

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Bedeutung der kardialen linksventrikulären Strain als Marker der myokardialen
Funktion für die kardiopulmonale Belastbarkeit

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Philipp Neumann
aus Bad Kreuznach

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturdiskussion.....	2
2.1	Quantifizierung der kardialen Funktion	2
2.1.1	Physikalische Größen der Myokardfunktion	2
2.2	Techniken der Funktionsanalyse	6
2.2.1	M-Mode und 2D-Bild.....	6
2.2.2	Tissue Doppler Imaging	8
2.2.3	Speckle Tracking	11
2.3	Definition und Diagnose kardialer Funktionsstörungen.....	13
2.4	Beurteilung der systolischen Funktion	15
2.5	Beurteilung der diastolischen Funktion	18
2.6	Strain und Strain Rate	22
2.6.1	Allgemeines	22
2.6.2	Kardiale Funktionsstörung	23
2.6.3	Die GLS als Prognoseparameter	29
2.7	Spiroergometrie	31
2.7.1	Allgemeines	31
2.7.2	Parameter	32
2.7.3	Protokolle und Methoden	35
2.7.4	Spiroergometrie bei kardialer Funktionsstörung.....	37
3	Material und Methoden.....	39
3.1	Studiendesign und –population.....	39
3.2	Studienziele	39
3.3	Studienkollektiv und Rekrutierung	40
3.4	Ein- und Ausschlusskriterien.....	40
3.5	Einwilligungserklärung, Ethik und Datenschutz.....	40
3.6	Klinisch-technische Untersuchungen.....	41
3.6.1	Vorbereitung der Studienteilnehmer	41
3.6.2	Ablauf der Baseline-Untersuchung.....	41
3.6.3	Computerassistiertes persönliches Interview	42
3.6.4	Körperliche Untersuchung, Vitalparameter und Anthropometrie	42
3.6.5	Venöse Blutentnahme, Biomaterial und -bank	42
3.6.6	Echokardiographie.....	43

3.6.7	Erfassung der globalen longitudinalen Strain	44
3.6.8	Durchführung der Spiroergometrie	44
3.7	Computerassistiertes Telefoninterview	46
3.8	Datenmanagement	46
3.8.1	Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren	46
3.8.2	Datenerfassung und -speicherung.....	47
3.8.3	Qualitätssicherung.....	47
3.9	Statistische Auswertung	47
4	Ergebnisse.....	48
4.1	Teilnehmerkollektiv	48
4.2	Ergebnisse der Echokardiographie.....	50
4.3	Ergebnisse der Spiroergometrie	52
4.4	Korrelationen ausgewählter Parameter	53
4.5	Analysegruppe nach GLS-Quartilen	53
4.6	Multivariate Regressionsmodelle für VO2max	56
5	Diskussion	59
5.1	Stärken und Limitationen der Arbeit.....	70
5.2	Ausblick und Fazit	71
6	Zusammenfassung.....	73
7	Literaturverzeichnis	75
8	Anhang: Tabelle 6: Determinanten des Metabolischen Äquivalents.	96
9	Anhang: Tabelle 7: Probanden mit vs. ohne CPET/GLS	97
10	Danksagung.....	98
11	Tabellarischer Lebenslauf	99

Abkürzungsverzeichnis

ABI – Knöchel-Arm-Index
AHA – American Heart Association
aHT – Arterielle Hypertonie
ACS – Akutes Koronarsyndrom
ASE – American Society of Echocardiography
AT – Anaerobe Schwelle
CAPI – Computerassistiertes persönliches Interview
CATI – Computerassistiertes Telefoninterview
CI - Konfidenzintervall
COPD – Chronische obstruktive Lungenerkrankung
DSE – Dobutamin-Stressechokardiographie
EACVI - European Association of Cardiovascular Imaging
EKG – Elektrokardiogramm
ESC - European Society of Cardiology
GCP – Good Clinical Practice
GCS – Globale zirkumferentielle Strain
GEP – Good Epidemiological Practice
GLS – Globale longitudinale Strain
GLSR – Globale longitudinale Strain Rate
GRS – Globale radiale Strain
HCM – Hypertrophe Kardiomyopathie
HDL – Lipoprotein hoher Dichte
HF – Herzinsuffizienz
HFmrEF – Herzinsuffizienz mit mittelgradiger LVEF
HFpEF – Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF
HFrEF – Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF
ICD – Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IVRT – Isovolumetrische Relaxationszeit
KHK – Koronare Herzkrankheit
kHz – Kilohertz
LDL – Lipoprotein niedriger Dichte
LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDV – Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

LVESV – Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVMI – Linksventrikulärer Masseindex
MET – Metabolisches Äquivalent
MI – Myokardinfarkt
MRT – Magnetresonanztomographie
NSTEMI – Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
NYHA – New York Heart Association
pAVK – Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RCA – Rechte Koronararterie
RCx – Ramus circumflexus der linken Koronararterie
RER – Respiratorische Austauschrate
RIVA – Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie
ROI – Region of Interest
RV-Funktion – Rechtsventrikuläre Funktion
SD - Standardabweichung
SOP – Standard Operation Procedure
ST – Speckle Tracking
STEMI – ST-Strecken-Hebungsinfarkt
T – Oxygen Delay Time
TDI – Tissue Doppler Imaging
TIA – Transitorische ischämische Attacke
VCO₂ - Kohlendioxidabgabe
VE – Ventilation
VO₂ – Sauerstoffaufnahme
VO₂max – Maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung
WMSI – Wall Motion Score Index

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Strain als relativer Anteil der Verformung eines Körpers.	3
Abbildung 2: Verlauf der Muskelfasern am linken Ventrikel.	4
Abbildung 3: Radiale, zirkumferentielle und longitudinale Deformation.	5
Abbildung 4: Block matching als Methode des Speckle Trackings.	11
Abbildung 5: Transmitrale Einstromprofile.	19
Abbildung 6: Auswahlprozess der Probanden für die finale Auswertung.	48
Abbildung 7: Häufigkeiten der Messwerte für LVEF.	50
Abbildung 8: Häufigkeiten der Messwerte für das E/E'-Verhältnis.	51
Abbildung 9: Häufigkeiten der Messwerte für GLS.	51
Abbildung 10: Häufigkeiten der Messwerte der respiratorischen Austauschrate.	52
Abbildung 11: Häufigkeiten der Messwerte für VO ₂ max.	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Charakteristika des Teilnehmerkollektivs (N=788)	49
Tabelle 2: Univariate Korrelationen ausgewählter Messgrößen.	53
Tabelle 3: Klinische Charakteristika nach GLS-Quartilen	53
Tabelle 4: Verteilung ausgewählter spiroergometrischer und echokardiographischer Parameter nach GLS-Quartilen.....	55
Tabelle 5: Determinanten der maximalen Sauerstoffaufnahme.....	58
Tabelle 6: Determinanten des metabolischen Äquivalents.	96
Tabelle 7: Probanden mit vs. ohne CPET/GLS	97

1 Einleitung

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind seit Jahren die häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Neben der Behandlung bereits diagnostizierter Erkrankungen kommt der frühzeitigen Erkennung und Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen eine besondere Bedeutung zu: Diese erlauben ein rechtzeitiges Ergreifen von therapeutischen Maßnahmen, wodurch ein Fortschreiten oder Auftreten der Erkrankung oftmals verlangsamt oder gar verhindert werden kann (1). Die Spiroergometrie ist eine etablierte Methode zur Quantifizierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit eines Individuums. Sie liefert differenzierte Daten und gibt mit einer Vielzahl an Parametern detailliert Aufschluss über die Funktion des kardio-pulmonalen Systems. Gerade im Hinblick auf die Prognose liefern Parameter wie die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung ($VO_2\max$) wichtige Informationen: Einige Parameter dienen z.B. der Evaluation von Patienten¹ vor einer Herztransplantation in der klinischen Routine. Darüber hinaus findet sie unter anderem Einsatz bei der Abklärung unklarer Dyspnoe, pulmonaler Hypertonie sowie der Prognoseeinschätzung bei Herzinsuffizienz (2). In ihrer Komplexität liegt allerdings auch der Nachteil dieser Untersuchungstechnik. Gründe hierfür sind im benötigten Zeit- und Personalaufwand sowie der anspruchsvollen Interpretation der Ergebnisse, welche insbesondere für unerfahrene Untersucher eine Herausforderung darstellt, zu finden. Eine etablierte Technik zur Erhebung von Parametern mittels derer die kardiale Funktion quantifiziert werden kann, ist die Echokardiographie. Sie bietet im Vergleich zur Spiroergometrie den Vorteil, dass sie flächendeckend verfügbar ist und in relativ kurzer Zeit durchgeführt werden kann. In Anbetracht der hohen Aussagekraft der spiroergometrischen Parameter wäre ein Rückschluss von echokardiographischen Messgrößen auf die kardiopulmonale Belastbarkeit wünschenswert. Während konventionelle Marker der systolischen und diastolischen Funktion bereits weitreichend auf ihre Zusammenhänge mit Erkenntnissen aus der Spiroergometrie untersucht wurden, existieren bislang wenige Daten über die Aussagekraft neuerer echokardiographischer Parameter wie der Strain.

¹ Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, (i) den Zusammenhang zwischen der globalen longitudinalen Strain (GLS) und der kardiopulmonalen Belastbarkeit anhand spiroergometrischer Parameter, insbesondere der maximalen Sauerstoffaufnahme, zu untersuchen sowie (ii) die GLS hinsichtlich ihrer diesbezüglichen Aussagekraft mit konventionellen echokardiographischen Messgrößen zu vergleichen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Quantifizierung der kardialen Funktion

2.1.1 Physikalische Größen der Myokardfunktion

Bevor Techniken des Herzultraschalls vorgestellt werden, werden einige grundlegende kardiale Parameter zur Charakterisierung der mechanischen Vorgänge am Herzen definiert:

- Während der Verformung des Herzmuskels ändern einzelne Myokardanteile ihre Position im Raum mit einer bestimmten *Geschwindigkeit*, die echokardiographisch erfassbar ist. Diese wird in Zentimetern pro Sekunde (cm/s) angegeben (3).
- Die Lageänderung bestimmter Anteile des Herzmuskels wird durch die *Bewegung* beschrieben, die innerhalb einer gewissen Zeitspanne geschieht. Sind Geschwindigkeit und Zeit bekannt, kann mittels Integration die Bewegung berechnet werden. Neuere Mustererkennungsverfahren im Herzultraschall ermöglichen die indirekte Messung. Die Einheit lautet Zentimeter (cm) oder Millimeter (mm) (3).
- Die Muskelverformung (Verkürzung, Verdickung) selbst ergibt sich aus der Lageänderung einzelner Punkte im Myokard zueinander. Eine geradlinige Verformung fester Körper wird als Dehnung (*Strain*) bezeichnet. Da es sich um eine Verhältniszahl handelt, ist die Strain dimensionslos und wird in der Regel in Prozent (%) angegeben. Per definitionem besitzen Verkürzungen negative Werte, während Verlängerungen mit positiven ausgedrückt werden (4, 5).
- Die Verformungsrate (*Strain Rate*) stellt den zeitlichen Verlauf einer Verformung und somit mathematisch gesehen die erste Ableitung der Verformungskurve dar. Ihre Einheit lautet s^{-1} (6).

Anhand des folgenden Beispiels lässt sich die Strain veranschaulichen: In einem eindimensionalen (1D) Objekt, wie z.B. einem unendlich dünnen Balken, ist eine Deformation nur in eine Richtung möglich, was in einer Verlängerung oder Verkürzung des Objektes resultiert:

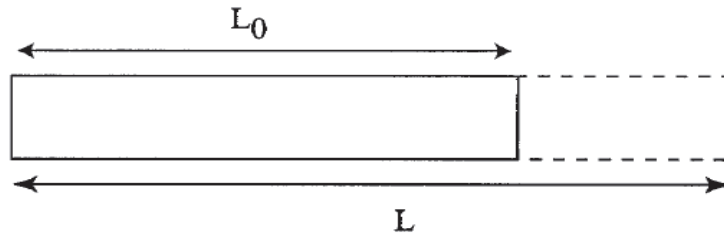


Abbildung 1: Die Strain als relativer Anteil der Verformung eines Körpers.

Der relative Anteil der Verformung ist als Strain, hier mit ε abgekürzt, definiert:

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0},$$

wobei L für die Länge des Objektes zu einem bestimmten Zeitpunkt und L_0 für seine Ausgangslänge steht. Da die Veränderung der Länge relativ zur Ausgangslänge angegeben wird, handelt es sich um eine dimensionslose Zahl ohne Einheit, die üblicherweise in Prozent angegeben wird. Kennt man die Länge eines Objektes nicht nur vor und nach der Deformation, sondern auch während des eigentlichen Deformationsprozesses, so kann die momentane Strain beschrieben werden:

$$\varepsilon(t) = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)},$$

wobei $L(t)$ die Länge des Objektes zu einem Zeitpunkt t und $L(t_0)$ seine initiale Länge bezeichnet. Diese momentane Deformation, ausgedrückt im Verhältnis zur Ursprungslänge, wird Lagrangian Strain genannt. Indes kann Deformation auch im Verhältnis zu einem beliebigen vorhergehenden Zeitpunkt ausgedrückt werden:

$$d\varepsilon_N(t) = \frac{L(t + dt) - L(t)}{L(t)},$$

wobei dt ein annähernd unendlich kleines Zeitintervall und $d\varepsilon_N(t)$ den verschwindend kleinen Anteil an Deformation während dieses Intervalls beschreibt. Die gesamte Deformation zwischen zwei Zeitpunkten lässt sich durch Summierung dieser einzelnen Verformungen errechnen:

$$\varepsilon_N(t) = \int_{t_0}^t d\varepsilon_N(t).$$

Die so errechnete momentane Strain hat also keinen konstanten Referenzwert, vielmehr ändert sich dieser ständig während des Deformationsprozesses. Sie wird natürliche Strain genannt. Lagrangian und natürliche Strain stehen in einem festen, nicht-linearen Verhältnis zueinander und lassen sich ineinander umrechnen (4).

Dies wird dann relevant, wenn unterschiedliche technische Verfahren zur Messung verwendet werden. Per Gewebedoppler wird die natürliche Strain, mittels Mustererkennungsverfahren die Lagrangian Strain bestimmt (7).

Um Ultraschallbilder interpretieren zu können, ist es von entscheidender Bedeutung, sich der Physiologie der linksventrikulären Mechanik bewusst zu sein. Die normale linksventrikuläre Funktion ist ein Ergebnis koordinierter Kontraktionen von Myokardfasern verschiedener räumlicher Orientierungen. Während der Systole sorgt die longitudinale Komponente der Kontraktion dafür, dass sich die Basis des linken Ventrikels um etwa 12 bis 15 Millimeter in Richtung der Herzspitze verlagert. Gleichzeitig bewirkt die zirkumferentielle Komponente eine Reduktion des kurzen Diameters, was gemeinsam mit der longitudinalen in einer Wandverdickung um etwa 50% resultiert (8). Diese systolische Deformation kehrt sich während der Diastole um; der ursprüngliche Zustand wird wiederhergestellt (6). Dieser Prozess findet vor allem während der frühen Diastole statt. Bei einem gesunden Ventrikel sind mehrere Faktoren beteiligt: aktive myokardiale Relaxation (9, 10), Rückstellkräfte, die während der systolischen Kontraktion aufgebaut wurden (11) sowie die beginnende frühdiastolische Füllung der Herzkammer (12, 13). Passiv-elastische Eigenschaften des Gewebes und das Perikard modulieren zusätzlich die myokardiale Deformation (6).

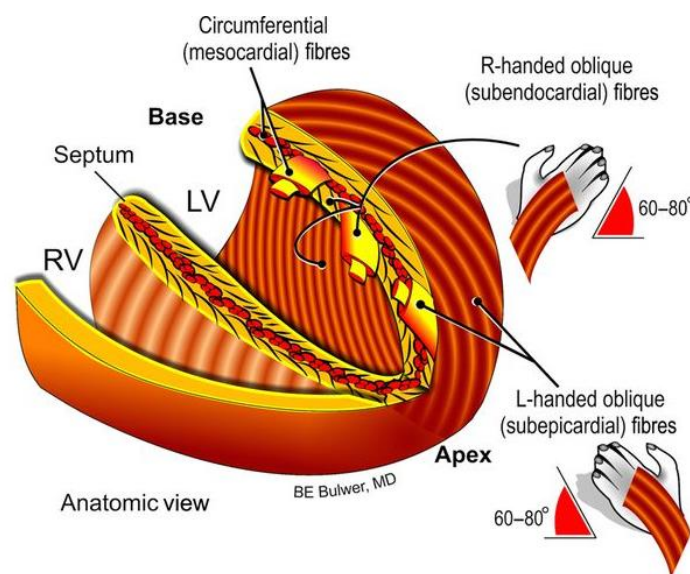


Abbildung 2: Verlauf der Muskelfasern am linken Ventrikel. (Mit Genehmigung aus (14).)

Abbildung 2 stellt links anhand eines schematischen Ausschnittes der Vorderwand des linken Ventrikels den jeweiligen Muskelfaserverlauf dar. Dieser verändert sich kontinuierlich von einer nach rechts gedrehten Helix im subendokardialen Bereich hin zu einer linksdrehenden in der subepikardialen Region. Der Verlauf wird durch die beiden dargestellten Hände veranschaulicht (15).

Systolische und diastolische Verkürzungen bzw. Verlängerungen entlang der drei Hauptachsen lassen sich anhand von Strain und Strain Rate quantifizieren. Radiale, zirkumferentielle und longitudinale Strain werden an dieser Stelle genauer erläutert:

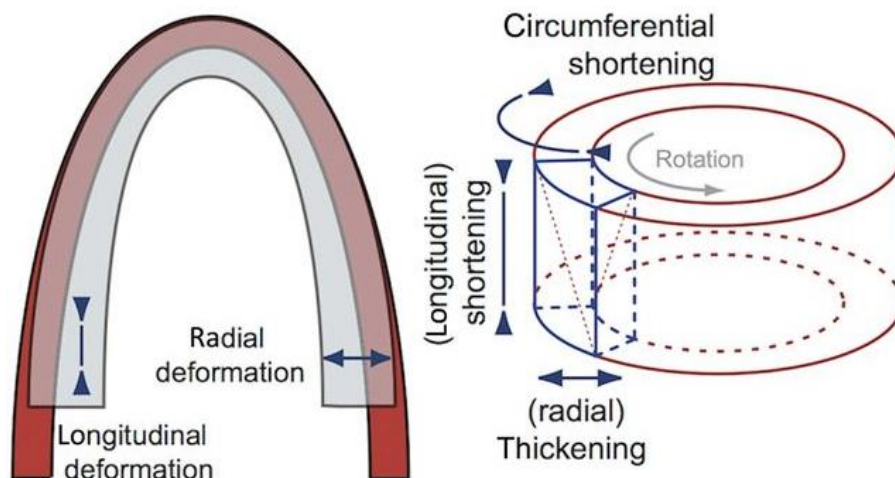


Abbildung 3: Radiale, zirkumferentielle und longitudinale Deformation. (Mit Genehmigung aus (14).)

- Radiale Strain stellt die Deformation entlang der Herzwand dar, ihr Vektor richtet sich also zur Mitte der Herzhöhle. Sie misst Veränderungen der Dicke der Herzwand im Verlauf des Herzzyklus. Folglich sind während der Systole aufgrund der Zunahme der Dicke der Herzwand positive Strainwerte zu erwarten (16).
- Zirkumferentielle Strain stellt die Deformation des Myokards entlang des annähernd kreisförmigen Perimeters um die kurze Herzachse herum dar. Da es während der Systole zu einer Verkürzung entlang dieser Richtung kommt, ist die zirkumferentielle Strain hier physiologischerweise negativ (16).
- Longitudinale Strain beschreibt die myokardiale Deformation entlang der Achse zwischen Herzbasis und Apex (16). Während der Systole verkürzen sich viele einzelne Myokardfasern, deren Bewegung indirekt erfasst werden

kann. Die resultierende Deformation zeigt sich anhand negativer Strainkurven (17).

Führt man longitudinale Strainmessungen sowohl in Vierkammerblick, Zweikammerblick, als auch in der apikalen langen Achse durch, lassen sich Durchschnittswerte sowohl für einzelne Segmente als auch für den linken Ventrikel berechnen. Diesen Gesamtdurchschnittswert bezeichnet man als GLS. Diese konnte als quantitativer Index für die globale linksventrikuläre Funktion validiert werden (18) (siehe Kapitel 2.6.3, „GLS als prognostischer Marker“)

Anders als die GLS ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ein weltweit etablierter Parameter zur Beschreibung der systolischen Funktion. Sie berechnet sich als Quotient aus endsystolischem und enddiastolischem Volumen (3). Genauer wird die LVEF in Kapitel 2.4 „Beurteilung der systolischen Funktion“ beschrieben.

