildung 12: Scheibchensummationsmethode nach Simpson (Systole).....	30
Abbildung 13 Markierter Linker Ventrikel zur Strainmessung: apikaler Vierkammerblick mit longitudinalen Strains eines Patienten mit SSc.....	31
Abbildung 14 Strainmessung: apikaler Vierkammerblick mit longitudinalen Strains eines Patienten mit SSc.....	32
Abbildung 15 Strainmessung: Zweikammerblick mit longitudinalen Strains eines Patienten mit SSc.....	32
Abbildung 16: Swan-Ganz-Katheter.....	33
Abbildung 17: Swan-Ganz-Katheter: Der Draht mit dem Ballon an der Spitze liegt in der Pulmonalarterie bevor der Katheter weiter vorgeschoben wird.....	34
Abbildung 18: Swan-Ganz-Katheter: Der Ballon des Einschwemmkatheters ist in der Pulmonalarterie verkeilt („wedged“) und befindet sich somit in der korrekten Position.	34
Abbildung 19: Standardabweichung (S): xi: Einzelwert, n: Anzahl Patienten, X=Mittelwert.....	35
Abbildung 20 Global Longitudinal Peak Systolic Strain (PSS) (A) und LV Ejektionsfraktion (B) der SSc Patienten (Baseline und Follow-up) [28]	40
Abbildung 21 Intraindividuellem Verlauf des Global Longitudinal Peak Systolic Strain (links Baseline, rechts Follow-up) [28]	41
Abbildung 22 Farbkodierung des mittleren regionalen Peak Systolic Strain der SSc Patienten (links Baseline, rechts Follow-up. A: Apikaler Längsachsenblick, B: Vierkammerblick, C: Zweikammerblick [28].....	43
Abbildung 23 Bull's-eye Diagramm eines SSc Patienten(Baseline und Follow-up). Links (A): Baseline globale Longitudinal Peak Systolic Strain Rate von -21,6%. Rechts (B) Follow-up globale globale Longitudinal Peak Systolic Strain Rate von -16,1%. [28]	49
Abbildung 24 Der 3D Strain folgt nicht wie der radiale Strain zweidimensional der endokardialen Kontur sondern verläuft dreidimensional in Richtung der Wandverdickung. Er ist somit größer als der radiale Strain. Mod. nach [116]	53
Abbildung 25 Der Area change ratio (ACR; hier schematisch dargestellt) ist ein Parameter der 3D STE. Das dargestellte Gitter stellt die Herzoberfläche zum Zeitpunkt der Enddiastole und Endsystole dar. Das gelb markierte Areal ist im Vergleich zur Diastole zum Zeitpunkt der Systole deformiert und verlagert (rot markiertes Areal). (Mit freundlicher Genehmigung der Miamed GmbH) mod. nach [122].....	54