Zunächst werden die wichtigsten Ultraschalltechniken vorgestellt, mit deren Hilfe sich Strain, Strain Rate sowie weitere Parameter zur Quantifizierung der kardialen Funktion erheben lassen. Dabei wird sowohl auf etablierte Methoden wie den M-Mode und das daraus gewonnene 2D-Bild, als auch auf relativ neue Techniken wie den Gewebedoppler und speziell das so genannte Speckle Tracking (ST) eingegangen.

2.2 Techniken der Funktionsanalyse

Der Begriff Echokardiographie bezieht sich auf Ultraschalltechniken zur Untersuchung des Herzens. Mit ihrer Hilfe lassen sich Informationen über die kardiale Anatomie und Funktion gewinnen. In der Diagnostik kardialer Funktionsstörung kommt ihr eine besondere Bedeutung zu, da es sich um eine gut validierte, sichere, vergleichsweise kostengünstige und relativ breit verfügbare Technik handelt (1, 19).

Im Folgenden werden die, insbesondere für die Fragestellung dieser Arbeit, relevanten Techniken erörtert.

2.2.1 M-Mode und 2D-Bild

Beim M-Mode handelt es sich um die älteste noch verwendete Technik der Echokardiographie. Der Schallkopf sendet einen gebündelten Strahl aus, anschließend werden die reflektierten Signale registriert und abhängig von ihrer Laufzeit auf einer vertikalen Achse aufgetragen. Dabei liegt definitionsgemäß der Schallkopf am oberen Bildrand. Objekte werden daher in Abhängigkeit von ihrer Entfernung zu diesem weiter oben oder weiter unten an der Achse aufgetragen. Somit liegen entferntere weiter unten, während solche in der Nähe zum Schallkopf weiter

oben liegen. Die Abszisse der M-Mode-Aufzeichnung wird von der Zeit gebildet. Auch die Amplitude des jeweils registrierten Signals wird dargestellt, indem die Helligkeit bzw. Schwärze des spezifischen Punktes wiedergegeben wird. Da die Pulsrepetitionsfrequenz 1 kHz beträgt, ist das zeitliche Auflösungsvermögen mit ca. 1 ms sehr hoch. Dies ist dadurch möglich, dass nur ein einziger Schallstrahl ausgesendet und dessen Antwort, also einmal zum entferntesten Punkt der eingestellten Eindringtiefe und zurück, abgewartet werden muss.

Betrachtet man die zeitliche Änderung der Position von Endokard- und Epikardkontur, so lassen sich mit dieser grundlegenden Technik viele wesentliche Größen der myokardialen Funktion ableiten:

- Mit Hilfe der räumlichen Veränderung der Endokardkontur lässt sich die Bewegung beurteilen.
- Misst man die Zeit zwischen zwei Messungen, so kann die durchschnittliche Geschwindigkeit dieser Bewegung bestimmt werden.
- Die Erfassung der relativen Abstandsänderung zweier Konturen ermöglicht die Errechnung der Deformation („Strain“).
- Bei Kenntnis der Zeit, die während einer Verformung vergangen ist, lässt sich auf die Verformungsrate („Strain Rate“) schließen.

Mit der Anwendung des M-Mode sind einige Limitationen verbunden: Da es sich um eindimensionale Messungen handelt, wird nur die Vektorkomponente der Bewegung erfasst, die in Richtung des Schallkopfes geht. Darüber hinaus lässt sich aus der M-Mode-Aufzeichnung kein Rückschluss über die Lage im Herzen ziehen. Bewegt sich das Herz also relativ zum M-Mode-Strahl, wird zu jedem Zeitpunkt ein anderer Anteil dargestellt. Trotz der hohen zeitlichen Auflösung ist es schwierig, Ereignisse innerhalb einer Aufnahme räumlich und zeitlich zuzuordnen. Bewegungsgeschwindigkeit und Verformungsrate lassen sich zudem nicht momentgenau bestimmen, sondern stellen immer Mittelwerte zwischen zwei Messpunkten dar.

Aufbauend auf dem M-Mode lässt sich der B-Mode konstruieren. Dabei wird aus vielen einzelnen M-Mode-Aufnahmen ein zweidimensionales Bild zusammengesetzt: Durch mechanische oder elektronische Schwenkung werden so genannte *scanlines* erzeugt, die im Nachhinein zu einem 2D-Sektor mit einer von Breite von 60-90° zusammengefügt werden. Die digitalen Bilddaten jeder einzelnen Scanlinie werden aneinandergesetzt, wobei zur Bildverbesserung an den Übergängen interpoliert wird.

Auf dem Monitor erscheint dann das typische, kegelförmige, zweidimensionale Ultraschallbild (3).

2.2.2 Tissue Doppler Imaging

In der Echokardiographie kommen zwei Haupttechniken des Gewebedopplers zum Einsatz: der gepulste Spektraldoppler sowie der Farbdoppler mit verschiedenen Abwandlungen. Der auf Christian Doppler zurückgehende Begriff wird in beiden Fällen nicht präzise verwendet. Es werden hier nämlich keine Frequenzverschiebungen eines von einem beweglichen Objekt zurückgeworfenen Ultraschallsignals im Vergleich zum gesendeten gemessen, sondern Phasendifferenzen zwischen in diskreten Abständen gesendeten Schallimpulsen. Der Frequenzverschiebung kommt dabei keine Bedeutung zu (3).

Traditionell wurde das Dopplerprinzip in der Echokardiographie genutzt, um Blutflussgeschwindigkeiten zu messen (6). Hauptanwendungsgebiet war daher die Untersuchung des Blutflusses in den Herzkammern und großen Gefäßen. Neben dem Blut bewegen sich auch anatomische Strukturen wie Klappensegel, Papillarmuskeln sowie die Wände der Vorhöfe und Ventrikel. Dabei gibt es Unterschiede der jeweiligen Signale: Erythrozyten reflektieren mit niedriger Amplitude und hoher Frequenz, während sich das Signal kardialer Strukturen durch hohe Amplitude und niedrige Frequenz charakterisieren lässt. Bei aktuellen Geräten lässt sich auswählen, welcher Frequenzbereich analysiert werden soll (20).

Sowohl gepulster Spektraldoppler als auch Farbdoppler besitzen Vor- und Nachteile. Mittels ersterem lässt sich eine hohe Qualität der Dopplerprofile kardialer Strukturen erreichen, zusätzlich zur Geschwindigkeit die mittlere und momentane Beschleunigung messen und somit in kurzer Zeit eine gute Quantifizierung des untersuchten Bereichs erzielen. Größter Nachteil ist, dass gleichzeitig jeweils nur ein Objekt beurteilt werden kann. Da der gepulste Doppler zwar eine hohe zeitliche, aber niedrige räumliche Auflösung bietet, ist es nicht möglich, zwischen subepikardialen und subendokardialen Bewegungen des Myokards zu unterscheiden (20, 21).

In einem Messfenster sind in der Regel statt eines einzelnen, sich mit konstanter Geschwindigkeit bewegenden Reflektors, mehrere unterschiedliche vorhanden, die jeweils verschiedene Geschwindigkeiten besitzen. Somit entsteht nicht ein einziges Signal, sondern ein Frequenzgemisch, das so genannte Dopplerspektrum. In Abhängigkeit von der Frequenz der einzelnen Signale werden diese mittels *Fast*

Fourier Transformation, einer speziellen mathematischen Methode, analysiert, in Graustufen kodiert und als Spektralkurve dargestellt (3)

Beim Farbdoppler wird jedem Punkt dieses Dopplerspektrums in Abhängigkeit von seiner Bewegungsrichtung und mittleren Geschwindigkeit eine Farbe zugewiesen. In den Grundeinstellungen der Echokardiographiegeräte werden Objekte, die sich in Richtung des Schallkopfes bewegen, rot dargestellt, während solche, die sich von diesem wegbewegen, blau erscheinen. Je größer die jeweilige Bewegung, desto heller erscheint der entsprechende Punkt. Die farbkodierten Bilder werden über die graustufigen 2D- oder M-Mode-Aufzeichnungen gelegt. Vorteile dieser Technik sind die Möglichkeit, bewegte Strukturen schnell sichtbar zu machen, mit Hilfe einer guten räumlichen Auflösung genau zwischen subendokardialen und subepikardialen Myokardanteilen zu unterscheiden und gleichzeitig die Geschwindigkeit von Strukturen verschiedener Myokardabschnitte zu beurteilen (20). Die tatsächliche räumliche Auflösung hängt von vielen technischen Faktoren ab, kann aber im Bereich von 1 bis 5 Millimeter angegeben werden (4, 7).

Die größte Limitation jeder Dopplertechnik ist ihre Abhängigkeit vom jeweiligen Untersuchungswinkel. Alle Verfahren messen lediglich den Vektor der Geschwindigkeit, der in Richtung auf den Schallkopf oder von diesem weg zeigt. Der Zusammenhang zwischen wahrer Geschwindigkeit v , Winkelabweichung α des Geschwindigkeitsvektors zur Ausbreitungsrichtung des Schallstrahls und mittels Doppler gemessener Geschwindigkeit v_d lässt sich in folgender Gleichung verdeutlichen (3, 7):

$$v_d = v \times \cos \alpha.$$

Daraus ergibt sich, dass der Schallkopf Objekte, die sich exakt orthogonal zum Schallstrahl bewegen, nicht erfassen kann (3). Bei einem Winkel α von 30° würde die wahre Geschwindigkeit bereits um 13% unterschätzt. Dies gilt gleichermaßen für mittels Gewebedoppler bestimmte Strain und Strain Rate (7).

Doch wie lässt sich aus den gewonnenen Geschwindigkeitsdaten die myokardiale Strain bzw. Strain Rate ermitteln? Ein sich bewegendes Objekt ändert seine Länge nicht zwangsläufig, sondern nur dann, wenn sich seine unterschiedlichen Anteile in verschiedenen Geschwindigkeiten bewegen. Auf diese Weise entsteht Deformation. Wie bereits beschrieben, wird die prozentuale Änderung der Länge eines Elements in einem bestimmten Objekt im Verhältnis zu seiner ursprünglichen Länge Lagrange-

Strain genannt. Da die Messung der Länge im nicht kontrahierten Zustand an einem schlagenden Herzen kaum möglich ist, wird meist die enddiastolische Länge als Ausgangswert angenommen (22).

Die Deformation kann nicht nur relativ zur Originallänge ausgedrückt werden, sondern auch im Verhältnis zur Länge zu einem bestimmten Zeitpunkt. Somit ist der Referenzwert im Verlauf der Zeit nicht konstant, sondern ändert sich fortlaufend. Mit Hilfe der Geschwindigkeitsgradientenmethode lässt sich die natürliche Strain Rate bestimmen, wobei zu berücksichtigen ist, dass aufgrund der Winkelabhängigkeit des Dopplerverfahrens nur die axiale Komponente gemessen werden kann. Mittels Integration über die Zeit erhält man folglich die natürliche Strain, die sich, wie bereits in Abschnitt 1.1 beschrieben, in die Lagrange-Strain umrechnen lässt (4, 7).

Die somit gemessene Strain ist eine nützliche Technik zur Messung der regionalen Kontraktilität des Myokards. Sie wurde unter anderem mittels Magnetresonanztomographie (MRT) validiert (23).

Die genaue Messung von Extremwerten in Strain- und Strain Rate-Kurven ist eine der wichtigsten technischen Überlegungen. Die Abtastrate wird durch die im Ultraschallgerät festgesetzte Bildrate festgelegt und definiert die zeitliche Auflösung der Technik. Die laterale Auflösung wird wiederum von der Anzahl an Scanlinien im untersuchten Ausschnitt limitiert. Da es sich beim Farbdoppler um ein gepulstes Verfahren handelt, wird die Information jeder Scanlinie aus mehreren einzelnen ausgesendeten Impulsen gewonnen. Durchschnittlich werden pro Linie 8 solcher Impulse gesendet. Die Bildrate verhält sich umgekehrt proportional zur Anzahl der Scanlinien. Verringert man also deren Anzahl, lässt sich die Bildrate erhöhen, was allerdings um den Preis einer geringeren lateralen Auflösung geschieht (7).

Um Verfälschungen der Kurvenform aufgrund zu niedriger Bildraten zu vermeiden, sollten Farbdoppleraufnahmen mit über 100, idealerweise 140 oder mehr Bildern pro Sekunde, durchgeführt werden. Um die laterale Auflösung nicht zu weit sinken zu lassen, kann mittels Verringerung der Eindringtiefe oder Verschmälerung des Bildsektors die Bildrate zusätzlich erhöht werden (3).

Es zeigt sich also, dass das Gewebedopplerverfahren einige Nachteile bietet, die seinen Einsatz in der Praxis einschränken, allen voran die Winkelabhängigkeit. Des Weiteren ist die Reproduzierbarkeit schlecht, da es im Gegensatz zum im Folgenden vorgestellten Verfahren kein semiautomatisches Tracking von Myokardsegmenten ermöglicht.

2.2.3 Speckle Tracking

Wie bereits ausführlich beschrieben, ist der Gewebedoppler technikbedingt sehr winkelabhängig. Einen alternativen Ansatz stellt das Speckle Tracking dar (7).

Diese relativ neue Technik macht sich das Phänomen zu Nutze, dass akustische Marker in Graustufenultraschallbildern bestimmte Interferenzmuster, die so genannten Speckles, innerhalb des Myokardgewebes formen. Durch spezielle Software wird das Bildrauschen gefiltert, wodurch sich zeitlich stabile, eindeutige Muster ergeben (6).

Da diese Interferenzmuster für jede kleine Region im Myokard weitgehend konstant bleiben, lässt sich ihre Bewegung im Verlauf mehrerer, aufeinanderfolgender Einzelbilder nachvollziehen (7). Als Rohmaterial dient eine Sequenz B-Mode Bildern, welche nach vollständiger Erhebung ausgewertet wird (24).

Am weitesten verbreitet ist die Methode des *Block Matching*, die anhand folgender Abbildung veranschaulicht werden soll:

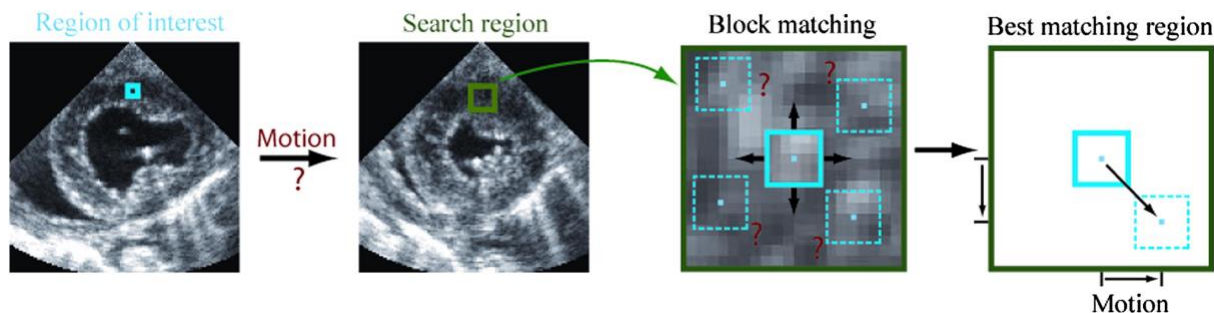


Abbildung 4: Block matching als Methode des Speckle Trackings. (Mit Genehmigung aus (25).)

Innerhalb einer definierten Region of Interest (ROI) wird im ersten Bild ein Muster erkannt und im nächsten Einzelbild in einer wiederum festgelegten Suchregion identifiziert. Dieser Block wird dann mit allen möglicherweise passenden Blöcken innerhalb dieser verglichen und es wird derjenige mit der größten Übereinstimmung ausgewählt. Aus der Position dieses Blocks im Vergleich zu der des ursprünglichen ergibt sich eine Bewegung. Wiederholt man nun dieses Vorgehen für eine Vielzahl solcher Blöcke, lässt sich die Bewegung des gesamten Myokards zwischen zwei Einzelbildern erfassen (25).

Gemessen wird also für jede ROI die entsprechende zweidimensionale Verlagerung über die Zeit. Folglich ist die Messung regionaler Deformationsparameter wie Strain und Strain Rate im Gegensatz zum Gewebedoppler nicht auf die longitudinale Richtung beschränkt. Vielmehr lassen sich zusätzlich dazu auch zirkumferentielle sowie radiale Komponente erfassen (6).

Da es sich nicht um ein Dopplerverfahren handelt, stellt ST eine winkelunabhängige Technik dar, wobei die Verschiebungen der einzelnen Speckles im Verhältnis zueinander und nicht zum Schallkopf beobachtet werden. Es werden unmittelbar Lagrange-Strain Werte ausgegeben, da die Ursprungslänge zu jedem Zeitpunkt bekannt ist. Die laterale Auflösung ist höher als beim Gewebedoppler, da die Anzahl der Scanlinien größer ist (7).

Die Fähigkeit der Speckle Tracking-Echokardiographie, Strain- und Strain Rate-Werte zu messen, konnte in verschiedenen Studien belegt werden, die mit Sonomikrometrie und MRT als Referenzmethoden arbeiteten (26-29).

Cho et al. validierten mittels Speckle Tracking und Gewebedoppler gemessene Strain-Werte im Vergleich mit HARP-MRT-Aufnahmen und konnten eine insgesamt bessere Übereinstimmung für das Speckle Tracking herausfinden (30).

Einen großen Vorteil neben der Winkelunabhängigkeit stellt die Tatsache dar, dass es sich um ein semiautomatisches Verfahren handelt, das insgesamt weniger störanfällig ist als der Gewebedoppler (31).

Während die Gewinnung von Gewebedopplerdaten komplex und zeitintensiv ist, hohe Anforderungen an den Untersucher stellt und eine flache Lernkurve aufweist, bedarf das Speckle Tracking keiner zusätzlichen Untersuchung zur herkömmlichen Echokardiographie. Ein Großteil der Datenverarbeitung erfolgt automatisiert per Software, was auch weniger erfahrenen Untersuchern den Zugang zu dieser Technik gewährt und für die steile Lernkurve mitverantwortlich ist. Trotz seiner Vorteile ist auch das Speckle Tracking nicht frei von Einschränkungen. So muss beachtet werden, dass die Messung von Strain oder Strain Rate mittels Speckle Tracking bei Personen mit Vorhofflimmern, Herzschrittmachern und schweren Herzklappenerkrankungen nicht ausreichend zuverlässig ist (32). Diese Einschränkung gilt allerdings ebenfalls für die mittels TDI erhobenen Parameter.

Die Reproduzierbarkeit von mittels ST bestimmten Messgrößen ist besser als die ihrer per TDI erhobenen Äquivalente: Die Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern liegt beim ST bei 7-12% und beim TDI bei 10-15% (32).

Anderson et al. verglichen in der CARDIA-Studie an 3475 Teilnehmern die Reproduzierbarkeit von LVEF und mittels ST gemessener GLS. Dabei zeigte sich für beide Parameter eine gute Reproduzierbarkeit auf vergleichbarem Niveau (33).

Die systematische Testung der Inter- und Intraobserver-Variabilität kann zur Qualitätssicherung beitragen, ist aufgrund der gut validierten Reproduzierbarkeit jedoch nicht zwingend erforderlich (33).

Für die Bestimmung von Strain und Strain Rate gilt sowohl für TDI, als auch für Speckle Tracking, dass eine sehr gute Bildqualität Voraussetzung für die zuverlässige Messung ist (34).

Sowohl TDI als auch ST ermöglichen es, die kardiale Strain und Strain Rate zu messen. Bevor diese beiden Parameter anhand ihrer prognostischen Relevanz und Anwendungsmöglichkeiten in der Praxis genauer betrachtet werden, stellen die folgenden Kapitel zunächst mögliche Einteilungen der Herzinsuffizienz sowie klassische Parameter zur Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion des Herzens vor.

2.3 Definition und Diagnose kardialer Funktionsstörungen

In der aktuellen Leitlinie der *European Society of Cardiology (ESC)* zur Diagnose und Behandlung der akuten oder chronischen Herzinsuffizienz wird die Herzinsuffizienz wie folgt definiert:

“HF is a clinical syndrome characterized by typical symptoms (e.g. breathlessness, ankle swelling and fatigue) that may be accompanied by signs (e.g. elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles and peripheral oedema) caused by a structural and/or functional cardiac abnormality, resulting in a reduced cardiac output and/or elevated intracardiac pressures at rest or during stress.” (1)

In der Leitlinie wird außerdem die Möglichkeit der klinischen Definition als Syndrom, das sich durch typische Symptome und Zeichen kennzeichnet, beschrieben. Solche Symptome sind etwa Atemnot, periphere Ödeme und Leistungsschwäche. Weitere klinische Zeichen können gestaute Halsvenen, Rasselgeräusche über der Lunge oder ein verschobener Herzspitzenstoß als Zeichen einer gestörten Herzfunktion sein. Allerdings sind viele dieser Symptome unspezifisch und somit von geringem diagnostischem Wert (35-39).

Da viele dieser Symptome aus einer Retention von Natrium und Wasser resultieren, sprechen sie meist gut auf eine diuretische Behandlung an und fehlen möglicherweise bei Patienten, die eine solche Therapie erhalten. Der Nachweis einer kardialen Dysfunktion oder einer strukturellen Herzerkrankung ist für die Diagnose der kardialen

Funktionsstörung daher unverzichtbar. Insbesondere, weil hiervon die weitere Behandlung abhängig ist (1).

Die Phänotypen der Herzinsuffizienz werden derzeit insbesondere anhand der linksventrikulären systolischen Funktion eingeteilt. Gemäß der ESC werden *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF), *heart failure with mid-ranged ejection fraction* (HFmrEF) und *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF) unterschieden (1). Die *American Heart Association* (AHA) hat eine ähnliche Einteilung vorgenommen, wobei die HFmrEF als HFpEF_{borderline} definiert wurde (40). Bei Patienten mit reduzierter Kontraktionsfähigkeit kann der Anteil des ausgeworfenen Volumens, d.h. die Ejektionsfraktion abnehmen, was direkt mit dem Schweregrad der systolischen Funktionsstörung korreliert (41).

Der LVEF wird nicht nur aufgrund ihres prognostischen Wertes große Bedeutung zugesprochen, sondern auch weil die meisten klinischen Studien zur Therapie der kardialen Funktionsstörung die Patienten anhand der LVEF auswählten. Die Leitlinien von ESC und AHA bezeichnen eine LVEF von weniger als 50% als vermindert (1, 40). Bis heute konnte eine effektive medikamentöse Therapie insbesondere für die HFrEF-Patientengruppe validiert werden (1, 40)

Systolische Dysfunktion und HFrEF werden häufig synonym verwendet und lange Zeit galt das Gleiche für HFpEF und die diastolische Funktionsstörung. Da die diastolische Funktionsstörung nicht auf HFpEF-Patienten beschränkt ist, sondern in Kombination mit systolischen Funktionsstörungen zu finden ist, empfiehlt es sich, von HFrEF, HFmrEF und HFpEF zu sprechen (1, 42).

Die aktuellen ESC-Guidelines geben klare Kriterien für die Diagnose der drei Entitäten vor. Die Diagnose der HFrEF bedarf dreier Bedingungen: Erstens müssen die weiter oben aufgeführten typischen Symptome einer Herzinsuffizienz vorliegen, zweitens klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz und drittens eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Dabei liegt für HFmrEF die LVEF zwischen 40 und 49%, bei HFrEF ist sie kleiner als 40% (1). Die Diagnose der HFpEF gestaltet sich schwieriger, da neben der komplexeren Bestimmung der diastolischen Funktion auch ein Ausschluss anderer potenzieller Ursachen, wie Anämie oder chronische Lungenerkrankungen, erfolgen muss. Die ersten beiden Kriterien der HFrEF müssen auch hier erfüllt sein, wobei die LVEF normal sein muss und der Nachweis einer diastolischen Funktionsstörung – wie in Kapitel 2.5 näher erläutert – erfolgen muss (1).

Eine weitere Möglichkeit, den Schweregrad einer Herzinsuffizienz einzuteilen, ist die Klassifikation der *New York Heart Association (NYHA)* (43). Es handelt sich um eine auf klinischen Symptomen basierende Einteilung: Während Patienten der NYHA-Klasse I nicht über Dyspnoe klagen, haben solche der Klassen II, III und IV leichte, moderate bzw. schwere Symptome. Es muss darauf hingewiesen werden, dass der Schweregrad der klinischen Symptome nur schlecht mit der LVEF korreliert und, dass auch Patienten mit milden klinischen Symptomen einem relativ hohen absoluten Risiko für Hospitalisierung und Tod ausgesetzt sein können. So konnten Redfield et al. in ihrer Studie von 2003 die isolierte milde, diastolische Funktionsstörung – oft ohne Symptome – als unabhängigen Prädiktor für das Gesamtüberleben identifizieren (44). Es wurde jedoch ein klarer Zusammenhang zwischen Symptomschwere und Überlebenschancen beobachtet (45-47).

2.4 Beurteilung der systolischen Funktion

Die Frage nach der systolischen Funktion des linken Ventrikels ist eine der häufigsten Indikationen für die Durchführung einer Echokardiographie (48). An dieser Stelle soll besonders auf die LVEF als den klassischen Parameter zur Beurteilung der systolischen Pumpfunktion eingegangen werden, während die Deformationsparameter, speziell die GLS, in einem eigenen Abschnitt näher beleuchtet werden. Die LVEF ist als Quotient aus Schlagvolumen und enddiastolischem Volumen definiert:

$$LVEF = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV},$$

wobei LVEDV das enddiastolische und LVESV das endsystolische Volumen des linken Ventrikels ist und die Differenz das Schlagvolumen (3).

Ihren Ursprung nahm die LVEF im Jahre 1962, als Folse und Braunwald einen Artikel veröffentlichten, in dem sie die Bestimmung der *fraction of left ventricular volume ejected per beat* mittels Radioisotopindikator-Dilutionstechnik beschrieben (49). Viele Entscheidungen über Prognose und Behandlung von Patienten basieren auf der LVEF als Maßzahl für die linksventrikuläre Funktion (14).

Per Echokardiographie lassen sich die beiden für die Berechnung notwendigen Volumina messen, wobei unterschiedliche Verfahren angewendet werden. Viele Ultraschallgeräte bieten noch die Methode der Volumenbestimmung aus dem M-Mode-Durchmesser und der Berechnung mittels der Methode nach Teichholz, von der inzwischen allerdings aufgrund ihrer Einschränkungen bei bestimmten

Patientengruppen, insbesondere solcher mit koronarer Herzerkrankung (KHK), abgeraten wird. Regionale Wandbewegungsstörungen können bei dieser Technik methodenbedingt nicht sicher berücksichtigt und so die LVEF überschätzt werden (41).

2D- sowie 3D-Herzschallverfahren ermöglichen eine zuverlässige Bestimmung der LVEF (3). Empfohlen wird die Scheibchensummationsmethode gemäß der modifizierten Simpson-Regel: Diese kann monoplan (nur im Vierkammerblick) oder biplan (sowohl Vierkammer- als auch Zweikammerblick mit anschließender Bildung des Mittelwerts) angewendet werden (50).

Die Messung der LVEF zeigt einige Herausforderungen: sie ist einerseits abhängig von der Bildqualität sowie den Fähigkeiten und der Erfahrung des Untersuchenden, andererseits variieren die Messwerte je nach Geometrie des linken Ventrikels sowie in Abhängigkeit des hämodynamischen Status des Patienten (14). So weisen sehr sportliche Personen tendenziell niedrigere (51), Patienten mit Hypertrophie des linken Ventrikels hingegen häufig erhöhte Werte auf (52). So kann die LVEF trotz guter Kontraktilität niedrig ausfallen und somit zunächst den Anschein einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion erwecken.

Der prognostische Nutzen der LVEF ist gut belegt: So war sie in der CARE-Studie neben dem Alter der wichtigste Prädiktor für das Auftreten einer Herzinsuffizienz bei 3860 Patienten nach Herzinfarkt mit einem medianen Follow-Up von 10 Monaten. Mit jedem Prozentpunkt weniger bei der Eingangsuntersuchung stieg das Risiko für Herzinsuffizienz um vier Prozent (53).

Gleichermaßen wurde gezeigt, dass mittels LVEF die Prognose von Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz und darauffolgendem Herzinfarkt abgeschätzt werden kann (54-57).

In einer Studie mit 610 Patienten mit Herzinsuffizienz, sowohl mit erhaltener als auch mit reduzierter LVEF, war diese ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität, die kardiovaskulär bedingte Mortalität, den plötzlichen Herztod sowie eine Hospitalisierung aufgrund herzinsuffizienzbedingter Symptome oder zerebraler ischämischer Ereignisse (55).

Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen des CHARM-Programms, welches 7599 Patienten einschloss. Hier wurde für jeden Abfall der LVEF um zehn Prozent im Bereich unter 45% ein Anstieg der Hazard Ratio um 39% festgestellt. Das mediane Follow-Up betrug 38 Monate. Häufigste Todesursachen waren hier der plötzliche

Herztod sowie mit Herzinsuffizienz in Verbindung stehende Ereignisse (54). In einer weiteren Analyse von Daten des CHARM-Programms wurden ein Alter von mehr als 60 Jahren, Diabetes mellitus sowie eine LVEF von weniger als 45% als die drei wichtigsten, unabhängigen Risikofaktoren für die Gesamtmortalität ausfindig gemacht. Hierbei wurde außerdem für Geschlecht, klinische Symptome, NYHA-Klassen, kardiovaskuläre Risikofaktoren und weitere Merkmale wie Kardiomegalie – definiert anhand der Breite des Herzschattens in einer Röntgenaufnahme des Thorax – Vorhofflimmern, Herzfrequenz und diastolischen Blutdruck adjustiert (58).

Aufgrund ihrer Assoziation mit dem plötzlichen Herztod wird die LVEF in der klinischen Praxis eingesetzt, um eine Entscheidung bezüglich der Implantation eines automatischen implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) zu treffen. Eine LVEF von 35% oder weniger gilt in Verbindung mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz als Indikation für diese Behandlung (1). Diese Empfehlung basiert vor allem auf Studien, die nur Patienten mit entsprechend niedrigen Werten einschlossen (59, 60). Allerdings haben die meisten Opfer des plötzlichen Herztods keine vorangehende Geschichte an Herzerkrankungen oder nur eine leicht eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Für diese Patientengruppe sind die Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod weitgehend unbekannt (61-63).

Es ist anzumerken, dass laut einer aktuellen Studie lediglich 20% aller Patienten, die einen plötzlichen Herztod erleiden, im Vorfeld den Kriterien für eine ICD-Implantation entsprochen hätten und dass von diesen nur 13% tatsächlich eine solche erhalten haben (64).

In keinem Fall sollte die LVEF isoliert betrachtet werden, sondern immer im Kontext mit anderen Parametern und Risikofaktoren. Besonders Herzinsuffizienzpatienten weisen häufig weitere Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder chronische Niereninsuffizienz auf, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen (58, 65, 66). Im Speziellen wird auch die Beziehung zwischen LVEF und plötzlichem Herztod von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Dies beinhaltet etwa die Schwere der herzinsuffizienzassoziierten Symptome, die kardiale Vorgeschichte sowie dokumentierte Herzrhythmusstörungen (67).

Zusammenfassend hatte in den o.g. Studien insbesondere eine reduzierte LVEF eine prognostische Aussagekraft. Allerdings haben etwa 40-50% aller Patienten mit Herzinsuffizienz eine normale LVEF, werden also wie bereits beschrieben unter HFpEF kategorisiert (44). Inzwischen gibt es außerdem Hinweise darauf, dass auch

eine erhöhte LVEF von $\geq 70\%$ mit einer schlechteren Prognose einhergeht (68). Gerade bei Patienten mit normaler LVEF könnten neue Parameter wie die GLS einen diagnostischen Mehrwert liefern. Während HFpEF-Patienten per definitionem eine erhaltene LVEF haben, kann die GLS und somit die systolische Funktion reduziert sein (69). Ursprünglich schätzte man den Anteil dieser unter allen Patienten mit kardialer Funktionsstörung auf etwa ein Drittel und vermutete, ihre Erkrankung sei weniger schwerwiegend. Inzwischen konnte jedoch gezeigt werden, dass im Verhältnis stetig mehr Patienten von HFpEF betroffen sind und unter einer ähnlich schlechten Prognose wie solche mit HFrEF leiden (44, 70-75).

2.5 Beurteilung der diastolischen Funktion

Wie bereits erwähnt, lässt sich ein zunehmend großer Anteil der Herzinsuffizienzpatienten als HFpEF kategorisieren. Ein wichtiges Kriterium für diese Diagnose ist der Nachweis einer diastolischen Funktionsstörung, was unter anderem mittels Echokardiographie möglich ist.

Eine Möglichkeit ist dabei die Ableitung eines transmitralen Einstromprofils mit der Messung von E- und A-Welle per Dopplerultraschall. Diese sollte am besten in Höhe der Spitzen der Mitralsegel, wo die Flussgeschwindigkeiten am größten sind, erfolgen. Da E- und A-Welle im dreidimensionalen Raum keine identischen Strömungsrichtungen besitzen, lässt sich allerdings keine ideale Messzellenposition definieren (3, 76).

Die E-Welle ist das Abbild des frühdiastolischen Einstroms durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel. Ihre Akzelerationsphase und Maximalgeschwindigkeit hängen vom Druckgefälle zwischen Vorhof und Kammer, das sich während der frühen Diastole aufbaut, sowie der passiven Dehnbarkeit des linken Ventrikels ab. Dieses wiederum wird bestimmt von der Relation des im linken Ventrikel und im Vorhof herrschenden Drucks. Es gilt also: je größer der Druckgradient, desto höher sind Maximalgeschwindigkeit und Akzeleration der E-Welle. Schnelle Relaxation oder ein hoher Druck im Vorhof führen folglich zu höheren Werten, während eine langsame Relaxation oder niedrige Vorlast, etwa aufgrund von Volumenmangel oder Vasodilatation, die E-Welle verkleinern (77). Darüber hinaus beeinflussen die passiven Dehnungseigenschaften von linkem Vorhof und Ventrikel die Dezelerationszeit und Maximalgeschwindigkeit der E-Welle (78).

Die A-Welle wiederum stellt den spätdiastolischen, durch aktive Vorhofkontraktion ausgelösten Einstrom in den linken Ventrikel dar. Somit ist sie abhängig von der

Kontraktilität des Vorhofs sowie dem bereits bestehenden spätdiastolischen Druck im linken Ventrikel. Ein hoher Druck wirkt dem Einstrom entgegen und führt zu einer kleineren A-Welle. Neben diesen Faktoren gibt es weitere Einflüsse, wie die Herzfrequenz und das Alter. Eine Erhöhung beider bedingt eine Reduktion der E-Welle mit gleichzeitiger Erhöhung der A-Welle. Dies ist vor allem dadurch zu erklären, dass bei höherer Herzfrequenz der zeitliche Anteil der Diastole an der Herzaktion sinkt und somit weniger Zeit zur passiven Füllung bleibt. Höheres Alter geht über verschiedene Mechanismen, zu denen unter anderem eine Zunahme der ventrikulären Wanddicke sowie Umbauprozesse intra- und extrazellulär gehören, mit einer höheren Steifigkeit und somit abnehmender Compliance der Ventrikel einher (79). Für eine adäquate Füllung sind dann entsprechend höhere Drücke notwendig, die nur durch eine aktive Vorhofkontraktion erreicht werden können.

Ein weiterer, für die Beurteilung der diastolischen Funktion wichtiger Parameter ist die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT). Sie bezeichnet den Zeitraum, in dem sich die Myokardfasern zwar schon entspannen, aufgrund der Druckverhältnisse die Mitralklappe jedoch noch geschlossen bleibt und kein Blutfluss stattfindet. Echokardiographisch lässt sie sich am besten zwischen Ein- und Ausflusstrakt des linken Ventrikels messen und hängt von drei Faktoren ab: den Zeitpunkten von Aortenklappenschluss, Mitralklappenöffnung sowie der Geschwindigkeit der linksventrikulären Relaxation (3).

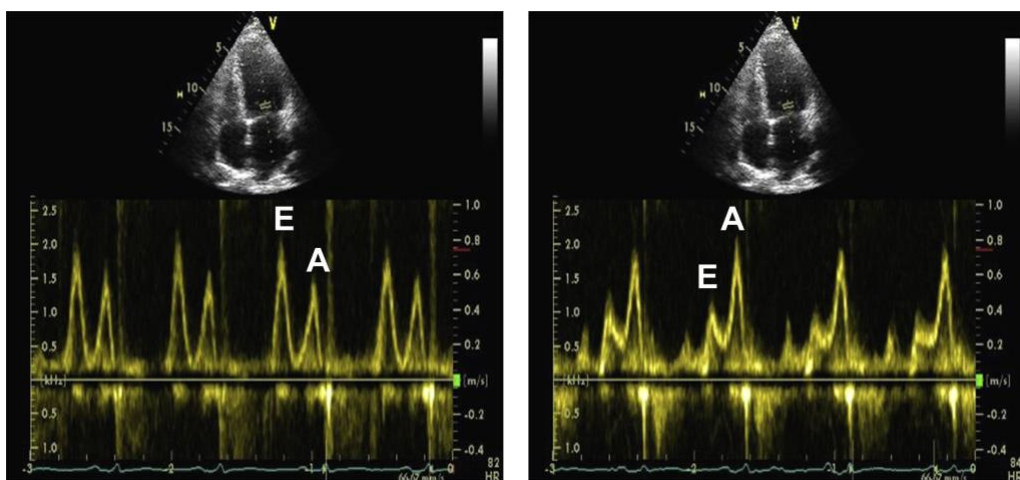


Abbildung 5: Transmitrale Einstromprofile. (Mit Genehmigung, aus (80).)

Abbildung 5 zeigt links das physiologische, rechts das pathologische Einstromprofil. Kommt es zu einer progressiven Verschlechterung der linksventrikulären Füllung aufgrund bestimmter Erkrankungen wie z.B. der kardialen Amyloidose, aber auch bei

hypertrophiertem Ventrikel oder nach Myokardinfarkt, verändert sich das Mitraleinstromprofil. Das Muster der so genannten „gestörten Relaxation“ erscheint, wobei E kleiner als A wird, die Dezeleration langsamer abläuft und sich auch die IVRT zu Beginn der Diastole verlängert (3).

Schreitet die Erkrankung fort oder erhöht sich der Druck im linken Vorhof weiter, wird das Druckgefälle zwischen Vorhof und Ventrikel größer. Es kommt zu einer Pseudonormalisierung des Mitraleinstromprofils mit Normalisierung des E/A-Verhältnisses und der IVRT. Eine Unterscheidung zwischen physiologischem und pathophysiologischem Einstromprofil ist daher ohne weitere Methoden nicht möglich. Die Durchführung eines Valsalva-Manövers kann teilweise Aufschluss geben: Die hierdurch bedingte kurzfristige Volumenreduktion im Thorax führt beim Gesunden dazu, dass sowohl E- als auch A-Welle zurückgehen. Liegt ein pseudonormales Profil vor, erscheint nun E kleiner als A. Eine Problematik ergibt sich hier allerdings aus der mangelnden Standardisierung der Durchführung des Valsalva-Manövers. Der größte Nachteil der Beurteilung des transmitralen Einstromprofils per Dopplerechokardiographie liegt also in der Differenzierung zwischen normalem und pseudonormalem Muster (3, 81).

Zusätzlich kann das pulmonalvenöse Einstromprofil registriert werden, bei dem physiologisch eine systolische (S-) und diastolische (D-) Welle vorliegen. Diese haben eine vergleichbare Amplitude und ihnen folgt eine kleine, rückwärts gerichtete Welle, die durch die Vorhofkontraktion entsteht. Verlängert sich die Relaxationszeit, so reduziert sich analog zur transmitralen E-Welle zunächst die D-Welle. Diese wird bei steigendem Druck in den Lungenkapillaren und im linken Vorhof wieder größer, während die S-Welle kleiner wird. Im fortgeschrittenen Stadium einer diastolischen Dysfunktion nimmt die Geschwindigkeit der rückwärts gerichteten Welle zu und kann in der Dauer die transmitrale A-Welle übersteigen. Die S-Welle ist in diesem Fall zugunsten einer größeren D-Welle stark vermindert (3, 82).