6.3. Literaturverzeichnis

1. Hunzelmann, N. and T. Krieg, [The German network for systemic sclerosis (DNSS): current data on diagnostics and therapy]. Hautarzt, 2012. **63 Suppl 1**: p. 71-5.
2. Katsumoto, T.R., M.L. Whitfield, and M.K. Connolly, *The pathogenesis of systemic sclerosis*. Annu Rev Pathol, 2011. **6**: p. 509-37.
3. Barnes, J. and M.D. Mayes, *Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers*. Curr Opin Rheumatol, 2012. **24(2)**: p. 165-70.
4. Herold, G., *Innere Medizin 2016*. 2015: Herold, Gerd.
5. Hachulla, E. and D. Launay, *Diagnosis and classification of systemic sclerosis*. Clin Rev Allergy Immunol, 2011. **40(2)**: p. 78-83.
6. Konang, P. *Wenn die Haut zum Panzer wird*. 1991; Available from: <http://www.zeit.de/1991/09/wenn-die-haut-zum-panzer-wird>.
7. Verspohl, T.K.M.M.F.-J., *Paul Klee in Jena 1924*. 1999: JENOPTIK AG.
8. Nashid M1, Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, Maranian P, Seibold J, Postlethwaite AE, Louie JS, Mayes MD, Agrawal H, Khanna D, *Gender and ethnicity differences in patients with diffuse systemic sclerosis--analysis from three large randomized clinical trials*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50(2)**: p. 335-42.
9. yndall AJ1, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, Bancel DF, Allanore Y, Müller-Ladner U, Distler O, Iannone F, Pellerito R, Pileckyte M, Miniati I, Ananieva L, Gurman AB, Damjanov N, Mueller A, Valentini G, Riemekasten G, Tikly M, Hummers L, Henriques MJ, Caramaschi P, Scheja A, Rozman B, Ton E, Kumánovics G, Coleiro B, Feierl E, Szucs G, Von Mühlen CA, Riccieri V, Novak S, Chizzolini C, Kotulska A, Denton C, Coelho PC, Kötter I, Simsek I, de la Pena Lefebvre PG, Hachulla E, Seibold JR, Rednic S, Stork J, Morovic-Vergles J, Walker UA. *Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database*. Ann Rheum Dis, 2010. **69(10)**: p. 1809-15.
10. Clive Handler, G.C., *Pulmonary Arterial Hypertension (The Facts)*. 2010: OUP Oxford.
11. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma*. (0004-3591 (Print)).
12. Sebastian Spethmann, corresponding author^{1,2} Karl Rieper,¹ Gabriela Riemekasten,^{3,4} Adrian C Borges,⁵ Sebastian Schattke,⁵ Gerd-Ruediger Burmester,³ Bernd Hewing,¹ Gert Baumann,¹ Henryk Dreger,¹ and Fabian Knebel, *Two-dimensional speckle tracking of the left ventricle in patients with systemic sclerosis for an early detection of myocardial involvement*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012. **13(10)**: p. 863-70.
13. Ioannidis JP1, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA Jr, Lucas M, Michet CJ, Kuwana M, Yasuoka H, van den Hoogen F, Te Boome L, van Laar JM, Verbeet NL, Matucci-Cerinic M, Georgountzos A, Moutsopoulos HM. *Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data*. Am J Med, 2005. **118(1)**: p. 2-10.
14. Ferri C1, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, Bullo A, Cazzato M, Tirri E, Storino F, Giuggioli D, Cuomo G, Rosada M, Bombardieri S, Todesco S, Tirri G; Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc)., *Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients*. Medicine (Baltimore), 2002. **81(2)**: p. 139-53.
15. Plastiras, S.C. and S.T. Toumanidis, *Systemic sclerosis: the heart of the matter*. Hellenic J Cardiol, 2012. **53(4)**: p. 287-300.
16. Desai, C.S., D.C. Lee, and S.J. Shah, *Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23(6)**: p. 545-54.
17. Radic, M., D. Martinovic Kaliterna, and J. Radic, *Infectious disease as aetiological factor in the pathogenesis of systemic sclerosis*. Neth J Med, 2010. **68(11)**: p. 348-53.
18. Dospinescu, P., G.T. Jones, and N. Basu, *Environmental risk factors in systemic sclerosis*. Curr Opin Rheumatol, 2013. **25(2)**: p. 179-83.
19. Manetti M1, Guiducci S, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M., *Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: angiogenesis versus vasculogenesis*. J Cell Mol Med, 2010. **14(6a)**: p. 1241-54.
20. Balbir-Gurman, A. and Y. Braun-Moscovici, *Scleroderma - new aspects in pathogenesis and treatment*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2012. **26(1)**: p. 13-24.
21. Marco Simoes, P.A., Helder Esperto, Benilde Barbosa, Lelita Santos, Jose Manuel Nascimento Costa, *A Case of Reynolds Syndrome: Scleroderma and Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome* Journal of Medical Cases, 2011. **2**: p. 225-228.