Es galt zunächst die Annahme, die beschriebenen Parameter zeigten eine diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels an, sobald sie bestimmte altersadaptierte Grenzwerte überschritten (83). Wesentlicher Nachteil des pulmonalvenösen Einstromprofils ist, dass es häufig nur mittels transösophagealer Echokardiographie ausreichend erhoben werden kann bzw. die Genauigkeit der Messdaten in hohem Maße von der Erfahrung des Untersuchers abhängt (84, 85).

Inzwischen ist mit dem Gewebedoppler eine Technik verfügbar, welche die Problematik der Pseudonormalisierung bei Beurteilung der diastolischen Funktion lösen kann. Aus diesem Grund ist die Nutzung des pulmonalvenösen Einstromprofils nur noch dann empfohlen, wenn der Gewebedoppler keine eindeutigen Werte liefert (1, 81).

Dieser ermöglicht es, im lateralen oder septalen Mitralanulus die frühdiastolische Gewebegeschwindigkeit (E') zu messen. Diese wird vor allem von der Relaxation des Herzmuskels und der vorangehenden Kontraktion bestimmt und daher auch von lokalen Wandveränderungen, beispielsweise einem Infarkt oder perikardialen Verwachsungen, beeinflusst (sog. Tethering). Gemäß aktueller Empfehlungen wird empfohlen, E' sowohl septal als auch lateral zu messen und den Mittelwert zu bilden (3).

Die E-Welle ist abhängig vom atrioventrikulären Druckgradienten, der linksventrikulären Relaxation sowie dem Alter, während E' hingegen nur von Relaxation und Alter, jedoch kaum vom atrioventrikulären Druckgradienten, beeinflusst wird. Bildet man den Quotienten aus E und E' , wird der Einfluss der für beide Parameter relevanten Faktoren, d.h. Alter und linksventrikuläre Relaxation, aus mathematischer Sicht eliminiert (3, 81).

Zur Veranschaulichung kann man sich E' als die Menge Blut vorstellen, die zu Beginn der Diastole in den linken Ventrikel fließt. Analog entspricht E dem Druckgradienten, der für diesen Fluss notwendig ist. Hohe Werte des Quotienten E/E' bedeuten, dass ein hoher Gradient für eine geringe Volumenverschiebung notwendig ist, was einer pathologischen diastolischen Funktion entspricht (81).

Der erwähnte Quotient aus frühdiastolischer Blutfluss- und Gewebegeschwindigkeit korreliert gut mit dem Lungenkapillaren-Verschlussdruck, der dem enddiastolischen Druck im linken Vorhof und somit der Vorlast des linken Ventrikels entspricht (86). E/E' -Werte oberhalb von 15 lassen auf erhöhte und solche von weniger als 8 auf normale linksventrikuläre Füllungsdrücke schließen (87). Ist das E/E' -Verhältnis größer als 15, gilt eine diastolische Funktionsstörung als erwiesen und bei Werten von weniger als 8 als unwahrscheinlich. Liegt es zwischen den beiden Grenzen, besteht der Verdacht auf eine pathologische diastolische Funktion, die weiterer Abklärung bedarf. In diesem Fall kann etwa das E/A-Verhältnis weitere Informationen liefern. Das E/E' -Verhältnis ist ein aussagekräftiger Prädiktor für das Überleben nach Myokardinfarkt und Werte von mehr als 15 sind klinischen Parametern

sowie der LVEF in diesem Zusammenhang in bestimmten Kollektiven überlegen (88). Die beschriebene Korrelation zwischen E/E'-Verhältnis und dem linksventrikulären Füllungsdruck konnte sowohl für Patienten mit erniedrigter (HF_rEF), als auch für solche mit normaler (HF_pEF) linksventrikulärer Ejektionsfraktion nachgewiesen werden (86). Dies gilt auch für den Fall, dass ein pseudonormales transmitrales Einstromprofil vorliegt (9). Im Gegensatz zum E/A-Verhältnis kann also auch bei dieser Patientengruppe eine Aussage über die diastolische Funktion getroffen werden, was die Bevorzugung von E/E' in den aktuellen Leitlinien zum Teil erklärt (1, 81).

2.6 Strain und Strain Rate

2.6.1 Allgemeines

Strain und Strain Rate liefern wertvolle Informationen bei verschiedenen klinischen Fragestellungen. So wurde der prognostische Nutzen der GLS in verschiedenen Studien gezeigt und teilweise sogar eine Überlegenheit gegenüber der LVEF postuliert (89, 90). Wichtige Informationen, etwa über die Ausdehnung eines Ischämiegebietes bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder zur Diagnose von Kardiomyopathien, können mit ihrer Hilfe gewonnen werden. Die genannten Anwendungen sind dabei Thema eigener Unterkapitel.

Abraham et al. kamen im Jahr 2002 in einer Studie an symptomatischen Patienten mit Septumhypertrophie zu dem Ergebnis, dass die Strain Rate auch kleinere Veränderungen in der regionalen myokardialen Funktion besser abbildet, als dies anhand der mittels TDI gemessenen maximalen systolischen Gewebesgeschwindigkeit im Bereich des Septums möglich wäre (91).

Einen wichtigen Beitrag zur Identifizierung der Strain als geeigneten Parameter zur Quantifizierung der systolischen Funktion lieferte die Studie von Skulstad et al. aus dem Jahre 2006: die mittels Gewebedoppler gemessenen Modalitäten Geschwindigkeit, Strain und Bewegung wurden in Hinblick auf ihre Eignung hierfür verglichen. Als Referenz diente dabei die Sonomikrometrie. Dem Parameter Strain wurde dabei eine Überlegenheit gegenüber den beiden anderen erwähnten zugesprochen. Sowohl in intaktem als auch in dysfunktionalem Myokard konnte die Funktion anhand der Strain hervorragend beurteilt werden (92).

In einem früheren Kapitel wurde bereits die Möglichkeit der Berechnung eines Gesamtmittelwertes aller Messungen der longitudinalen Strain, die GLS, beschrieben. Diese wurde von Reisner et al. als mögliche neue Methode zur Beurteilung der

globalen linksventrikulären Funktion vorgeschlagen. In ihrer Studie setzten die Untersucher bereits ein Speckle Tracking-Verfahren ein und kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl GLS als auch der entsprechende Gesamtdurchschnitt der longitudinalen Strain Rate, also die GLSR, mit hoher Sensitivität und Spezifität zwischen Patienten mit abgelaufenem Myokardinfarkt und gesunden Individuen der Kontrollgruppe unterscheiden können und somit Potenzial als Indices für die globale linksventrikuläre Funktion besitzen (93).

Brown et al. schlugen in ihrer Studie von 2009 die GLS als Alternative zur LVEF vor. Hierfür bestimmten sie neben der GLS die LVEF sowohl echokardiographisch biplan nach Simpson als auch im MRT und verglichen die Korrelation der Parameter. Zur Bestimmung der GLS wurde ein Speckle Tracking-Verfahren genutzt. Insgesamt zeigte sich eine bessere Korrelation zwischen MRT-LVEF und GLS als zwischen MRT-LVEF und 2D-LVEF. Die GLS wurde hier als effektive Methode zur Quantifizierung der globalen linksventrikulären Funktion, insbesondere bei Patienten mit Wandbewegungsstörungen bezeichnet (18).

Erste Vorschläge für Normwerte für Strain und Strain Rate lieferten Kowalski et al. im Jahr 2001: 40 gesunde Freiwillige im Alter von 20 bis 42 Jahren, davon 29 Männer und 11 Frauen ohne kardiale Vorerkrankungen wurden echokardiographisch untersucht, um einen Überblick über Normwerte gesunder Individuen zu erhalten. In Hinblick auf die longitudinale, linksventrikuläre Funktion ergab sich die Erkenntnis, dass sich die Strainwerte korrespondierender Segmente der lateralen, posterioren und anterioren Wand des linken Ventrikels ähneln, jedoch tendenziell im Bereich des Septums größer sind (94).

Der Frage nach Normwerten für die GLS widmeten sich Dalen et al. in einer Studie von 2010, in der sie 1.266 Männer und Frauen stratifiziert nach Alter ohne bekannte kardiale Vorerkrankungen untersuchten. Die mittlere, mittels Speckle Tracking bestimmte GLS lag über die gesamte Studiengruppe bei $-18,4 \pm 6,2\%$. Die GLS-Werte nahmen mit steigendem Lebensalter zu und waren bei Frauen niedriger als bei Männern (95).

Im Rahmen des nächsten Kapitels soll der diagnostische Wert der Strain bei Patienten mit kardialer Funktionsstörung erörtert werden.

2.6.2 Kardiale Funktionsstörung

Die möglichst frühe Erkennung einer akuten Myokardischämie ist sowohl von therapeutischer als auch prognostischer Relevanz (96). Aktuell basiert die Diagnose

des akuten Koronarsyndroms (ACS) auf einer Kombination elektrokardiografischer, klinischer sowie biochemischer Marker (97).

Allerdings treten die typischen Brustschmerzen und EKG-Veränderungen nicht bei allen Patienten mit akuter myokardialer Ischämie auf (98). Des Weiteren tritt der Anstieg der spezifischen Herzenzyme im Blut verzögert zum ischämischen Ereignis auf und ist als solcher Zeichen einer bereits stattgehabten Zellschädigung.

Die aktuellen europäischen Leitlinien für das Management des Nicht-ST-Hebungsinfarkts (NSTEMI) sehen die Durchführung einer Echokardiographie bei allen betroffenen Patienten vor. Sie dient der Suche nach Wandbewegungsstörungen, die auf eine myokardiale Ischämie oder Nekrose hinweisen (97). Auch Strain und Strain Rate finden Erwähnung: Liegen keine signifikanten Wandbewegungsstörungen vor, können die Deformationsparameter den diagnostischen und prognostischen Wert der konventionellen Echokardiographie steigern (99). Dies lässt sich damit begründen, dass durch sie akut-ischämische Myokardsegmente mit höherer Genauigkeit identifiziert werden können. Edvardsen et al. untersuchten dies im Jahre 2001 im Vergleich zu TDI-Doppler-Parametern. Dabei zeigte sich, dass die Myokardgeschwindigkeiten innerhalb des linken Ventrikels aufgrund von Tethering-Effekten angrenzenden Gewebes variieren. Dies resultiert in einer passiven Bewegung von Segmenten ohne oder mit reduzierter Deformation. Das heißt, in Abhängigkeit von der Beschaffenheit des benachbarten Gewebes und der Verbindung zu diesem bewegen sich Myokardsegmente schneller oder langsamer, sodass ein Rückschluss von der Bewegungsgeschwindigkeit auf mögliche Ischämien schwierig ist. In besagter Studie sanken die systolischen Geschwindigkeiten von Herzbasis zu dem Apex, während die systolischen Strainwerte gleichmäßig über die unterschiedlichen nicht-ischämischen Segmente des linken Ventrikels verteilt waren. Während einer koronarangioplastisch herbeigeführten Okklusion des Ramus interventricularis anterior (RIVA) der linken Koronararterie kam es besonders im apikalen septalen Segment zu einem deutlichen Absinken der Strain bei 16 von 17 Patienten, während der Gewebedoppler reduzierte Geschwindigkeiten in allen septalen Segmenten zeigte, obwohl das basale septale Segment nicht in jedem Fall zum Versorgungsgebiet des RIVA zählt (100).

Diese Hinweise auf eine Eignung der Strain für die Identifikation akut-ischämischen Myokards wurden von Kukulski et al. zwei Jahre später weiterverfolgt. In einer etwas größeren Studie an 73 Patienten wurde erneut die Koronarangioplastie als klinisches

Modell des akuten Koronararterienverschlusses verwendet. Untersucht wurde nicht nur ein Verschluss des RIVA, sondern auch des Ramus circumflexus (RCx) sowie der rechten Koronararterie (RCA). Sowohl in longitudinaler als auch in radialer Richtung wurde eine deutliche Reduktion der Strain während der Okklusion des jeweils versorgenden Gefäßes festgestellt, die nach Reperfusion nahe an die Ausgangswerte zurückkehrte. Mit Hilfe der Strain konnten akut-ischämische Myokardsegmente mit einer Sensitivität von 86-95% und einer Spezifität von 83-89% identifiziert werden. Aufgrund dieser Erkenntnisse schlug die Studie die Messung der Strain als vielversprechende neue Methode für das Monitoring akut-ischämischer Veränderungen der regionalen Myokardfunktion vor (101).

Zusätzliche Erkenntnisse lieferte die Studie von Skulstad et al. von 2006 (92). Sie verglich die TDI-Parameter Strain, Gewebegeschwindigkeit und Bewegung in Hinblick auf ihre Fähigkeit, die Herzfunktion abzuschätzen. Dazu diente sowohl eine an Hunden als auch eine an 10 Patienten mit akutem RIVA-Verschluss und 15 Kontrollpersonen durchgeführte Studie. In beiden konnte anhand der Strain mit hoher Genauigkeit zwischen infarziertem und gesundem Myokard unterschieden werden. Insgesamt zeigte sich eine Überlegenheit der Strain für diese Fragestellung gegenüber Gewebegeschwindigkeit und Bewegung, wobei letztere der Gewebegeschwindigkeit gering überlegen war (92).

Des Weiteren wurde in dieser Studie festgestellt, dass sich die Strain aufgrund ihrer Fähigkeit, zwischen gesundem und infarziertem Gewebe zu unterscheiden, auch für die Bestimmung der anatomischen Ausdehnung des Infarktgewebes eignet. Zwischen intaktem und dysfunktionalem Myokard ließ sich eine relativ scharfe Grenze ziehen (92). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Roes et al. aus dem Jahre 2009. Ihre Studie hatte das Ziel, einen Grenzwert für die Unterscheidung zwischen Narbengewebe und vitalem Myokard zu finden. Ein Wert von -4,5% für die globale Strain wird hier als Cut-Off vorgeschlagen. Außerdem wurde eine Korrelation zwischen globaler linksventrikulärer Strain und der mittels kontrastverstärkter Magnetresonanztomografie bestimmten globalen Narbenausdehnung ermittelt (102).

Um eine mögliche Aussagekraft über die finale Infarktgröße zu prüfen, bestimmten Sjøli et al. im gleichen Jahr die GLS sowie die LVEF bei 39 Patienten mit ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) nach Revaskularisation mittels Thrombolyse. Beide Parameter korrelierten mit der Infarktgröße, wobei ein Grenzwert von -15% bei der GLS mit 90% Sensitivität und 86% Spezifität Myokardinfarkte von mehr als 20%

identifizierte. Es zeigte sich hierbei eine Überlegenheit der GLS gegenüber der LVEF im Hinblick auf Spezifität, da letztere nur 72% aufwies bei nahezu gleicher Sensitivität. Die Bestimmung der GLS nach MI bietet also eine Möglichkeit, die endgültige Infarktgröße abzuschätzen und ist dabei insgesamt der LVEF vorzuziehen (103). Dies stimmt mit den Ergebnissen einer Studie aus dem Jahr 2007 von Gjesdal et al. überein, die ebenfalls die GLS als exzellenten Prädiktor für die Ausdehnung eines MI bei KHK-Patienten bezeichnete. Hierbei wurden 38 Patienten neun Monate nach einem Erstinfarkt untersucht und die ermittelte GLS mit der im Kardio-MRT nachgewiesenen Infarktausdehnung verglichen (104).

Weiterhin untersuchten Gjesdal et al. 2008 die Korrelation von GLS, globaler zirkumferentieller (GCS) sowie globaler radialer Strain (GRS) mit der Infarktausdehnung an 40 Patienten 3-14 Monate nach erstem MI. Für GCS und GLS fanden sie eine gute Relation mit der Größe des MI heraus und sprachen diesen Parametern außerdem die Eigenschaft zu, zwischen großen, mittleren und kleinen Infarkten unterscheiden zu können (105). In den genannten Untersuchungen diente die Kardio-MRT als Goldstandard.

Es ist bekannt, dass die Maximalwerte des kardialen Troponins T im Zusammenhang mit der Größe des geschädigten Gewebes nach einem Myokardinfarkt stehen (106). Bertini et al. zeigten eine Korrelation des Troponins mit der regionalen Strain im infarzierten Gebiet und bestätigten somit zusätzlich die Fähigkeit der Strain, die Infarktausdehnung abzuschätzen. Je höher der Troponinwert, desto geringer war die Kontraktilität im infarzierten Gebiet (107).

Zur Erkennung induzierbarer Ischämien eignet sich die Dobutamin-Stressechokardiografie (DSE). Allerdings ist die visuelle Beurteilung potentieller Ischämiezeichen während DSE schwierig (108). Strain und Strain Rate als weniger subjektive und relativ untersucherunabhängige Parameter wurden in diesem Zusammenhang von Voigt et al. untersucht. An 44 Patienten mit bekannter oder vermuteter KHK wurde eine DSE durchgeführt, während eine simultane Perfusionsszintigrafie als Goldstandard diente. Strain und Strain Rate konnten sich als qualitative und quantitative Marker zur Differenzierung zwischen ischämischer und nicht-ischämischer regionaler Reaktion des Myokards auf Dobutaminstress erweisen (109). Diese Erkenntnisse decken sich mit vorangehenden Studien an Schweinen, die ebenfalls die Reaktion von Strain und Strain Rate auf Dobutamin untersuchten (110, 111).

Wie stark Patienten mit Myokardischämie von einer Revaskularisationstherapie profitieren, hängt in hohem Maße vom Vorhandensein vitalen Myokardgewebes ab (112, 113). Es ist also nicht nur von Interesse, zwischen gesundem und infarziertem Gewebe unterscheiden zu können. Vielmehr ist es wichtig, potenziell reversible Dysfunktionen zu erkennen, um diese entsprechend therapieren zu können. Becker et al. nutzten sowohl Speckle-Strain als auch Kardio-MRT, um die einzelnen Myokardsegmente zu charakterisieren. Per Kardio-MRT wurden diese anhand visueller Beurteilung in normo-, hypo-, dys- und akinetisch unterteilt. Solche Segmente, die bei der Folgeuntersuchung nach 7-12 Monaten keine Erholung ihrer Funktion zeigten, hatten im Vergleich zu denen mit wiederhergestellter Funktion eine niedrigere radiale Strain. Ein Cut-Off-Wert von -17,2% für die systolische radiale Strain konnte mit hoher Genauigkeit zwischen den beiden Gruppen von Segmenten unterscheiden. Sensitivität und Spezifität lagen dabei auf einem vergleichbar guten Niveau wie bei der Kardio-MRT. Insgesamt konnte also gezeigt werden, dass sich die Strain gut für die Identifikation reversibler myokardialer Dysfunktionen eignet (114).

Die Fähigkeit der Strain, die globale und regionale Myokardfunktion zu quantifizieren sowie zwischen normalem und dysfunktionalem Gewebe zu unterscheiden, wurde bereits ausführlich dargelegt. Um die Akutdiagnose bei Patienten mit NSTEMI zu verbessern, wäre es hilfreich, anhand eines Ultraschallparameters das Vorliegen akuter Durchblutungsstörungen zu bestätigen. Somit könnte bei diesen Patienten unmittelbar eine Koronarangiografie zur raschen Revaskularisation durchgeführt werden. Grenne et al. untersuchten im Jahr 2010 die Eignung der Strain für diese Fragestellung. Anhand der territorialen zirkumferentiellen Strain konnte eine akute Durchblutungsstörung mit hoher Genauigkeit, nämlich einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 88% bei Strainwerten $> -10\%$, vorhergesagt werden (99).

Neben der Unterstützung der Diagnostik im Akutereignis kann von der Strain auch auf das Vorliegen einer relevanten KHK geschlossen werden. Choi et al. bestimmten in ihrer Studie die GLS an Hochrisikopatienten mit Dreifäß-KHK oder Hauptstammstenose, Niedrigrisikopatienten mit Eingefäß- oder Zweifäß-KHK sowie einer gesunden Kontrollgruppe ohne KHK. Insgesamt war die GLS signifikant niedriger bei den Patienten der Hochrisikogruppe. Diese konnten anhand der Strain erfolgreich identifiziert werden, wobei -17,9% als Grenzwert diente (115). Hier ist zu berücksichtigen, dass nur eine sehr geringe Differenz zu den unter 2.1

vorgeschlagenen Normwerten von $-18,4 \pm 6,2\%$ besteh, was den Einsatz der GLS für die KHK-Diagnostik stark einschränkt.

Auch bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine stabile Angina Pectoris (AP) liefert die Strain wichtige diagnostische Informationen. Dies zeigte die Untersuchung von Biering-Sørensen et al.: An 296 Patienten ohne kardiale Vorgeschichte und mit normaler LVEF wurde die GLS in Ruhe gemessen. Des Weiteren wurden ein Belastungs-EKG sowie eine Koronarangiografie zum Nachweis einer KHK durchgeführt. Die GLS war bei Patienten mit KHK signifikant niedriger und konnte als unabhängiger Marker für das Vorliegen dieser Erkrankung identifiziert werden (116). Nachdem im letzten Abschnitt der Fokus auf den diagnostischen Wert der Strain bei Patienten mit KHK bzw. ACS gelegt wurde, beschäftigt sich der folgende mit der Bedeutung der Strain im Hinblick auf die Erkennung und Differenzierung unterschiedlicher Kardiomyopathien.

Die asymmetrische septale Hypertrophie des linken Ventrikels ist das charakteristischste Zeichen der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) in der konventionellen Echokardiographie (117). Die hypertoniebedingte Hypertrophie des linken Ventrikels hingegen zeigt sich anhand einer symmetrischen bzw. konzentrischen Hypertrophie. Allerdings weisen 13-31% der Patienten mit HCM eine symmetrische Hypertrophie auf (118, 119) und 4-47% derer mit hypertoniebedingter Hypertrophie besitzen eine asymmetrische septale Hypertrophie (119, 120). Bei einem Teil der Patienten ist es somit schwierig, sicher zwischen diesen beiden Erkrankungen zu differenzieren. Ob die Strain Informationen für eine genauere Unterscheidung liefert, wurde in einer Studie von Kato et al. von 2004 untersucht. An 34 Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie, davon 20 mit HCM und 14 mit hypertoniebedingter, sowie 16 Kontrollpatienten wurde die systolische Strain gemessen. Insgesamt fielen die Werte bei den Patienten mit HCM signifikant niedriger aus als bei denen mit hypertoniebedingter Hypertrophie, die wiederum eine signifikant niedrigere Strain als gesunde Individuen aufwiesen. Ein Cut-Off-Wert von $-10,6\%$ unterschied mit hoher Genauigkeit zwischen den beiden Patientengruppen (121).

Weitere Erkenntnisse bezüglich der Strain bei HCM-Patienten lieferte die Studie von Serri et al. aus dem Jahre 2006. An 26 von diesen sowie 45 gesunden Probanden wurde eine Echokardiographie durchgeführt und die longitudinale, radiale und zirkumferentielle Strain gemessen. Alle Komponenten der Strain waren bei Vorliegen einer HCM deutlich reduziert. Die Ergebnisse der Studie von Kato et al. wurden damit

bestätigt und die Strain wurde von den Autoren als geeignete Technik zur Identifikation früher Anomalitäten bei Patienten mit HCM bezeichnet, auch wenn scheinbar eine normale systolische Funktion des LV vorliegt (122).

Auch zur Unterscheidung zwischen konstriktiver Perikarditis (CP) und restriktiver Kardiomyopathie (RCM) liefert die Strain wichtige Hinweise. Während die diastolische Dysfunktion bei ersterer durch „epikardiales Tethering“ bedingt ist, lässt sich die restriktive Kardiomyopathie hauptsächlich auf eine subendokardiale Dysfunktion zurückführen. Sengupta et al. untersuchten Unterschiede in der longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen Strain bei 26 Patienten mit CP, 19 mit RCM sowie 21 Kontrollpersonen. Dabei zeigte sich eine charakteristische Verteilung: im Vergleich zu gesunden Individuen ist die zirkumferentielle Strain bei Patienten mit CP signifikant reduziert, während die radiale Komponente kaum verändert ist. Im Gegensatz dazu waren bei denen mit RCM sowohl Bewegung als auch Strain in longitudinaler Richtung vermindert. Die zirkumferentielle Strain wiederum ist bei diesen ähnlich zu den gesunden Personen (123).

Eine weitere Studie untersuchte die Unterschiede in der maximalen radialen Strain bei Kindern und Jugendlichen von 0 bis 18 Jahren mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie im Vergleich zu gesunden Personen ähnlichen Alters. Es zeigte sich, dass die radiale Strain in allen untersuchten Segmenten bei den Kontrollpersonen signifikant größer war. Auch hier können also diagnostische Hinweise aus der Messung der Strain gewonnen werden (124).

2.6.3 Die GLS als Prognoseparameter

Der plötzliche Herztod sowie lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien sind seltene, aber schwerwiegende Komplikationen in der Folge eines Myokardinfarktes. Für Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ und symptomatischer Herzinsuffizienz wird daher eine Primärprävention mittels ICD empfohlen. Bis zur Implantation kann ggf. eine Überbrückung mit einem externen System wie einer LifeVest® erfolgen (1). Obwohl Patienten mit reduzierter LVEF dem höchsten absoluten Risiko für plötzlichen Herztod ausgesetzt sind (125), widerfährt ein nicht zu vernachlässigender Anteil der plötzlichen Herztode Patienten mit einer LVEF $> 35\%$. Es bedarf also eines geeigneten Markers für ebendiese Personen (126).

Erste Hinweise für eine Eignung der GLS für diese Fragestellung lieferte eine Studie von Cho et al. aus dem Jahre 2009. Bei 201 Patienten, die erstmalig aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, führte man eine

Echokardiographie durch und berechnete GLS sowie GCS. Die Patienten wurden für einen Zeitraum von 22 bis 56 Monaten regelmäßig wiedereinbestellt. Als Endpunkte wurden die Wiedereinlieferung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie der Tod aus kardialer Ursache gewählt. Sowohl GLS als auch GCS wurden als Prädiktoren für diese Ereignisse identifiziert, wobei die GCS in dieser Studie der GLS überlegen war (127).

Eine Studie von Stanton et al. aus dem gleichen Jahr verglich die GLS mit der LVEF und dem Wandbewegungs-Score-Index (WMSI) im Hinblick auf die Vorhersage der Gesamtmortalität. Während Diabetes mellitus, Alter und arterielle Hypertonie (aHT) die signifikanten univariaten Prädiktoren für die Gesamtmortalität waren, lieferte bei Hinzufügen von GLS, LVEF und WMSI in das Modell erstere die größte zusätzliche prognostische Information. Eine GLS von $\geq -12\%$ wurde als möglicher Cut-Off-Wert zur Identifikation einer schweren linksventrikulären Dysfunktion vorgeschlagen. Somit könnten auch Patienten mit normaler oder nur leicht verminderter LVEF Zugang zu potentiell lebensrettenden Maßnahmen wie etwa der ICD-Implantation erhalten. Insgesamt wurde die GLS als möglicherweise optimale Methode zur Beurteilung der globalen systolischen Funktion des LV bezeichnet, die insgesamt sowohl der LVEF als auch dem WMSI überlegen sei (31).

Ersbøll et al. untersuchten in ihrer Studie von 2013, ob sich die GLS als Prädiktor für das Gesamtüberleben bei Patienten mit $LVEF > 40\%$ nach akutem MI eignet. Dafür wurden 849 Patienten prospektiv untersucht, von denen 57 (6,7%) den kombinierten primären Endpunkt, bestehend aus Tod unabhängig von der Ursache oder Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation, erreichten. Patienten mit einer $GLS \geq -14\%$ waren einem signifikant höheren Risiko für den kombinierten Endpunkt ausgesetzt. Dies legt den Schluss nahe, dass die GLS gerade bei Personen, die laut ihrer LVEF eine weitgehend normale systolische Funktion aufweisen, wichtige zusätzliche Informationen liefert (128).

Des Weiteren eignet sich die GLS als Prädiktor für den plötzlichen Herztod und maligne ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten nach MI. Auch hierbei ist sie konventionellen Parametern wie der LVEF überlegen (129).

Es kann also insgesamt festgehalten werden, dass die GLS ein wichtiger Prognoseparameter sowohl im Hinblick auf das Gesamtüberleben, als auch den plötzlichen Herztod ist. Besonders Patienten mit einer normalen oder nur leicht

reduzierten LVEF können von ihrer Erhebung profitieren, wenn daraus entsprechende therapeutische Maßnahmen resultieren.

2.7 Spiroergometrie

2.7.1 Allgemeines

Trotz aller technischen Fortschritte bei den bildgebenden Verfahren liefert die Untersuchung der physiologischen Reaktion auf körperliche Belastung zusätzliche diagnostische Informationen bei Patienten mit kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen (130). Hierfür eignet sich ein Belastungstest, während dem zusätzlich Vitalparameter und Atemgase gemessen werden. Er wird als Spiroergometrie bezeichnet und ermöglicht die genaue Quantifizierung der kardiorespiratorischen Fitness sowie die Beurteilung der physiologischen Systeme, die auf körperliche Anstrengung reagieren. Somit können die pathophysiologischen Mechanismen identifiziert werden, die im jeweiligen Zusammenhang limitierend sind. Außerdem lassen sich Ätiologie und Schwere kardiopulmonaler Erkrankungen einschätzen (131, 132). Auch eine Prognoseabschätzung auf der Basis funktionsgestützter Parameter ist möglich (2). Gerade zu letzterem Punkt existiert eine Vielzahl an Studien, sowohl an Patienten mit kardialer Funktionsstörung, als auch anderen Personengruppen (133). Die hierfür relevanten Parameter werden in Kapitel 2.7.2. vorgestellt.

Oftmals kann die Spiroergometrie einen wichtigen Beitrag zur klinischen Entscheidungsfindung leisten. So kann sie etwa bei Patienten mit Luftnot unklarer Genese, bei denen die typischen initialen Untersuchungen wie Spirometrie, Röntgen-Thorax oder EKG keine zielführenden Ergebnisse liefern, die Ursache der Beschwerden näher spezifizieren (134, 135).

Zwar existieren bereits viele verschiedene, sehr umfangreiche wissenschaftliche Berichte zum Thema (136-139), dennoch wird die Spiroergometrie in der Praxis wenig eingesetzt. Ein gemeinsames Statement der ESC und AHA nennt hierfür einige Ursachen: Einerseits sind viele der bisherigen Veröffentlichungen zum Thema sehr umfangreich und liefern keine speziell auf den klinischen Einsatz ausgerichteten Umsetzungsstrategien, andererseits erzeugt die Auswertungssoftware Datenmengen, die auf den ersten Blick unüberschaubar und für Kliniker zunächst abstrakt und schwer verständlich wirken können. Des Weiteren handelt es sich um eine relativ teure Technik, die außerdem ein hohes Maß an Kompetenz vom durchführenden Personal verlangt (2).

In den folgenden Kapiteln werden zunächst die wichtigsten Parameter, die bei der Spiroergometrie gemessen werden, vorgestellt. Der darauffolgende Abschnitt widmet sich den relevantesten Protokollen und Methoden und geht auf die Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren ein.

2.7.2 Parameter

Hinsichtlich der Spiroergometrieparameter ist zwischen originären, also direkt gemessenen Messwerten, und daraus abgeleiteten Parametern zu unterscheiden. Folgende Werte lassen sich direkt messen:

- Fluss (l/s) und Volumen (VE = Atemminutenvolumen in l/min oder ml/min)
- CO_2 -Konzentration ($FICO_2$, $FECO_2$. Jeweils als Fraktion bezogen auf eins.)
- O_2 -Konzentration (FIO_2 , FEO_2 . Jeweils als Fraktion bezogen auf eins.)
- Herzfrequenz pro Minute
- Blutdruck (mmHg)
- Leistung in Watt (W)

Aus diesen lässt sich eine Vielzahl weiterer Parameter berechnen, beispielsweise aus Volumen und Gaskonzentration die O_2 -Aufnahme (VO_2) bzw. CO_2 -Abgabe (VCO_2) (140). Sind wiederum VO_2 und VCO_2 bekannt, so kann daraus die respiratorische Austauschrate (respiratory exchange rate, RER) als Quotient von VCO_2 und VO_2 ermittelt werden. Diese beschreibt das per Spiroergometrie gemessene Verhältnis von Sauerstoffaufnahme und Kohlenstoffdioxidabgabe. Bei $RER = 1$ sind also beide Werte gleich hoch. Es ist zu beachten, dass dieser Punkt nicht der später vorgestellten unteren Grenze des aerob-anaeroben Übergangs gleichzusetzen ist, sondern bereits darüber liegt. Eine RER von 1 oder größer ist also ein Hinweis auf eine gute Mitarbeit und Ausbelastung des Probanden bei der Spiroergometrie (140).

Wichtiger Parameter der Fahrradergometrie ist die Leistung in Watt. Leistung ist definiert als Arbeit pro Zeit. Angewandt auf die Ergometrie ist es also die Arbeit, die für den Zeitraum der Untersuchung erbracht werden muss, um die Drehkurbel mit einer bestimmten Drehzahl zu bewegen und dabei die eingestellte Bremswirkung der Schwungscheibe zu überwinden (140).

Im klinischen Alltag gebräuchlich ist die Einheit des metabolischen Äquivalents (MET). Dabei beschreibt ein MET laut Definition stets die Sauerstoffaufnahme in Ruhe pro kg Körpergewicht pro Minute. Sie beträgt für Männer 3,5 ml O_2 pro kg KG/min, für

Frauen 3,15 ml O₂ pro kg KG/min. Die Einheit bietet sich an, um den Energieverbrauch unterschiedlicher Tätigkeiten in Alltag und Beruf miteinander zu vergleichen (140).

Von besonderer Relevanz ist die maximale Sauerstoffaufnahme am Belastungsende, bezeichnet als VO₂peak oder VO₂max. Auch wenn die beiden Begriffe häufig synonym verwendet werden und beide die maximal erreichte Sauerstoffaufnahme beschreiben, sind sie nicht völlig identisch. VO₂peak ist zum Zeitpunkt der maximalen Belastung erreicht. Sie stellt die höchste erreichte Sauerstoffaufnahme dar, ohne dass dabei eine Plateaubildung entstünde. VO₂ steigt also konstant an bis zum Belastungsende und endet spitzenförmig (Peak).

VO₂max hingegen zeichnet sich durch einen abweichenden Kurvenverlauf aus. Obwohl die Belastung weiter steigt, erhöht sich die Sauerstoffaufnahme nicht. Diese Plateaubildung wird als *levelling off* bezeichnet. Im klinischen Alltag wird dieses Phänomen meist nicht erreicht. Es setzt hohe Motivation bei der untersuchten Person voraus und beschreibt, dass trotz ansteigender Belastung nicht noch mehr Sauerstoff aufgenommen werden kann, da Zirkulation und Ventilation an ihre Grenzen kommen (140).

VO₂max und VO₂peak werden in Litern pro Minute (l/min) gemessen, jedoch typischerweise in Milliliter O₂ pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute angegeben, um die Vergleichbarkeit zu verbessern. Das ist sinnvoll, da eine größere und schwerere Person typischerweise auch mehr Sauerstoff aufnehmen kann (136).

In Ruhe beträgt die Sauerstoffaufnahme etwa 3,5ml/kg/min, was circa 250ml/min bei einer durchschnittlichen Person entspricht. Maximal kann das ungefähr Fünfzehnfache erreicht werden, also 30-50 ml/kg/min. Ein VO₂peak von weniger als 80% des Sollwertes gilt als erniedrigt (139).

VO₂max und VO₂peak werden hauptsächlich von genetischen Faktoren sowie der vorhandenen Muskelmasse bestimmt (140). Zusätzlich hängen sie von Alter, Geschlecht und Körpergröße ab und können durch Training beeinflusst werden. Eine Abnahme von VO₂max oder VO₂peak zeigt eine verminderte Belastungsfähigkeit an (141).

Bei ansteigender Belastung entsteht im Rahmen anaerober Energiegewinnung Laktat. Dieses wird vor allem durch Bikarbonat gepuffert, wobei CO₂ entsteht. Oftmals wird in diesem Zusammenhang von der anaeroben Schwelle gesprochen, obwohl es sich streng genommen um einen physiologischen Übergangsbereich vom aeroben zum anaeroben Stoffwechsel handelt. Auch finden sich in der Literatur teils

unterschiedliche Bezeichnungen. Die vorliegende Arbeit orientiert sich am Positionspapier der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Spiroergometrie, das zwei Grenzen des beschriebenen Übergangsbereichs vorschlägt (142): Die untere Grenze (anaerobic threshold 1, AT1) zeigt sich an einer Steigerung der CO₂-Abgabe als Antwort auf das vermehrt anfallende CO₂ aus der Laktatpufferung, die obere Grenze (anaerobic threshold 2, AT2) zeichnet sich durch eine weitere Steigerung der CO₂-Abatmung in Reaktion auf die in der Folge entstehende metabolische Azidose aus (143). Diese beiden Punkte kennzeichnen Anfang und Ende des aerob-anaeroben Übergangsbereichs (144).

Da die meisten Aktivitäten des Alltags keiner maximalen Anstrengung bedürfen, gilt die untere Grenze der aerob-anaeroben Schwelle (AT1) als geeigneter submaximaler Index der Belastbarkeit (145).

AT1 liegt normalerweise bei ungefähr 45-65% des VO₂max oder VO₂peak gesunder, untrainierter Individuen (145) und ist bei ausdauertrainierten tendenziell höher (146). Sowohl an gesunden als auch chronisch kranken Kohorten konnte eine hohe Reliabilität bei wiederholter Messung von AT1 nachgewiesen werden (147, 148). Allerdings scheint die aerob-anaerobe Schwelle bei Patienten mit Herzinsuffizienz schwieriger zu erkennen zu sein (147), was potenziell durch ventilatorische Abnormalitäten und eine höhere Wahrscheinlichkeit einer nur submaximalen Belastung während der Spiroergometrie erklärbar ist (149). Es konnte gezeigt werden, dass sich durch Ausdauertraining die VO₂ bei AT1 ähnlich wie VO₂max oder VO₂peak steigern lässt, nämlich um etwa 10-25% (136).

Wie bereits erwähnt, kommt es bei Überschreiten von AT1 zu einer verstärkten CO₂-Abgabe im Verhältnis zur O₂-Aufnahme. Trägt man VCO₂ gegenüber VO₂ in Form einer Geraden auf, so wird an diesem Punkt eine Änderung der Steigung dieser sichtbar. Die Steigung der Geraden wird auch als VCO₂/VO₂-Slope bezeichnet. Hierdurch ist die ventilatorische Bestimmung von AT möglich (150).

Ebenfalls von Bedeutung ist die analoge Darstellung des Atemminutenvolumens zur CO₂-Abgabe, der VE/VCO₂-Slope. Er gibt an, welches Volumen geatmet werden muss, um eine bestimmte Menge CO₂ abzugeben und ist ein Indikator für die Effizienz der Atmung. Bei steigender Belastung verläuft die Entwicklung der Ventilation (VE) zunächst parallel zur CO₂-Produktion, wobei der VE/VCO₂-Slope normalerweise unter 25 liegt. Wird AT1 überschritten, kommt es zunächst zu einem langsamen und dann überproportionalen Anstieg bis auf Werte über 30 (140).

Nachdem in diesem Kapitel wichtige Parameter der Spiroergometrie vorgestellt wurden, geht das folgende auf die zu deren Bestimmung genutzten Protokolle und Methoden ein.

2.7.3 Protokolle und Methoden

Es existiert eine Vielzahl an Möglichkeiten, eine Spiroergometrie durchzuführen. Dabei muss zunächst eine Entscheidung zwischen Fahrradergometrie in sitzender oder liegender Position sowie der Laufbandergometrie getroffen werden. Bestimmte Patientengruppen, etwa solche mit starker Adipositas, benötigen unter Umständen angepasste Verfahren. An dieser Stelle sollen das grundsätzliche Vorgehen sowie die Vor- und Nachteile der jeweiligen Methoden beleuchtet werden. In Mitteleuropa wird vor allem die Fahrradergometrie in sitzender Position durchgeführt, während in den USA die Laufbandergometrie verbreiteter ist. Es besteht auch die Möglichkeit, die Fahrradergometrie in halbliegender Position durchzuführen, was die Durchführung eines Stressechos ermöglicht. Für sehr adipöse Patienten, für die klassische Ergometer nicht geeignet sind, existieren spezielle Handkurbelergometer (140).