22. Denton, C.P., C.M. Black, and D.J. Abraham, *Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2006. **2**(3): p. 134-44.
23. Sarzi-Puttini, P., *The Skin in Systemic Autoimmune Diseases*. Vol. 5. 2006: Elsevier Science.
24. van den Hoogen F1, Khanna D, Franssen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA Jr, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Ellen Csuka M, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative*. (1529-0131 (Electronic)).
25. Kowal-Bielecka, O., M. Bielecki, and K. Kowal, *Recent advances in the diagnosis and treatment of systemic sclerosis*. Pol Arch Med Wewn, 2013. **123**(1-2): p. 51-8.
26. Deswal, A. and W.P. Follansbee, *Cardiac involvement in scleroderma*. (0889-857X (Print)).
27. Follansbee, W.P., *The cardiovascular manifestations of systemic sclerosis (scleroderma)*. (0146-2806 (Print)).
28. Spethmann S1, Rieper K, Riemekasten G, Borges AC, Schattke S, Burmester GR, Hewing B, Baumann G, Dreger H, Knebel F., *Echocardiographic follow-up of patients with systemic sclerosis by 2D speckle tracking echocardiography of the left ventricle*. Cardiovasc Ultrasound, 2014. **12**: p. 13.
29. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE., *Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls*. (0002-9343 (Print)).
30. Follansbee WP1, Miller TR, Curtiss EI, Orié JE, Bernstein RL, Kiernan JM, Medsger TA Jr., *A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma)*. (0315-162X (Print)).
31. Champion Hc Fau - Champion, H.C., *The Heart in Scleroderma*. (0889-857X (Print)).
32. Schattke S1, Knebel F, Grohmann A, Dreger H, Kmezic F, Riemekasten G, Baumann G, Borges AC. *Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study*. Cardiovasc Ultrasound, 2010. **8**: p. 3.
33. Bruno Pinamonti, G.S., *Clinical Echocardiography and Other Imaging Techniques in Cardiomyopathies*. 2014: Springer.
34. Byers, R.J., A.J. Marshall Da Fau - Freemont, and A.J. Freemont, *Pericardial involvement in systemic sclerosis*. (0003-4967 (Print)).
35. Dunne JV1, Chou JP, Viswanathan M, Wilcox P, Huang SH, *Cardiac tamponade and large pericardial effusions in systemic sclerosis: a report of four cases and a review of the literature*. (1434-9949 (Electronic)).
36. Ridolfi RI Fau - Bulkley, B.H., G.M. Bulkley Bh Fau - Hutchins, and G.M. Hutchins, *The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis. Clinical and pathologic features of 35 patients*. (0002-9343 (Print)).
37. Wranicz JK1, Strzondała M, Zielińska M, Cygankiewicz I, Ruta J, Dzionkowska-Bartkowiak B, Sysa-Jedrzejowska A., *[Evaluation of early cardiovascular involvement in patients with systemic sclerosis]*. (0033-2240 (Print)).
38. Morelli S1, Sgreccia A, De Marzio P, Perrone C, Ferrante L, Gurgo AM, Gurgo di Castelmenardo AM, Aguglia G, De Vincentiis G, Scopinaro F, Calvieri S., *Noninvasive assessment of myocardial involvement in patients with systemic sclerosis: role of signal averaged electrocardiography*. (0315-162X (Print)).
39. Janosik DL1, Osborn TG, Moore TL, Shah DG, Kenney RG, Zuckner J., *Heart disease in systemic sclerosis*. (0049-0172 (Print)).
40. D'Andrea A1, Bellissimo S, Scotto di Uccio F, Vigorito F, Moscato F, Tozzi N, Di Donato M, Citro R, Stisi S, Scherillo M., *Associations of right ventricular myocardial function with skin and pulmonary involvement in asymptomatic patients with systemic sclerosis*. (1129-471X (Print)).
41. Overbeek MJ1, Vonk MC, Boonstra A, Voskuyl AE, Vonk-Noordegraaf A, Smit EF, Dijkmans BA, Postmus PE, Mooi WJ, Heijdra Y, Grünberg K, *Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy*. (1399-3003 (Electronic)).
42. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, Mathai SC, Zaiman AL, Houston-Harris T, Boyce D, Kelemen BW, Bacher AC, Shah AA, Hummers LK, Wigley FM, Russell SD, Saggari R, Saggari R, Maughan WL, Hassoun PM, Kass DA., *Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension*. (1941-3297 (Electronic)).
43. Hsiao SH , Lee CY , Chang SM , Lin SK , Liu CP., *Right heart function in scleroderma: insights from myocardial Doppler tissue imaging*. (1097-6795 (Electronic)).