Bei der Verwendung dieser unterschiedlichen Belastungsformen ist zu beachten, dass die gleiche Belastung in Watt sich jeweils anders auf die Ventilation und Sauerstoffaufnahme auswirkt. Dies erklärt sich durch die unterschiedliche Inanspruchnahme bestimmter Muskelgruppen sowie den jeweiligen Wirkungsgrad. Daher existieren für Belastungen an Fahrrad und Laufband verschiedene Referenzwerte. Allgemein kann festgehalten werden, dass die maximale Sauerstoffaufnahme bei der Fahrradergometrie niedriger ist als bei der Laufbandergometrie, während bei ersterer die muskuläre Ermüdung eher limitierend ist. Da bei der Belastung auf dem Fahrrad das Gewicht auf dem Sattel ruht, hat es auf die körperliche Leistungsfähigkeit geringeren Einfluss als auf dem Laufband (140). Da im Rahmen der Datenerhebung dieser Arbeit die Fahrradergometrie zum Einsatz kam, werden im Folgenden die wichtigsten Protokolle für deren Durchführung vorgestellt.

Zunächst ist zwischen Rampen- und Stufenprotokoll zu unterscheiden. Der Unterschied der beiden Verfahren besteht in der Art der Erhöhung der Belastung während der Untersuchung. Da es eine bestimmte Zeit dauert, bis sich die physiologischen Parameter wie die Sauerstoffaufnahme an die gesteigerte Belastung anpassen, wurden ursprünglich vor allem Stufenprotokolle eingesetzt, bei denen jede neue Belastungsstufe mindestens drei bis sechs Minuten eingestellt wurde, bevor erneut die Wattzahl erhöht wurde. Diese so genannte *Oxygen Delay Time* (τ)

beschreibt die zeitliche Dauer vom Zeitpunkt der Steigerung der Belastung bis zur respiratorischen Anpassung, der O₂-Antwort.

Physiologischerweise beträgt τ bei kleinen Belastungssteigerungen etwa 45 Sekunden, im Falle einer schweren Herzinsuffizienz kann sie allerdings deutlich länger werden. Im Hinblick auf diese Zeitdauer werden Belastungsprotokolle mit einem Intervall zwischen den einzelnen Inkrementen von weniger als einer Minute als Rampenprotokolle bezeichnet. Dabei werden Protokolle mit minütlicher Steigerung *Incremental Test* genannt, während bei klassischen Rampen die Erhöhung häufiger, beispielsweise alle 15 Sekunden, erfolgt. Eine typische Rampenbelastung ist durch verschiedene Phasen gekennzeichnet:

- Ruhephase: der Patient sitzt ruhig auf dem Rad. Dauer: 3 Minuten.
- Referenzphase: auch Leerlast genannt. Der Patient bewegt mit seinen Beinen die Pedale mit einer Frequenz von etwa 60 pro Minute. Es kommt zu einer Umverteilung des Blutes, venöse Speicher werden entleert. Die Sauerstoffaufnahme wird gesteigert, CO₂ aus dem Fettgewebe freigesetzt. Das Minimum der RER stellt sich ein. Dauer: 3 Minuten.
- Belastungsphase: die Belastung wird kontinuierlich gesteigert. Optimalerweise dauert diese Phase 8-12 Minuten.
- Erholungsphase: Patient tritt ohne Belastung für 2 Minuten.

Die Herausforderung der Rampenplanung für den Untersucher besteht darin, die Belastungssteigerung so zu dosieren, dass der Patient nach 8-12 Minuten an seine Grenze der kardiopulmonalen Belastbarkeit stößt. Die Studie von Buchführer et al. aus dem Jahre 1983 an zwölf Männern, auf die diese Zeitdauer zurückgeht, empfiehlt ursprünglich 8-17 Minuten (151). Schließt man jedoch einen deutlichen Ausreißer aus der Analyse aus, ergibt sich das genannte Intervall (152).

Die Wahl der Untersuchungsmethode ist nicht irrelevant, denn es gibt Hinweise darauf, dass VO₂max zwischen den einzelnen Techniken variieren kann (153). Besonders gut untersucht sind die Unterschiede zwischen Laufband- und Fahrradergometrie, wobei die erreichten Maximalwerte bei ersterer etwa 10% höher sind. Dies trifft unabhängig von der untersuchten Population zu (154). Des Weiteren existieren innerhalb der Fahrradergometrie Unterschiede zwischen der Untersuchung in liegender, halb-liegender und aufrechter Position, auch wenn die Abweichungen hier geringer ausfallen (155). Die Lageveränderung scheint besonders bei KHK-Patienten

ins Gewicht zu fallen. In einer Studie, die eine entsprechende Patientengruppe mit gesunden Individuen verglich, zeigte sich bei Letzteren eine höhere metabolische Belastung bei vergleichbarer kardiozirkulatorischer Beanspruchung, wenn die Untersuchung im Liegen durchgeführt wurde. KHK-Patienten reagierten in dieser Position mit einer höheren Herzfrequenz als im Sitzen, was auf eine stärkere kardiozirkulatorische Beanspruchung hinweist (156).

2.7.4 Spiroergometrie bei kardialer Funktionsstörung

Die Spiroergometrie liefert eine Vielzahl an Beiträgen zum Verständnis von eingeschränkter Belastbarkeit und Belastungsdyspnoe bei chronischer Herzinsuffizienz. Anhand der Parameter VO₂max und AT₁ bietet sich die Möglichkeit einer weiteren Klassifikation der Erkrankung, die erstmals von Weber et al. vorgeschlagen wurde (157). Zwar hat sie den Nachteil, nicht nach Alter, Geschlecht und Größe zu differenzieren, dennoch wird die Weber-Klassifikation häufig eingesetzt, da VO₂max und AT₁ bezogen auf das Körpergewicht gut zur Prognoseabschätzung geeignet sind. Szlachcic et al. beschreiben in ihrer Studie eine Einjahresmortalität von 77% bei Patienten mit einem VO₂max von weniger als 10 ml/kg/min. Bei einem Wert zwischen 10 und 18 ml/kg/min lag diese nur bei 14% (158). Weitere Daten liefert eine prospektive Studie von Mancini et al., bei der die Teilnehmer in drei Gruppen eingeteilt wurden: solche mit einem VO₂max von mehr als 14 ml/kg/min, die als zu gesund für eine Herztransplantation eingeschätzt wurden, Patienten mit VO₂max von weniger als 14 ml/kg/min, die für die Transplantation zugelassen wurden und diejenigen mit ebenfalls VO₂max von weniger als 14 ml/kg/min, die aus nichtkardialen Gründen nicht für die Transplantation zugelassen wurden. Die erste Gruppe wies eine Überlebensrate im ersten Jahr von 94% auf, während diese bei letzterer auch unter medikamentöser Therapie nur bei 70% lag (159). Myers et al. verglichen retrospektiv die maximale Sauerstoffaufnahme mit typischen Parametern wie LVEF und pulmonarkapillärem Verschlussdruck. Hierbei wurde eine Überlegenheit von VO₂max gegenüber den anderen Variablen festgestellt und die Messung dieses Parameters in der klinischen Entscheidungsfindung bei Patienten mit kardialer Funktionsstörung empfohlen (160).

Die Eignung von VO₂max als Prognoseparameter in der Evaluierung von Patienten für eine Herztransplantation konnte in diversen weiteren Studien verifiziert werden (159-165). In der Bethesda-Konferenz für Herztransplantation von 1993 wurde

VO₂max als primäres Kriterium unter der Bedingung, dass die aerob-anaerobe Schwelle überschritten wurde, etabliert (166).

Da möglicherweise VO₂max aufgrund mangelnder Anstrengung des Patienten oder verfrühter Beendigung des Tests durch den Untersucher zu niedrig gemessen werden könnte, untersuchten Gitt et al. (167) und Sun et al. (168) die submaximalen Kriterien AT1 und VE/VCO₂-Slope im Hinblick auf die Prognoseabschätzung bei kardialer Funktionsstörung. Erstere verglichen VO₂max und die submaximalen Parameter als Prädiktoren für das Überleben innerhalb von sechs bzw. vierundzwanzig Monaten an einer Kohorte von 223 Patienten. Als Grenzen für die Zuordnung zur Hochrisikogruppe wurden weniger als 14 ml/kg/min für VO₂max, weniger als 11 ml/kg/min für AT1 und ein VE/VCO₂-Slope von mehr als 35 festgelegt. Anhand aller drei Parameter konnten Hochrisiko- von Niedrigrisikopatienten unterschieden werden (167). Sun et al. bestätigten die Ergebnisse in Bezug auf das Zeitfenster von sechs Monaten und fanden zusätzlich heraus, dass das Vorliegen oszillatorischer Atemmuster einen weiteren Beitrag zur Identifizierung von Patienten unter Risiko liefert (168).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und –population

Die Daten der vorliegenden Arbeit stammen aus der MyoVasc-Studie, einer prüferinitiierten, monozentrischen, prospektiven Kohortenstudie zur Herzinsuffizienz. Studienzentrum war die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Daten der ersten 2000 Teilnehmer. Rationale, Design und wesentliche Charakteristika der Studie wurden im Jahr 2020 publiziert (169).

Nach der Rekrutierung wurden die Teilnehmer zu einer fünfstündigen Baseline-Untersuchung eingeladen. Während eines Beobachtungszeitraums von 6 Jahren wurden alle 2 Jahre identische Folgeuntersuchungen durchgeführt. Zusätzlich erfolgten jährliche computerassistierte Telefoninterviews (CATI) zur Abfrage des klinischen Status, der Dauermedikation sowie möglicher relevanter Ereignisse.

Die Studienpopulation setzte sich zusammen aus Patienten mit echokardiographisch dokumentierter symptomatischer oder asymptomatischer Herzinsuffizienz sowie einer Kontrollgruppe ohne Herzinsuffizienz.

3.2 Studienziele

Primäres Ziel der MyoVasc-Studie war die Untersuchung der Entstehung und des Fortschreitens von Herzinsuffizienz, insbesondere des Übergangs von der asymptomatischen zur symptomatischen Form. Weiteres primäres Ziel war die Evaluation von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz sowie der Mortalität durch Herztod.

Hierzu wurde die Bedeutung klinischer und molekularer Faktoren sowie sozioökonomischer, Umwelt- und Lebensstilfaktoren bei der Entwicklung asymptomatischer Herzinsuffizienz und beim Progress der Erkrankung hin zur relevanten klinischen Symptomatik untersucht.

Weiteres Ziel war die Verbesserung der Diagnostik sowie der Abschätzung der Prognose bei Herzinsuffizienz. Anhand von Ursache und klinischer Prognose sollten außerdem Subtypen definiert werden. Mögliche neue Ansatzpunkte für Therapien sollten untersucht und eine umfassende, qualitativ hochwertige Datenbank als Basis für Forschung im Bereich der Herzinsuffizienz etabliert werden.

3.3 Studienkollektiv und Rekrutierung

Potenzielle Teilnehmer wurden im Rahmen eines ambulanten oder stationären Aufenthaltes an der Universitätsmedizin Mainz von Studienmitarbeitern im Hinblick auf eine mögliche Teilnahme angesprochen und über die Studie informiert. Zudem wurden Patienten angesprochen, bei denen im Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung außerhalb der Universitätsmedizin Mainz Herzinsuffizienz dokumentiert wurde. Diejenigen Patienten, die Interesse an der Studie bekundeten und die u.g. Einschlusskriterien erfüllten, wurden anschließend in das MyoVasc-Studienzentrum eingeladen. Informations- und Aufklärungsgespräch erfolgten jeweils durch den zuständigen Studienarzt.

Für die Rekrutierung der Kontrollgruppe wurden 10.000 Männer und Frauen zufällig aus dem Melderegister ausgewählt und eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Bei Interesse wurden die potenziellen Teilnehmer kontaktiert und die Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt. Bei unauffälliger Echokardiographie im Studienzentrum wurden die Probanden der Kontrollgruppe zugeordnet. Wurde eine Herzinsuffizienz festgestellt, erfolgte die Zuordnung zur Kohorte der Probanden mit asymptomatischer Herzinsuffizienz.

3.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurde neben symptomatischer oder asymptomatischer kardialer Funktionsstörung die Einwilligungsfähigkeit zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache definiert.

Ausgeschlossen wurden Personen, die jünger als 35 oder älter als 84 Jahre waren, die aus physischen oder psychischen Gründen nicht das Studienzentrum aufsuchen konnten, kein schriftliches Einverständnis geben konnten oder an einer anderen akuten kardialen Erkrankung wie einem Myokardinfarkt in den letzten 3-4 Monaten (NSTEMI 3 Monate, STEMI 4 Monate), einer dekompensierten Herzinsuffizienz oder akuten Infektionskrankheiten litten. Auch eine Endokarditis, Myokarditis oder Perikarditis innerhalb der letzten 6 Monate führte zum Ausschluss.

3.5 Einwilligungserklärung, Ethik und Datenschutz

Die MyoVasc-Studie wurde von der lokalen Ethikkommission sowie dem zuständigen Datenschutzbeauftragten vor Beginn der Studie genehmigt. Aufgrund der Dauer der Studie erfolgte die regelmäßige Re-Evaluation der Studiendokumente und -protokolle durch die genannten Institutionen.

Die Vorgaben der Deklaration von Helsinki, der Datenschutzgrundverordnung der Europäischen Union sowie die Standards guter klinischer (GCP) und epidemiologischer Praxis (GEP) wurden eingehalten. Die Studie wurde online bei clinicaltrials.gov (NCT04064450) registriert.

Alle Teilnehmer gaben vor dem Einschluss in die Studie ihr schriftliches Einverständnis.

3.6 Klinisch-technische Untersuchungen

3.6.1 Vorbereitung der Studienteilnehmer

Zur Baseline-Untersuchung wurden die Patienten angewiesen, mindestens zwölf Stunden bei Teilnahme vor 13:00 oder 5 Stunden im Falle einer Teilnahme nach 13:00 nüchtern zu bleiben. Außerdem sollten sie mindestens 6 Stunden nicht geraucht, keine koffeinhaltigen Substanzen oder Vitamin C-Präparate eingenommen, sowie 12 Stunden keinen Sport getrieben haben.

3.6.2 Ablauf der Baseline-Untersuchung

Grundlage für die Erhebung klinischer Daten war die Baseline-Untersuchung, die zu Studienbeginn und dann dreimal nach jeweils 2 Jahren nach identischem Ablauf jeweils im Studienzentrum in der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurde.

Für alle Untersuchungen wurden *Standard Operating Procedures* (SOP) definiert und das Personal vorab geschult und zertifiziert. Die verwendeten Geräte wurden entsprechend der jeweiligen Vorgaben regelmäßig gewartet und geeicht. Sämtliche Teilnehmer wurden nach derselben Reihenfolge untersucht: zu Beginn erfolgte ein computerassistiertes, persönliches Interview (CAPI, siehe 3.6.3), gefolgt von einer körperlichen Untersuchung und der Erhebung anthropometrischer Daten sowie der Messung der Körpertemperatur. Hinsichtlich der körperlichen Untersuchung lag der Fokus auf der Beurteilung des kardiopulmonalen Systems inklusive Auskultation von Herz und Lunge sowie der Perkussion letzterer. Zusätzlich erfolgte die gezielte Untersuchung auf periphere Ödeme als mögliches Zeichen einer kardialen Dekompensation.

Anschließend wurden 3D- sowie 2D-Echokardiographie (siehe 3.6.6) durchgeführt. Auf die Bodyplethysmographie folgten Messungen der vaskulären Funktion und Struktur (arterielle Steifigkeit, digitaler Volumenpuls, radiale arterielle Reaktivität) sowie die dopplersonographische Messung des Knöchel-Arm-Index (Ankle-brachial Index, ABI). Nun erfolgte die Spiroergometrie (siehe 3.6.8) und im Anschluss die

Messung von Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe und ein 24-Stunden-Blutdruckmessgerät wurde angelegt. Danach wurde ein 12-Kanal-EKG angefertigt und ein 24-Stunden-EKG etabliert.

Als nächstes erfolgte ein klinisches Assessment hinsichtlich einer möglichen chronisch-venösen Insuffizienz, die aktuelle Dauermedikation sowie meteorologische Daten wurden dokumentiert. Im Anschluss wurde die venöse Blutentnahme durchgeführt sowie weiteres Biomaterial gewonnen (siehe 3.6.5).

Abschließend wurde ein Fragenkatalog hinsichtlich Belastung im Alltag, emotionalem Stress, genetischem Risiko, wichtigen Lebensereignissen, der Persönlichkeit, körperlicher Aktivität, Lebensqualität sowie der sozialen Integration und Ängsten abgearbeitet.

Die für die vorliegende Arbeit relevanten Untersuchungen werden im Folgenden näher erläutert.

3.6.3 Computerassistiertes persönliches Interview

Im Rahmen der Baseline-Untersuchung sowie bei den Follow-Ups nach 2, 4 und 6 Jahren erfolgte das CAPI. Dieses umfasste die Abfrage des Gesundheitszustands, kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie von (Vor-)Erkrankungen. Außerdem wurden die Familienanamnese sowie Details hinsichtlich des Gesundheitsverhaltens, der Nutzung des Gesundheitssystems, berufsbezogene Fragen sowie allgemeine Informationen zur persönlichen Zufriedenheit und Umweltaspekte anamnestiziert.

3.6.4 Körperliche Untersuchung, Vitalparameter und Anthropometrie

Bei jedem Teilnehmer erfolgte eine standardisierte körperliche Untersuchung. Die Herzfrequenz in Ruhe sowie der Blutdruck wurden in einem klimatisierten Raum nach einer Ruhephase von 5 Minuten dreimal in einem Intervall von 3 Minuten mithilfe eines Omron 705-CP Oszillometers bestimmt.

3.6.5 Venöse Blutentnahme, Biomaterial und -bank

Eine Blutprobe von kumuliert 115 ml venösem Blut verschiedener Qualitäten (Citratplasma, EDTA-Plasma, Serum, thrombozytenreiches und -armes Plasma) wurde aus einer Kubitalvene entnommen. DNA- und RNA-Proben sowie Mittelstrahlurin wurden akquiriert.

Aus den gewonnenen Proben wurden einige Parameter wie NT-proBNP, Cholesterin, Triglyceride oder Nierenretentionsparameter unmittelbar bestimmt. Die übrigen Proben wurden unter kontrollierter Temperatur von -80°C in der zentralen

Biobank aufbewahrt. Um Verlusten vorzubeugen, wurde Material jedes Teilnehmers in 2 unterschiedlichen Gefrierschränken an 2 unterschiedlichen Orten gelagert. Diese waren mit einem Temperaturregulationssystem sowie einer Alarmanlage ausgestattet.

3.6.6 Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde mittels eines iE33 Ultraschallgeräts der Firma Philips Medical Systems, Niederlande durchgeführt. Dabei wurden ein S5-1 Schallkopf und TMP Tüschaus Ultraschallgel verwendet. Die Untersuchung erfolgte bei in Linksseitenlage befindlichem Patienten mit hinter dem Kopf gelagertem linken Arm. Ein EKG wurde vor Beginn der Untersuchung angelegt.

Es erfolgte die Erhebung der Standardschnitte in der parasternalen langen Achse im B-Bild sowie im TDI. Anschließend wurden ebenfalls in B-Bild und TDI die apikalen Schnitte (apikaler 5-, 4-, 3- und 2-Kammerblick) aufgezeichnet. Alle Loops wurden über 4 zusammenhängende kardiale Zyklen aufgezeichnet. Alle echokardiographischen Messungen wurden unter Berücksichtigung aktueller Empfehlungen durchgeführt (170). Die geometrischen Maße sowie die Bestimmung des linksventrikulären Masseindex (LVMI) erfolgte im M-MODE oder im 2D-Bild, sofern eine lotgerechte Anlotung des Septums mittels M-MODE nicht möglich war. Der LVMI wurde nach der Cube-Formel berechnet.

Im apikalen Vierkammerblick wurden mittels Pulsed-Wave-Doppler die frühe (E) und späte (A) maximale Einstromgeschwindigkeiten ermittelt, in dem die Messzelle auf Höhe der Mitralsegelspitzen für einen kompletten kardialen Zyklus platziert wurde. Mittels Pulsed-Wave-Doppler im Gewebedoppler und Platzierung der Messzelle über dem lateralen Mitralannulus erfolgte die Bestimmung der Gewebegeschwindigkeiten E'_{lat} , S_{lat} und A'_{lat} . Dabei entspricht E'_{lat} der frühen diastolischen, A'_{lat} der späten (aktiven) diastolischen Bewegung und S_{lat} der systolischen Gewebegeschwindigkeit in diesem Bereich.

Anschließend wurden das E/A-Verhältnis sowie der E/E'_{lat} Quotient berechnet. Die LVEF wurde im Vierkammerblick mittels Scheibchensummationsmethode nach Simpson bestimmt (170).