44. Meune C1, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, Guillevin L, Kahan A, Allanore Y. *Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients.* (0004-3591 (Print)).
45. Kepez AI, Akdogan A, Sade LE, Deniz A, Kalyoncu U, Karadag O, Hayran M, Aytemir K, Ertenli I, Kiraz S, Calguneri M, Kabakci G, Tokgozoglu L., *Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging.* (0742-2822 (Print)).
46. Vogel M1, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, White PA, Sorensen K, Redington AN. *Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model.* (1524-4539 (Electronic)).
47. Vogel M1, Cheung MM, Li J, Kristiansen SB, Schmidt MR, White PA, Sorensen K, Redington AN., *Noninvasive assessment of left ventricular force-frequency relationships using tissue Doppler-derived isovolumic acceleration: validation in an animal model.* (1524-4539 (Electronic)).
48. Lawrence G. Rudski, MD, FASE, Chair, Wyman W. Lai, MD, MPH, FASE, Jonathan Afilalo, MD, Msc, Lanqi Hua, RDCS, FASE, Mark D. Handschumacher, BSc, Krishnaswamy Chandrasekaran, MD, FASE, Scott D. Solomon, MD, Eric K. Louie, MD, and Nelson B. Schiller, MD, *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.* (1097-6795 (Electronic)).
49. Goldstein, J.A., *Faces of Right Ventricular Failure, An Issue of Cardiology Clinics.* 2012.
50. F William P. Follansbee, M.D., Edward I. Curtiss, M.D., Thomas A. Medsger, Jr., M.D., Virginia D. Steen, M.D., Barry F. Uretsky, M.D., Gregory R. Owens, M.D., and Gerald P. Rodnan, M.D. *Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma.* (0028-4793 (Print)).
51. Meune C1, Allanore Y, Devaux JY, Dessault O, Duboc D, Weber S, Kahan A., *High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis.* (0315-162X (Print)).
52. Mok MY1, Lau CS, Chiu SS, Tso AW, Lo Y, Law LS, Mak KF, Wong WS, Khong PL, Lam KS., *Systemic sclerosis is an independent risk factor for increased coronary artery calcium deposition.* *Arthritis & Rheumatism*, 2011. **63**(5): p. 1387-1395.
53. Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, Ferreira VM, Rai AB, Matthews PM, Robson MD, Moon J, Wordsworth PB, Neubauer S, Karamitsos TD1. *Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis--a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification.* *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014. **16**: p. 21.
54. Correale M1, Totaro A, Ieva R, Ferraretti A, Musaico F, Di Biase M., *Tissue Doppler imaging in coronary artery diseases and heart failure.* *Curr Cardiol Rev*, 2012. **8**(1): p. 43-53.
55. Parra, D.A. and K. Vera, *New imaging modalities to assess cardiac function: not just pretty pictures.* *Curr Opin Pediatr*, 2012. **24**(5): p. 557-64.
56. Mor-Avi V1, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL., *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): p. 167-205.
57. Blessberger, H. and T. Binder, *NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles.* *Heart*, 2010. **96**(9): p. 716-22.
58. Mundigler G, Z.M., *Tissue Doppler Imaging: Myocardial Velocities and Strain - Are there Clinical Applications?* *Journal of Clinical and Basic Cardiology*, 2002.
59. Sutherland, G.R., *Doppler Myocardial Imaging: A Textbook.* 2006: BSWK bvba.
60. Sherif F. Nagueh, Christopher P. Appleton, Thierry C. Gillebert, Paolo N. Marino, Jae K. Oh, Otto A. Smiseth, Alan D. Waggoner, Frank A. Flachskampf, Patricia A. Pellikka, Arturo Evangelisa., *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography.* (1097-6795 (Electronic)).
61. Spethmann, D.m.S., *Echokardiographie als nicht-invasive kardiologische Bildgebung nach perkutanem Aortenklappenersatz.* 2014, Charité – Universitätsmedizin Berlin
62. Michael Dandel,* Hans Lehmkuhl, Christoph Knosalla, Nino Suramelashvili, and Roland Hetzer., *Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability.* *Curr Cardiol Rev*, 2009. **5**(2): p. 133-48.
63. Willruth A1, Geipel A, Merz W, Gembruch U., *[Speckle tracking--a new ultrasound tool for the assessment of fetal myocardial function].* *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2012. **216**(3): p. 114-21.

64. Dan Adama, Simona Beilin-Nissana, Zvi Friedmana, Vera Beharb, *The combined effect of spatial compounding and nonlinear filtering on the speckle reduction in ultrasound images*. *Ultrasonics*, 2006. **44**(2): p. 166-81.
65. Becker M1, Bilke E, Kühl H, Katoh M, Kramann R, Franke A, Bücken A, Hanrath P, Hoffmann R., *Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function*. *Heart*, 2006. **92**(8): p. 1102-8.
66. Tschope, C. and M. Kasner, *Can speckle-tracking imaging improve the reliability of echocardiographic parameters for outcome evaluation in clinical trials?* *Eur Heart J*, 2014. **35**(10): p. 605-7.
67. Shimon A Reisner, MDa, Peter Lysyansky, PhDb, Yoram Agmon, MDa, Diab Mutlak, MDa, Jonathan Lessick, MD, DSca, Zvi Friedman, PhD., *Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004. **17**(6): p. 630-3.
68. Mollema SA1, Delgado V, Bertini M, Antoni ML, Boersma E, Holman ER, Stokkel MP, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ., *Viability assessment with global left ventricular longitudinal strain predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010. **3**(1): p. 15-23.
69. Choi JO1, Cho SW, Song YB, Cho SJ, Song BG, Lee SC, Park SW., *Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality*. (1532-2114 (Electronic)).
70. Yiu KH1, Schouffoer AA, Marsan NA, Ninaber MK, Stolk J, Vlieland TV, Scherptong RW, Delgado V, Holman ER, Tse HF, Huizinga TW, Bax JJ, Schuerwegh AJ., *Left ventricular dysfunction assessed by speckle-tracking strain analysis in patients with systemic sclerosis: relationship to functional capacity and ventricular arrhythmias*. (1529-0131 (Electronic)).
71. Roberto M. Lang, Michelle Bierig, Richard B. Devereux, Frank A. Flachskampf *, Elyse Foster, Patricia A. Pellikka, Michael H. Picard, Mary J. Roman, James Seward, Jack Shanewise, Scott Solomon, Kirk T. Spencer, Martin St. John Sutton, William Stewart., *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005. **18**(12): p. 1440-63.
72. Gopal AS1, Shen Z, Sapin PM, Keller AM, Schnellbaecher MJ, Leibowitz DW, Akinboboye OO, Rodney RA, Blood DK, King DL., *Assessment of cardiac function by three-dimensional echocardiography compared with conventional noninvasive methods*. (0009-7322 (Print)).
73. Geyer H1, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP., *Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications*. (1097-6795 (Electronic)).
74. Covell, J.W., *Tissue structure and ventricular wall mechanics*. (1524-4539 (Electronic)).
75. Fernandes VR1, Edvardsen T, Rosen BD, Carvalho B, Campos O, Cordeiro MA, Kronmal R, Bluemke DA, Lima JA., *The influence of left ventricular size and global function on regional myocardial contraction and relaxation in an adult population free of cardiovascular disease: a tagged CMR study of the MESA cohort*. (1097-6647 (Print)).
76. Mor-Avi V1, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL., *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**(3): p. 277-313.
77. D'Alto M1, Cuomo G2, Romeo E1, Argiento P1, Iudici M2, Vettori S2, Giovanna Russo M1, Calabrò R1, Valentini G3., *Tissue Doppler imaging in systemic sclerosis: a 3-year longitudinal study*. (1532-866X (Electronic)).
78. Maurizio Cusmà Piccione, Concetta Zito, Gianluca Bagnato, Giuseppe Oreto, Gianluca Di Bella, Gianfilippo Bagnato and Scipione Carerj, *Role of 2D strain in the early identification of left ventricular dysfunction and in the risk stratification of systemic sclerosis patients*. (1476-7120 (Electronic)).
79. Coghlan JG1, Denton CP2, Grünig E3, Bonderman D4, Distler O5, Khanna D6, Müller-Ladner U7, Pope JE8, Vonk MC9, Doelberg M10, Chadha-Boreham H11, Heinzl H12, Rosenberg DM11, McLaughlin VV6, Seibold JR13; DETECT study group., *Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study*. *Ann Rheum Dis*, 2013.
80. Steen, V.D. and T.A. Medsger, *Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(7): p. 940-4.
81. Humbert M1, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, Gressin V, Guillemin L, Clerson P, Simonneau G, Hachulla E., *Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic*

- sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. Arthritis Rheum, 2011. 63(11): p. 3522-30.*
82. No authors listed; *Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum, 1980. 23(5): p. 581-90.*
 83. Galiè N1, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J, 2009. 30(20): p. 2493-537.*
 84. Galiè N1, Humbert M2, Vachiery JL3, Gibbs S4, Lang I4, Torbicki A4, Simonneau G5, Peacock A5, Vonk Noordegraaf A5, Beghetti M6, Ghofrani A5, Gomez Sanchez MA4, Hansmann G6, Klepetko W3, Lancellotti P4, Matucci M7, McDonagh T4, Pierard LA4, Trindade PT4, Zompatori M8, Hoepfer M5., *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). LID - ehv317 [pii]. (1522-9645 (Electronic)).*
 85. Simonneau G1, Gatzoulis MA2, Adatia I3, Celermajer D4, Denton C5, Ghofrani A6, Gomez Sanchez MA7, Krishna Kumar R8, Landzberg M9, Machado RF10, Olschewski H11, Robbins IM12, Souza R13. *Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol, 2009. 54(1 Suppl): p. S43-54.*
 86. Lang RM1, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography., *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr, 2005. 18(12): p. 1440-63.*
 87. Thelen, M., *Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren.* 2010: Thieme.
 88. Roberto M. Lang, MD, FASE, FESC, Luigi P. Badano, MD, PhD, FESC, Victor Mor-Avi, PhD, FASE, Jonathan Afilalo, MD, MSc, Anderson Armstrong, MD, MSc, Laura Ernande, MD, PhD, Frank A. Flachskampf, MD, FESC, Elyse Foster, MD, FASE, Steven A. Goldstein, MD, Tatiana Kuznetsova, MD, PhD, Patrizio Lancellotti, MD, PhD, FESC, Denisa Muraru, MD, PhD, Michael H. Picard, MD, FASE, Ernst R. Rietzschel, MD, PhD, Lawrence Rudski, MD, FASE, Kirk T. Spencer, MD, FASE, Wendy Tsang, MD, and Jens-Uwe Voigt, MD, PhD, FESC *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.* (2047-2412 (Electronic)).
 89. Galiè N1, Humbert M1, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoepfer M, Aboyans V2, Vaz Carneiro A2, Achenbach S2, Agewall S2, Allanore Y2, Asteggiano R2, Paolo Badano L2, Albert Barberà J2, Bouvaist H2, Bueno H2, Byrne RA2, Carerj S2, Castro G2, Erol Ç2, Falk V2, Funck-Brentano C2, Gorenflo M2, Granton J2, Iung B2, Kiely DG2, Kirchhof P2, Kjellstrom B2, Landmesser U2, Lekakis J2, Lionis C2, Lip GY2, Orfanos SE2, Park MH2, Piepoli MF2, Ponikowski P2, Revel MP2, Rigau D2, Rosenkranz S2, Völler H2, Luis Zamorano J., *2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension.* (1885-5857 (Electronic)).
 90. Iazzo, P.A., *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices.* 2009: Springer.
 91. Hill, N.S., *Pulmonary Hypertension (Contemporary Cardiology).* 2008: Humana Press.
 92. Breikreutz, R., *Ultraschall in der Anästhesie und Intensivmedizin.* 2007: Deutscher Ärzte-Verlag.
 93. Tschope, C. and M. Kasner, *Can speckle-tracking imaging improve the reliability of echocardiographic parameters for outcome evaluation in clinical trials?* (1522-9645 (Electronic)).
 94. Sutherland GR1, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijnens B., *Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function.* (0894-7317 (Print)).