Alle Messergebnisse wurden in ein elektronisches Formular (*electronic case report file*, *eCRF*) eingegeben und im Anschluss nach Plausibilitätsprüfung in die Studiendatenbank übertragen. Die generierten Schleifen wurden auf einem zentralen Bildsystem gespeichert (Xcelera, Philips), von wo aus sie für eine Offline-Analyse zur Verfügung standen.

3.6.7 Erfassung der globalen longitudinalen Strain

Um die globale longitudinale Strain des linken Ventrikels zu ermitteln, wurde die longitudinale Strain einzeln für den apikalen Zwei-, Drei- und Vierkammerblick bestimmt und anschließend durch die Software die GLS ermittelt. Die Auswertung der echokardiographischen Daten erfolgte offline mithilfe der Software QLab in der Version 9.0.1, (Philips, Niederlande). Die Auswahl geeigneter Bilder erfolgte anhand definierter Kriterien: Die Endokardkontur musste septal und vor allem lateral gut abgrenzbar, sämtliche Wandabschnitte möglichst gut erkennbar und möglichst komplett erfasst sein. Ferner wurde die Bildqualität der einzelnen apikalen Schnitte mittels der Schulnoten von sehr gut bis ungenügend durch den Auswerter bewertet.

Die Auswertung mit QLab wurde mit dem apikalen Dreikammerblick begonnen, wobei nach Auswahl des besten Bildes zunächst manuell durch Betrachtung der Einzelbilder der Zeitpunkt des Aortenklappenschlusses gesucht und festgelegt wurde. Anschließend wurde der Mitralklappenansatz septal sowie lateral per Klick markiert und ein zusätzlicher Punkt im apikalen Myokard definiert. Das Programm startete daraufhin die automatische Erkennung des Myokards, legte eine ROI fest und führte ein automatisches Tracking des erfassten Myokards über einen Herzzyklus durch. Die ROI sowie die Trackingqualität wurden durch einen Auswerter visuell beurteilt und ggf. angepasst. Sollte auch nach Anpassung keine ausreichende Trackingqualität erreicht worden sein, wurden die betreffenden Segmente ausgeschlossen.

Dieses Vorgehen wurde anschließend für Zwei- und Vierkammerblick wiederholt. Jede Messung wurde einzeln in einem eCRF erfasst. Hierbei wurde erfasst, wie viele und welche Segmente von der Messung ausgeschlossen wurden.

3.6.8 Durchführung der Spiroergometrie

Für die Spiroergometrie wurden neben den allgemeinen Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie weitere Kontraindikationen definiert. Als absolute Kontraindikation galten eine instabile Angina pectoris, eine symptomatische Aortenklappenstenose, dekompensierte Herzinsuffizienz, akute Lungenarterienembolie, Myo- oder Perikarditis sowie eine Aortendissektion. Relative Kontraindikationen waren eine koronare Hauptstammstenose, eine schwere arterielle Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck von mehr als 200 mmHg bzw. 110 mmHg diastolisch, eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie bzw. andere Formen der Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn sowie höhergradige AV-Blockierungen.

Die Untersuchung erfolgte in einem auf 22 bis maximal 24 Grad Celsius temperierten Untersuchungsraum. Eine Kalibrierung der Messzellen erfolgte einmal täglich durch geschultes Studienpersonal. Nach Positionierung des Patienten auf dem Ergometer und Anlage von EKG und Atemmaske wurde das Untersuchungsprotokoll gestartet. Die Belastung erfolgte anhand eines Stufenprotokolls, wobei eine zweiminütige Vorbelastungs-phase im Leerlauf bei Patienten mit eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit und mit 25 Watt Belastung bei Patienten mit adäquater Belastbarkeit vorausging. Im Anschluss wurde das eigentliche Protokoll gestartet: Die Patienten mit eingeschränkter Belastbarkeit begannen mit 25 Watt, alle zwei Minuten erfolgte eine Steigerung um zehn Watt. Im Unterschied dazu erfolgte bei den belastbaren Patienten so lange eine Steigerung um 25 Watt alle zwei Minuten, bis 100 Watt erreicht waren. Anschließend wurde im gleichen zeitlichen Intervall um 50 Watt gesteigert. In beiden Fällen wurden in jeder Belastungsstufe Blutdruckmessungen durchgeführt. Das Vorgehen wurde gewählt, um auch bei Patienten mit stark eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit eine ausreichend lange Belastungsdauer zu erreichen. Die Entscheidung über das zu verwendende Protokoll oblag dem Studienarzt. Nach Erreichen der Ausbelastung erfolgte eine zweiminütige Erholungsphase im Leerlauf.

Die Untersuchung wurde beim Auftreten vorbestimmter Abbruchkriterien vorzeitig beendet. Als absolute Abbruchkriterien definiert wurden ein Blutdruckabfall um mehr als 10 mmHg im Vergleich zum Ruhewert trotz Anstieg der Arbeitsbelastung und gleichzeitigem Vorliegen anderer Ischämiezeichen. Pektanginöse Beschwerden, Dyspnoe, Zeichen einer Minderperfusion wie Zyanose und Blässe, persistierende ventrikuläre Tachykardien, ST-Streckenhebungen über einen Millimeter ohne Q-Zacken sowie das Auftreten neurologischer Symptomatik wie Ataxie, Schwindel oder Präsynkope waren weitere absolute Abbruchkriterien. Eine relative Abbruchindikation lag vor, wenn der Blutdruck um mehr als zehn mmHg im Vergleich zum Ruhewert trotz Anstieg der Belastung abfiel, ohne dass weitere Ischämiezeichen vorlagen. Auch ein Blutdruck von mehr als 250 mmHg systolisch bzw. 115 mmHg diastolisch, horizontale oder deszendierende ST- und QRS-Veränderungen größer zwei Millimeter, ein nicht als ventrikuläre Tachykardie klassifizierter Schenkelblock oder eine periphere Ermüdung konnten zum Abbruch der Untersuchung führen. Im Falle des Vorliegens einer oder mehrerer relativer Abbruchkriterien oblag die definitive Entscheidung zum Abbruch dem Studienarzt.

3.7 Computerassistiertes Telefoninterview

Jährlich wurde ein computerassistiertes Telefoninterview durchgeführt. Hier wurde das mögliche Eintreten von Studienendpunkten geprüft. Primäre Endpunkte der Kontrollgruppe waren Herztod sowie die Entwicklung von symptomatischer oder asymptomatischer Herzinsuffizienz. Bei den Probanden der Kohorte mit asymptomatischer Herzinsuffizienz waren Herztod und der Übergang zur symptomatischen Herzinsuffizienz primäre Endpunkte. Für die Gruppe der bereits symptomatischen Teilnehmer mit Herzinsuffizienz wurden Herztod und Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz festgelegt. Zusätzlich wurden der klinische Zustand sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten abgefragt und es erfolgte die Erhebung von Herzinsuffizienzsymptomen, subjektiv empfundenem emotionalen Stress sowie der aktuellen Dauermedikation.

3.8 Datenmanagement

3.8.1 Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren

Raucher wurden dichotom aufgeteilt in Nichtraucher, zu denen auch ehemalige Raucher gezählt wurden, sowie (aktive) Raucher, denen auch Gelegenheitsraucher zugerechnet wurden. Dafür musste eines der folgenden Kriterien erfüllt werden: Rauchen von einer Zigarette pro Tag, mindestens 7 Zigaretten pro Woche, mindestens einem Päckchen Zigaretten pro Monat, eines Zigarillos pro Tag, mindestens 7 Zigarillos pro Woche oder zwei Pfeifen pro Tag. Übergewicht wurde definiert als BMI von mehr als 30 kg/m². Bei einem HbA1c von $\geq 6,5\%$ lag per definitionem ein Diabetes mellitus vor. Dies galt auch für die Einnahme antidiabetischer Medikamente oder der bestehenden ärztlichen Diagnose. Dyslipidämie wurde festgelegt als ein Verhältnis von Lipoprotein niedriger Dichte (Low-density Lipoprotein, LDL) zu Lipoprotein hoher Dichte (High-density Lipoprotein, HDL) von mehr als 2,5, Triglyceride von >150 mg/dl, einer bestehenden medikamentösen Therapie oder der vorangehenden ärztlichen Diagnose. Arterielle Hypertonie wurde angenommen bei der Einnahme antihypertensiver Medikamente, einem systolischen Blutdruck von ≥ 140 mmHg durchschnittlich oder einem diastolischen Blutdruck von ≥ 90 mmHg. Eine positive Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall lag vor, wenn ein Herzinfarkt oder Schlaganfall bei einem männlichen Familienmitglied ersten Grades im Alter von

weniger als 60 Jahren oder einem weiblichen Familienmitglied ersten Grades im Alter von weniger als 65 Jahren aufgetreten war.

3.8.2 Datenerfassung und -speicherung

Es wurde eine zentrale Datenbank etabliert, die die Anforderungen an Datenschutz und -sicherheit erfüllte. Unterschiedliche Datensätze wie z.B. persönliche Daten der Teilnehmer und Messwerte der Studie wurden elektronisch und physisch separiert. Der Zugang zu den Datensätzen war zentral kontrolliert und erforderte eine individuelle Autorisierung der Mitarbeiter im Hinblick auf die für die spezifische Aufgabe des Einzelnen erforderlichen Daten.

3.8.3 Qualitätssicherung

Um eine hohe Qualität der Daten sicherzustellen, erfolgten Plausibilitätskontrollen im Hinblick auf die Vollständigkeit und Korrektheit der im Studienzentrum und während des CATI erhobenen Daten. Hierfür wurden im Vorfeld Protokolle definiert.

3.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software *R* in der Version 3.3.1 (*R Foundation for Statistical Computing*, Wien, Österreich). Kontinuierliche Variablen wurden anhand von Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und erstem und drittem Quartil beschrieben; diskrete Variablen durch relative und absolute Häufigkeiten. Die Ermittlung des *P*-Werts erfolgte mittels T-Test bei Vorliegen von Mittelwert und Standardabweichung, U-Test bei Median plus erster und dritter Quartil und per χ^2 -Test für dichotome Variablen. Bivariate Korrelationen wurden mittels Spearman-Korrelationskoeffizient bestimmt. Zur Berechnung der multivariaten linearen Regressionsmodelle wurden klinisch und für die Fragestellung der Arbeit relevante Parameter eingeschlossen. Im ersten Modell wurde VO₂max als dependente Variable gewählt und für Alter, Geschlecht, das verwendete CPET-Protokoll sowie für die GLS adjustiert. Im sich anschließenden Modell wurde ferner für traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, positive Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall, Rauchen, Übergewicht) sowie für ausgewählte Komorbiditäten (Vorhofflimmern, pAVK, chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), KHK, Z.n. Myokardinfarkt) adjustiert. Das dritte Modell wurde ferner zusätzlich für die konventionellen echokardiographischen Parameter LVEF und E/E'-Verhältnis adjustiert. In der

vorliegenden explorativen Analyse wurde bei einem P -Wert von <0.05 ein relevanter Zusammenhang angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Teilnehmerkollektiv

Für die vorliegende Analyse waren die Datensätze von $N=788$ der ersten $N=2000$ Teilnehmer der MyoVasc Studie verfügbar. Abbildung 4 stellt den Auswahlprozess der einbezogenen Datensätze dar.

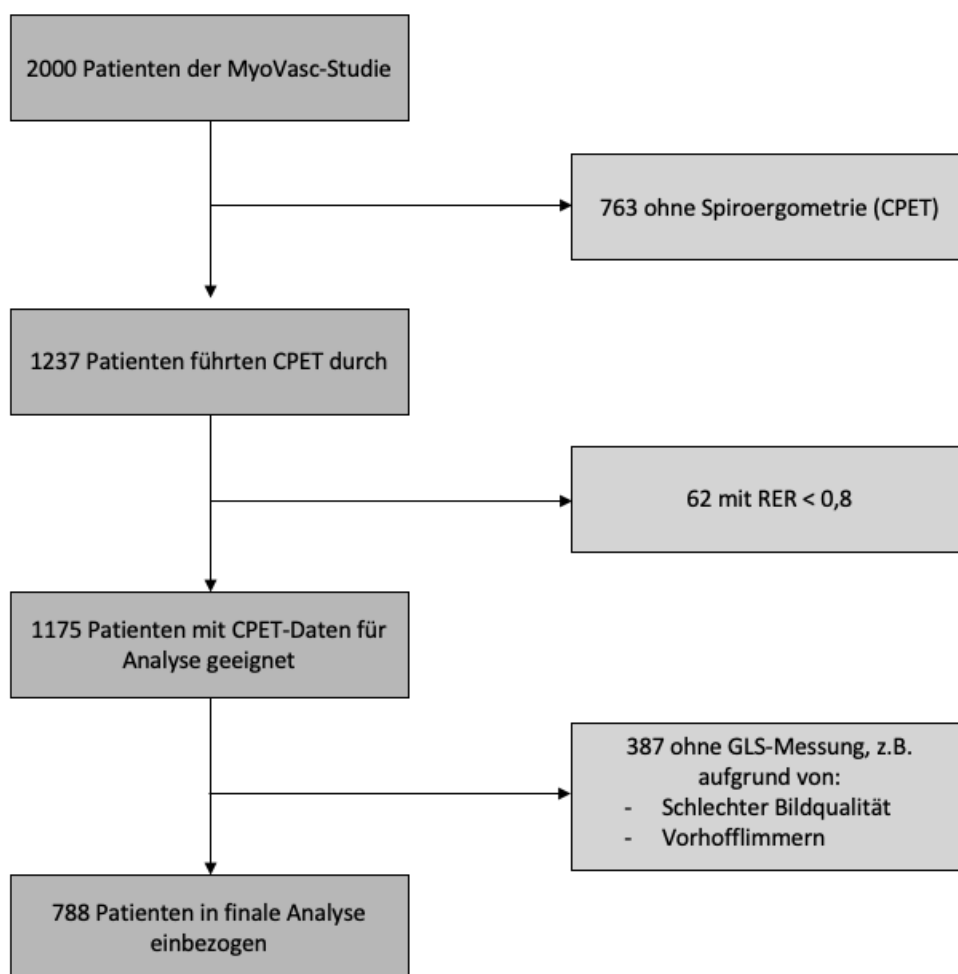


Abbildung 6: Auswahlprozess der Probanden für die finale Auswertung.

Gründe für die Nichtdurchführung bzw. den vorzeitigen Abbruch der Spiroergometrie waren unter anderem eine Ablehnung durch den Teilnehmer, Knie- oder Hüftschmerzen, Gelenkprothesen, Immobilität sowie zu hoher Blutdruck oder Herzfrequenz.

Die Charakteristika der 788 in die abschließende Auswertung eingeschlossenen Probanden im Vergleich zu den 1212 Teilnehmern, die aufgrund Nichtdurchführung oder fehlender Ausbelastung während der Spiroergometrie oder aufgrund fehlender GLS-Messungen ausgeschlossen wurden, sind in Anhang 2 dargestellt. Die eingeschlossenen Probanden waren unter anderem häufiger männlich, seltener übergewichtig, seltener an einem Diabetes mellitus sowie an Vorhofflimmern erkrankt.

Darüber hinaus zeigten sich in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika des Teilnehmerkollektivs (N=788)

Variable	
Geschlecht [w]	25,6% (N=202)
Alter [y]	65,8±9,8
Größe [m]	1,72±0,09
Gewicht [kg]	82,8 (73,1/93,3)
BMI [kg/m ²]	28,3±4,4
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Art. Hypertonie	81,3% (N=641)
Diab. mellitus	24,1% (N=188)
Dyslipidämie	78,7% (N=618)
Pos. FA	23,9% (N=188)
Rauchen	11,8% (N=93)
Übergewicht	31,5% (N=248)
Komorbiditäten	
Vorhofflimmern	22,4% (N=173)
COPD	12,7% (N=98)
Herzinfarkt	35,9% (N=281)
KHK	53,5% (N=419)
pAVK	7,8% (N=61)

BMI, Body Mass Index; Art., Arterielle; Pos. FA, Positive Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall; COPD, Chronische Obstruktive Lungenerkrankung; Diab. mellitus, Diabetes mellitus; KHK, Koronare Herzerkrankung; pAVK, Periphere Arterielle Verschlusskrankheit.

Das mittlere Alter der 788 verfügbaren Teilnehmer lag bei 65,8±9,8 Jahren, wobei 74,4% (N=586) Männer waren. Der mittlere BMI lag bei 28,3±4,4 kg/m².

Die häufigsten kardiovaskulären Risikofaktoren waren mit 81,3% (N=641) bzw. 78,7% (N=618) die arterielle Hypertonie und die Dyslipidämie. 31,5% (N=248) der Probanden waren übergewichtig, 24,1% (N=188) waren an einem Diabetes mellitus erkrankt. Bei 23,9% (N=188) lag eine positive Familienanamnese für Schlaganfall bzw. Herzinfarkt vor. Ein Anteil von 11,8% (N=93) war Raucher.

Bezüglich der kardiovaskulären Komorbiditäten kann festgehalten werden, dass bei 53,5% (N=419) eine KHK bekannt war und bei 35,9% (N=281) ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte zu verzeichnen war. Eine pAVK lag bei 7,8% (N=61) der Patienten vor. 22,4% (N=173) hatten ein paroxysmales Vorhofflimmern. Bei 12,7% (N=98) bestand die Diagnose einer COPD.

4.2 Ergebnisse der Echokardiographie

An dieser Stelle folgt ein Überblick über die Verteilung der klassischen echokardiographischen Parameter LVEF und E/E' im Gesamtkollektiv.

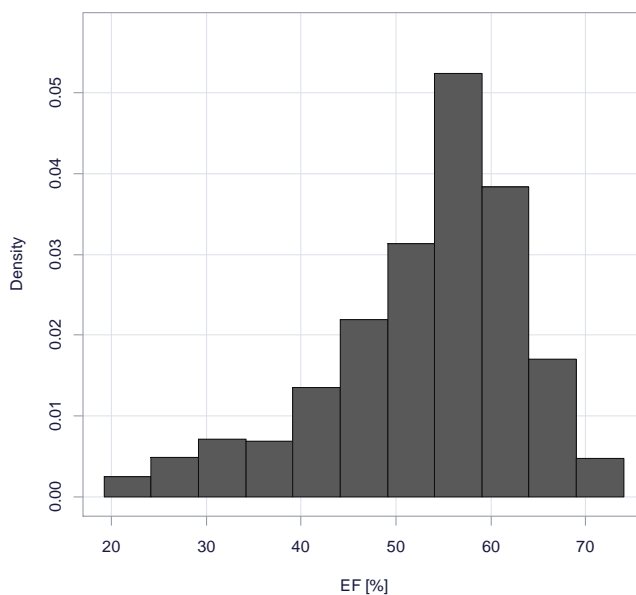


Abbildung 7: Häufigkeiten der Messwerte für LVEF.

Die LVEF als Maß der systolischen Funktion lag im Median bei 55,3% (47,5%/60,3%). Ihre Verteilung ist in Abbildung 7 dargestellt. Somit hatten nur wenige Probanden eine hochgradig eingeschränkte systolische LV-Funktion im Sinne von HFrEF.

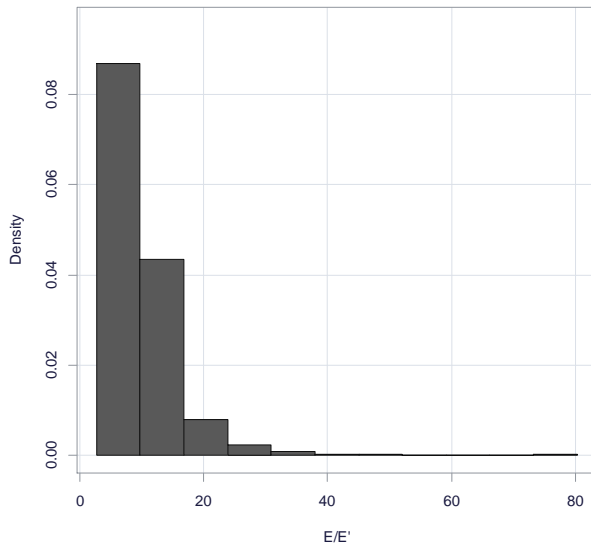


Abbildung 8: Häufigkeiten der Messwerte für das E/E'-Verhältnis.

Das mediane E/E'-Verhältnis als Marker der diastolischen Funktion betrug 8,59 (6,52/11,43). Nur ein geringer Anteil der Teilnehmer hatte damit eine gesicherte diastolische Funktionsstörung. Zu beobachten ist allerdings auch, dass ein großer Teil der Werte im Bereich zwischen 8 und 15 lag und somit eine diastolische Funktionsstörung weder sicher ausgeschlossen noch bestätigt werden konnte.

Ausgehend von den klassischen echokardiographischen Parametern LVEF und E/E' kann also festgehalten werden, dass die Mehrheit des Patientenkollektivs eine weitgehend normale bzw. nur leicht eingeschränkte systolische und diastolische Funktion hatte.

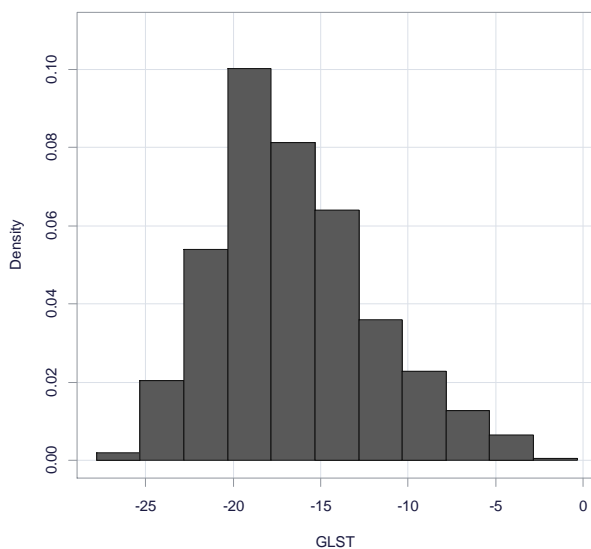


Abbildung 9: Häufigkeiten der Messwerte für GLS.

Die GLS betrug durchschnittlich $-16,5 \pm 4,5$. Ihre Verteilung ist in Abbildung 9 dargestellt. Die Inter- bzw. Intra-Observer-Variabilität für die Messung der GLS betrug 0,89 (95%CI 0.80–0.95) bzw. 0,94 (95%CI 0.87–0.97).

4.3 Ergebnisse der Spiroergometrie

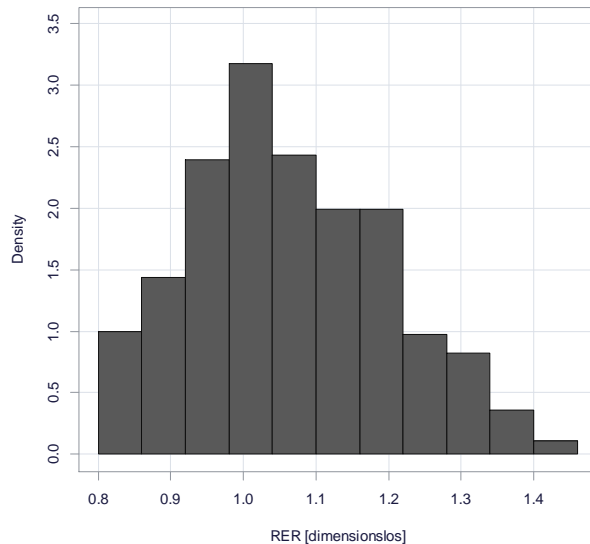


Abbildung 10: Häufigkeiten der Messwerte der respiratorischen Austauschrate.

Wie bereits erwähnt, wurden nur die Spiroergometriedaten der Patienten, die eine respiratorische Austauschrate von mindestens 0,8 erreichten, für die Auswertung verwendet. Abbildung 10 zeigt eine breite Verteilung der RER, wobei die Mehrheit Werte von >1 erzielte. Die Ausbelastung in der Spiroergometrie war insgesamt gut.

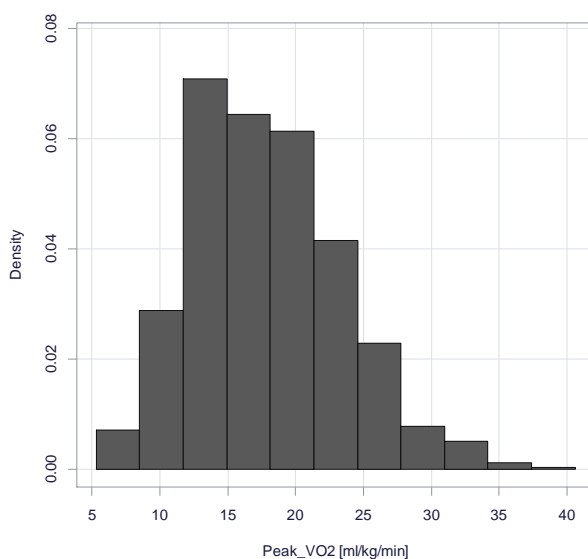


Abbildung 11: Häufigkeiten der Messwerte für VO₂max.

Abbildung 11 stellt die Verteilung der gewichtsadaptierten maximalen Sauerstoffaufnahme VO₂max dar. Der Mittelwert von 17,9±5,5 ml/kg/min ist als eher niedrig zu bezeichnen und spricht für einen geringen Trainingszustand des Kollektivs.

4.4 Korrelationen ausgewählter Parameter

Tabelle 2: Univariate Korrelationen ausgewählter Messgrößen.

	GLS	LVEF	E/E'-Verhältnis	VO ₂ max
GLS	1	-0,61	0,20	-0,16
LVEF	-0,61	1	-0,092	0,11
E/E'-Verhältnis	0,20	-0,092	1	-0,16
VO ₂ max	-0,16	0,11	-0,16	1

GLS, globale longitudinale Strain; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VO₂max, maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung.

Erwartungsgemäß zeigte sich die stärkste Korrelation zwischen GLS und LVEF als Marker der systolischen Funktion. LVEF und E/E'-Verhältnis korrelierten nur schwach, wobei mit r=0,20 eine bessere Korrelation zwischen GLS und E/E'-Verhältnis bestand. Der Zusammenhang zwischen GLS und VO₂max sowie E/E'-Verhältnis und VO₂max war mit r=-0,16 jeweils größer als zwischen LVEF und VO₂max mit r=0,11.

4.5 Analysegruppe nach GLS-Quartilen

In Tabelle 3 sind anthropometrische Daten, kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie Komorbiditäten nach Quartilen der GLS dargestellt.

Tabelle 3: Klinische Charakteristika nach GLS-Quartilen

	≤-19,5% (n=212)	-19,5% bis - 16,9% (n=204)	-16,9% bis - 13,3% (n=197)	≥-13,3 (n=175)	P _{Trend}
Geschlecht [w]	36,8% (78)	27,0% (55)	22,3% (44)	14,3% (25)	<0,0001
Alter [y]	66,2±9,8	66,0±9,4	66,1±9,8	64,5±10,2	0,15
Größe [m]	1,71±0,09	1,72±0,09	1,73±0,09	1,73±0,08	0,0035
Gewicht [kg]	82,5±15,0	83,4±14,7	84,6±15,7	86,5±17,5	0,039
BMI [kg/m ²]	27,6 (24,9/31,0)	27,8 (25,8/30,6)	27,7 (25,3/31,4)	28,6 (24,9/31,6)	0,47

	≤-19,5% (n=212)	-19,5% bis - 16,9% (n=204)	-16,9% bis - 13,3% (n=197)	≥-13,3 (n=175)	<i>P</i> _{Trend}
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Art. Hypertonie	81,6% (173)	85,3% (174)	83,2% (164)	74,3% (130)	0,076
Diab. mellitus	18,7% (39)	23,8% (48)	25,8% (50)	29,3% (51)	0,01
Dyslipidämie	74,1% (157)	77,8% (158)	83,1% (162)	80,6% (141)	0,051
Pos. FA	22,6% (48)	21,1% (43)	23,5% (46)	29,1% (51)	0,13
Rauchen	8,5% (18)	10,3% (21)	12,8% (25)	16,6% (29)	0,012
Übergewicht	31,1% (66)	28,4% (58)	32,5% (64)	34,3% (60)	0,38
Komorbiditäten					
Vorhofflimmern	19,3% (40)	20,2% (41)	21,5% (41)	30,0% (51)	0,018
COPD	17,2% (36)	10,0% (20)	12,1% (23)	11,2% (19)	0,13
Herzinfarkt	27,8% (59)	32,7% (66)	41,5% (81)	43,4% (75)	0,00030
KHK	44,3% (94)	53,0% (107)	60,5% (118)	57,5% (100)	0,0025
pAVK	5,2% (11)	8,9% (18)	7,8% (15)	9,9% (17)	0,13

BMI, Body Mass Index; Art., Arterielle; Pos. FA, Positive Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall; COPD, Chronische Obstruktive Lungenerkrankung; Diab. mellitus, Diabetes mellitus; KHK, Koronare Herzerkrankung; pAVK, Periphere Arterielle Verschlusskrankheit. P-Werte <0,05 sind fettgedruckt.

Größe und Gewicht nahmen jeweils mit steigenden GLS-Quartilen zu. Der Anteil des weiblichen Geschlechts nahm vom untersten zum obersten GLS-Quartil von 36,8% (N=78) auf 14,3% (N=25) ab ($P_{Trend}<0,0001$). Keine relevante Korrelation mit der GLS zeigten dagegen das Alter sowie der BMI. Auffällig ist allerdings ein Anstieg des mittleren BMI vom dritten zum vierten GLS-Quartil, während in den unteren Quartilen kein klinisch relevanter Unterschied bestand.

Betrachtet man die kardiovaskulären Risikofaktoren, so nahm die Häufigkeit eines Diabetes mellitus mit zunehmenden GLS-Quartilen zu ($P_{Trend}=0,01$). Eine ähnliche Beobachtung konnte für Raucher gemacht werden ($P_{Trend}=0,012$): Im vierten GLS-Quartil war der Anteil der Raucher fast doppelt so hoch wie in der ersten. Für die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie, Dyslipidämie, positiver Familienanamnese für Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie Übergewicht kein relevanter Zusammenhang mit den GLS-Quartilen. Auffällig ist hier, dass der Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie im vierten GLS-Quartil mit 74,3% (N=130) am niedrigsten war. Dagegen lag eine entsprechende positive Familienanamnese im vierten GLS-Quartil mit 29,1%

(N=51) am häufigsten vor. Dyslipidämie nahm von erstem zu drittem GLS-Quartil zu, wobei der Anteil dann im vierten wieder etwas kleiner war.

Die KHK war die im vorliegenden Patientenkollektiv meistvertretere Komorbidität. Ihre Häufigkeit korrelierte mit Zunahme der GLS ($P_{Trend}=0,0025$). Aus dem beschriebenen Trend heraus fällt die Veränderung von drittem zu viertem GLS-Quartil. In letzterem ist der Anteil an Patienten mit KHK geringer als in der dritten. Mehr Patienten in höheren GLS-Quartilen hatten bereits einen Herzinfarkt erlitten ($P_{Trend}=0,0030$). Dieser Trend traf auch für das Vorliegen eines Vorhofflimmerns zu ($P_{Trend}=0,018$)

Von den untersuchten Komorbiditäten zeigten COPD und pAVK keine relevante Korrelation mit den GLS-Quartilen. Auffällig ist hinsichtlich der COPD, dass sie mit 17,2% (N=36) am häufigsten im ersten Quartil vorlag. Eine pAVK hatten mit 9,9% (N=17) anteilmäßig am häufigsten die Patienten des vierten Quartils.

Tabelle 4: Verteilung ausgewählter spiroergometrischer und echokardiographischer Parameter nach GLS-Quartilen.

	<25% (≤19,5%)	25-50% (-19,5 / -16,9)	50-75% (-16,9 / -13,3)	>75% (≥-13,3)	P_{Trend}
LVEF [%]	59,3±6,2	57,3±6,3	52,3±7,9	41,3±10,9	<0,0001
E/E'	8,18 (6,12/10,43)	8,07 (6,10/10,67)	8,60 (6,57/10,92)	10,54 (7,71/15,36)	<0,0001
RER	1,059±0,137	1,062±0,130	1,074±0,144	1,039±0,137	0,32
Belastungs- dauer [s]	540 (409/676)	540 (419/693)	528 (404/690)	510 (390/685)	0,41
Leistung [W]	118,1±40,2	120,6±41,8	116,4±42,5	102,8±35,9	0,00076
MET	5,24±1,54	5,24±1,54	5,00±1,59	4,46±1,31	<0,0001
VO2max [ml/kg/min]	18,6±5,5	18,7±5,7	17,9±5,6	15,9±4,5	<0,0001

LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; E/E', E/E'-Verhältnis; RER, Respiratorische Austauschrate; MET, Metabolisches Äquivalent; VO2max, Maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung. P-Werte <0,05 sind fettgedruckt.

Als nächstes wurden die konventionellen echokardiographischen Parameter hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit der GLS untersucht. Dabei zeigte sich ein

signifikanter Trend für LVEF sowie E/E'-Verhältnis in Bezug zu den GLS-Quartilen: Die LVEF nahm von im Mittel $59,3 \pm 6,2\%$ im ersten Quartil auf bis zu $41,3 \pm 10,9\%$ in der vierten ab. Dabei ist anzumerken, dass die LVEF in den ersten drei GLS-Quartilen größer als 50% war ($P_{Trend} < 0,0001$). Das mediane E/E'-Verhältnis war innerhalb der ersten drei GLS-Quartile vergleichbar. Auffällig ist dagegen eine Zunahme von 8,6 ($6,57/10,92$) auf 10,54 ($7,71/15,36$) vom dritten zum vierten GLS-Quartil ($P_{Trend} < 0,0001$). LVEF und E/E'-Verhältnis zeigten die größte Veränderung vom dritten zum vierten GLS-Quartil.

Im nächsten Schritt wurde der Zusammenhang ausgewählter CPET-Parameter mit der GLS betrachtet. Tabelle 3 stellt die Verteilung der CPET-Parameter nach GLS-Quartilen dar. Die maximale Sauerstoffaufnahme, das metabolische Äquivalent sowie die maximal erreichte Belastung in Watt korrelierten mit der Zunahme der GLS. Sowohl VO_{2max} ($P_{Trend} < 0,0001$) als auch die erreichte Leistung in Watt ($P_{Trend} = 0,00076$) waren bei den Patienten der vierten Quartile am niedrigsten. Es zeigte sich hier, dass eine eingeschränkte GLS mit einer niedrigeren kardiopulmonalen Belastbarkeit einherging.

Für die RER und die Belastungsdauer bestand kein relevanter Zusammenhang mit den GLS-Quartilen. Analog zu den vorangegangenen Beobachtungen war die Belastungsdauer bei den Patienten der vierten GLS-Quartils mit 510 ($390/685$) Sekunden im Median am geringsten, was sich auch in einer niedrigen mittleren RER von $1,039 \pm 0,137$ niederschlug.

4.6 Multivariate Regressionsmodelle für VO_{2max}

Zur weiteren Evaluation des Zusammenhangs der GLS mit der maximalen Sauerstoffaufnahme wurden die in Tabelle 5 dargestellten multivariaten linearen Regressionsmodelle berechnet. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, wurde die Standardabweichung (SD) der jeweiligen Parameter als Referenz gewählt.

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und das durchgeführte CPET-Protokoll, war die GLS ein unabhängiger Prädiktor für die maximale Sauerstoffaufnahme ($\beta_{per\ SD} = -1,2$, 95% Konfidenzintervall (CI) $(-1,5 / -0,84)$, $P < 0,0001$). Nach weiterer Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten, bestand weiterhin ein Zusammenhang zwischen der GLS und der maximalen Sauerstoffaufnahme, wobei die Effektstärke geringfügig abnahm ($\beta_{per\ SD} = -1,1$, 95% CI $(-1,1 / -1,5)$, $P < 0,0001$). Trotz zusätzlicher Adjustierung für systolische (LVEF) sowie diastolische (E/E'-Verhältnis) Funktion persistierte der Zusammenhang von GLS mit der maximalen

Sauerstoffaufnahme ($\beta_{\text{per SD}} = -0,14$, 95% CI (-0,24 / -0,034), $P=0,0092$) wobei die Effektstärke zum vorherigen Model deutlich abnahm. Anders als für das E/E'-Verhältnis ($\beta_{\text{per SD}} = -0,038$, 95% CI (-0,39 / 0,32), $P=0,83$), konnte für die LVEF ($\beta_{\text{per SD}} = 0,80$, 95% CI (0,33 / 1,3)), $P=0,00080$) ebenfalls ein Zusammenhang mit der maximalen Sauerstoffaufnahme beobachtet werden. Interessanterweise war die Effektstärke der LVEF auf die maximale Sauerstoffaufnahme größer als die der GLS.

Während das erste Modell 22,76% der Varianz der maximalen Sauerstoffaufnahme erklärte, führte insbesondere die Adjustierung für das kardiovaskuläre Risikoprofil zu einer Zunahme des R^2 auf 32,29%. Eine weitere Adjustierung für die LVEF und das E/E'-Verhältnis hatte keinen relevanten Einfluss auf das R^2 (33,08%).

Tabelle 5: Determinanten der maximalen Sauerstoffaufnahme.

	Modell 1		Modell 2		Modell 3	
	$\beta_{\text{per SD}}$ (95% KI)	P-Wert	$\beta_{\text{per SD}}$ (95% CI)	P-Wert	$\beta_{\text{per SD}}$ (95% CI)	P-Wert
Geschlecht [w]	-3,7 (-4,5/-2,9)	<0,0001	-4,2 (-5,0/-3,3)	<0,0001	-4,3 (-5,1/-3,4)	<0,0001
Alter [10y]	-1,0 (-1,3/-0,65)	<0,0001	-1,1 (-1,5/-0,76)	<0,0001	-1,2 (-1,5/-0,81)	<0,0001
CPET-Protokoll (MV 25)	-3,5 (-4,4/-2,5)	<0,0001	-2,5 (-3,5/-1,6)	<0,0001	-2,3 (-3,2/-1,3)	<0,0001
Echokardiographische Parameter						
GLS per SD	-1,2 (-1,5/-0,84)	<0,0001	-1,1 (-1,5/-0,77)	<0,0001	-0,59 (-1,0/-0,14)	0,011
E/E' per SD					-0,038 (-0,39/0,32)	0,83
LVEF per SD					0,80 (0,33/1,3)	0,0008
Kardiovaskuläre Risikofaktoren						
Arterielle Hypertonie			-0,57 (-1,4/0,30)	0,20	-0,71 (-1,6/0,16)	0,11
Diabetes mellitus			-1,7 (-2,5/-0,84)	<0,0001	-1,7 (-2,5/-0,88)	<0,0001
Dyslipidämie			0,44 (-0,46/1,3)	0,34	0,50 (-0,39/1,4)	0,27
Positive Familienanamnese			-0,045 (-0,84/0,75)	0,91	-0,13 (-0,92/0,66)	0,75
Rauchen			-1,3 (-2,3/-0,22)	0,018	-1,2 (-2,3/-0,16)	0,024
Übergewicht			-2,4 (-3,2/-1,7)	<0,0001	-2,5 (-3,2/-1,7)	<0,0001
Komorbiditäten						
Vorhofflimmern			-1,5 (-2,3/-0,66)	0,00043	-1,3 (-2,1/-0,50)	0,0017
COPD			-1,2 (-2,2/-0,19)	0,020	-1,2 (-2,2/-0,24)	0,015
Herzinfarkt			0,22 (-0,71/1,1)	0,65	0,34 (-0,58/1,3)	0,47
Koronare Herzerkrankung			-0,54 (-1,5/0,43)	0,27	-0,58 (-1,6/0,39)	0,24
pAVK			-1,6 (-2,8/-0,30)	0,015	-1,6 (-2,8/-0,31)	0,015

Multivariate lineare Regressionsmodelle für VO₂max als abhängige Variable mit Adjustierung (Modelle 1-3) für die jeweils dargestellten Parameter. CPET, Spiroergometrie; GLS, globale longitudinale Strain; SD, Standardabweichung; E/E', E/E'-Verhältnis, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; COPD, chronische obstruktive Lungenerkrankung; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit. P-Werte <0,05 sind fettgedruckt.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte ein unabhängiger Zusammenhang der GLS mit der maximalen Sauerstoffaufnahme nach Adjustierung für das klinische Profil und andere echokardiographische Funktionsparameter beobachtet werden. Außerdem wurden weitere Einflussfaktoren in Form von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren auf VO₂max identifiziert. Unterschiedlich stark ausgeprägte Korrelationen zwischen echokardiographischen Parametern untereinander sowie mit VO₂max wurden ermittelt. Im Folgenden sollen diese Erkenntnisse bewertet und in den bisherigen Wissensstand der Forschung eingeordnet werden.

Es zeigte sich, dass einerseits ein großer Teil der Probanden eine normale bzw. im unteren