95. Leitman M1, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z., *Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function*. J Am Soc Echocardiogr, 2004. **17**(10): p. 1021-9.
96. Shimon A Reisner, MDa, Peter Lysyansky, PhDb, Yoram Agmon, MDa, Diab Mutlak, MDa, Jonathan Lessick, MD, DScA, Zvi Friedman, PhD, *Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function*. (0894-7317 (Print)).
97. Perk, G., I. Tunick Pa Fau - Kronzon, and I. Kronzon, *Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications*. (1097-6795 (Electronic)).
98. Garcia, M.J., *NonInvasive Cardiovascular Imaging: A Multimodality Approach*. 2011: LWW.
99. Borges AC1, Knebel F, Eddicks S, Panda A, Schattke S, Witt C, Baumann G., *Right ventricular function assessed by two-dimensional strain and tissue Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension and effect of vasodilator therapy*. (0002-9149 (Print)).
100. Imbalzano E1, Zito C, Carerj S, Oreto G, Mandraffino G, Cusmà-Piccione M, Di Bella G, Saitta C, Saitta A., *Left ventricular function in hypertension: new insight by speckle tracking echocardiography*. (1540-8175 (Electronic)).
101. Ernande L1, Rietzschel ER, Bergerot C, De Buyzere ML, Schnell F, Groisne L, Ovize M, Croisille P, Moulin P, Gillebert TC, Derumeaux G., *Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study*. (1097-6795 (Electronic)).
102. Liang HY1, Cauduro S, Pellikka P, Wang J, Urheim S, Yang EH, Rihal C, Belohlavek M, Khandheria B, Miller FA, Abraham TP., *Usefulness of two-dimensional speckle strain for evaluation of left ventricular diastolic deformation in patients with coronary artery disease*. (0002-9149 (Print)).
103. Roos CJ1, Scholte AJ, Kharagjitsingh AV, Bax JJ, Delgado V., *Changes in multidirectional LV strain in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a 2-year follow-up study*. (2047-2412 (Electronic)).
104. Aktöz M1, Yilmaztepe M, Tatli E, Turan FN, Umit EG, Altun A., *Assessment of ventricular and left atrial mechanical functions, atrial electromechanical delay and P wave dispersion in patients with scleroderma*. (1897-5593 (Electronic)).
105. Erdal Aktürk, Jülide Yağmur, Ertuğrul Kurtuğlu, Necip Ermis, Nusret Acikgoz, Serpil Şener, Yasin Karakuş, Semra Aktürk, Yelda Karıncaoğlu, Hasan Pekdemir, Ramazan Özdemir., *Left atrial volume and function in patients with Behcet's disease assessed by real-time three-dimensional echocardiography*. (2047-2412 (Electronic)).
106. Gergely Agoston, Luna Gargani, Marcelo Haertel Miglioranza, Maria Caputo, Luigi Paolo Badano, Antonella Moreo, Denisa Muraru, Sergio Mondillo, Alberto Moggi Pignone, Marco Matucci Cerinic, Rosa Sicari, Eugenio Picano and Albert Varga, *Left atrial dysfunction detected by speckle tracking in patients with systemic sclerosis*. (1476-7120 (Electronic)).
107. Durmus E1, Sunbul M, Tigen K, Kivrak T, Ozen G, Sari I, Direskeneli H, Basaran Y, *Right ventricular and atrial functions in systemic sclerosis patients without pulmonary hypertension : Speckle-tracking echocardiographic study*. (1615-6692 (Electronic)).
108. Tigen K1, Sunbul M2, Ozen G3, Durmus E1, Kivrak T1, Cincin A1, Ozben B1, Atas H1, Direskeneli H3, Basaran Y1, *Regional myocardial dysfunction assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis patients with fragmented QRS complexes*. (1532-8430 (Electronic)).
109. Cadeddu C1, Deidda M, Giau G, Lilliu M, Cadeddu F, Binaghi G, Mura MN, Farci M, Del Giacco S, Manconi PE, Mercurio G., *Contractile reserve in systemic sclerosis patients as a major predictor of global cardiac impairment and exercise tolerance*. (1875-8312 (Electronic)).
110. Stampehl MR1, 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*. (1540-8175 (Electronic)).
111. Haberka M1, Liszka J, Kozyra A, Finik M, Gąsior Z., *Two-dimensional speckle tracking echocardiography prognostic parameters in patients after acute myocardial infarction*. (1540-8175 (Electronic)).
112. Baktir AO1, Sarli B, Cebicci MA, Saglam H, Dogan Y, Demirbaş M, Sutbeyaz ST, Arinc H., *Preclinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients : Detection of myocardial strain by speckle tracking echocardiography*. (1615-6692 (Electronic)).
113. de Almeida AL1, Silva VA2, de Souza Filho AT2, Rios VG2, Lopes JR2, de Afonseca SO3, Cunha Dde C1, Mendes MO1, Miranda DL1, dos Santos Júnior EG1., *Subclinical ventricular dysfunction detected by speckle tracking two years after use of anthracycline*. (1678-4170 (Electronic)).
114. Pignatelli RH1, Ghazi P2, Reddy SC3, Thompson P2, Cui Q3, Castro J3, Okcu MF2, Jefferies JL4., *Abnormal Myocardial Strain Indices in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy*. (1432-1971 (Electronic)).
115. Shiota, T., *3D Echocardiography*. 2014: CRC Press, Taylor & Francis Group.

116. Seo Y Fau - Seo, Y., T. Ishizu T Fau - Ishizu, and K. Aonuma K Fau - Aonuma, *Current Status of 3-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography: A Review from Our Experiences*. (1975-4612 (Print)).
117. Elen AI, Choi HF, Loeckx D, Gao H, Claus P, Suetens P, Maes F, D'hooge J., *Three-dimensional cardiac strain estimation using spatio-temporal elastic registration of ultrasound images: a feasibility study*. (1558-254X (Electronic)).
118. Crosby JI, Amundsen BH, Hergum T, Remme EW, Langeland S, Torp H., *3-D speckle tracking for assessment of regional left ventricular function*. (1879-291X (Electronic)).
119. Li CM1, Li C, Bai WJ, Zhang XL, Tang H, Qing Z, Li R., *Value of three-dimensional speckle-tracking in detecting left ventricular dysfunction in patients with aortic valvular diseases*. (1097-6795 (Electronic)).
120. Galderisi M1, Esposito R, Schiano-Lomoriello V, Santoro A, Ippolito R, Schiattarella P, Strazzullo P, de Simone G., *Correlates of global area strain in native hypertensive patients: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study*. (2047-2412 (Electronic)).
121. Miyoshi T1, Tanaka H, Kaneko A, Tatsumi K, Matsumoto K, Minami H, Kawai H, Hirata K., *Left ventricular endocardial dysfunction in patients with preserved ejection fraction after receiving anthracycline*. (1540-8175 (Electronic)).
122. Kazuhiro Tatsumi, Hidekazu Tanaka, Takayuki Tsuji, Akihiro Kaneko, Keiko Ryo, Kohei Yamawaki, Alaa MS Omar, Yuko Fukuda, Kazuko Norisada, Kensuke Matsumoto, Tetsuuri Onishi, Akihiro Yoshida, Hiroya Kawai and Ken-ichi Hirata. *Strain dyssynchrony index determined by three-dimensional speckle area tracking can predict response to cardiac resynchronization therapy*. (1476-7120 (Electronic)).
123. Sun JP1, Lam YY, Wu CQ, Yang XS, Guo R, Kwong JS, Merlino JD, Yu CM., *Effect of age and gender on left ventricular rotation and twist in a large group of normal adults--a multicenter study*. (1874-1754 (Electronic)).

6.4. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Karl Rieper, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Echokardiographische Verlaufsuntersuchungen von Patienten mit Systemischer Sklerose mittels 2D Speckle Tracking des linken Ventrikels“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Karl Rieper hatte folgenden Anteil an den folgender Publikation:

Publikation 1: Spethmann S, Rieper K, Riemekasten G, Borges AC, Schattke S, Burmester GR, Hewing B, Baumann G, Dreger H, Knebel F.,
Echocardiographic follow-up of patients with systemic sclerosis by 2D speckle tracking echocardiography of the left ventricle, *Cardiovascular Ultrasound* 29.03.2014

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Datenerhebung und Interpretation

Beteiligung an statistischer Analyse

Unterschrift des Doktoranden

6.5. Lebenslauf

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

6.6. Publikationen

03/2014 *Cardiovascular Ultrasound* 2014 Mar 29;12:13 doi:10.1186/1376-7120-12-13.

Spethmann S, Rieper K, Riemekasten G, Borges AC, Schattke S, Burmester GR, Hewing B, Baumann G, Dreger H, Knebel F.
Echocardiographic follow-up of patients with systemic sclerosis by 2D speckle tracking echocardiography of the left ventricle.

6.7. Danksagung

Ich danke

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. S. Spethmann, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Dreger, Herrn Prof. Dr. F. Knebel, Herrn Dr. med. S. Schattke, Herrn Dr. med. R. Hättasch, Cornelia und Sarah Rieper, Jutta Cordes, Kerstin und Matthias Tandler, Margarethe Schreier, Karl-Heinz Kutter, Sanaz und Susanne Rastin, sowie meiner gesamten Familie und all meinen Freunden,
herzlich für die Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit.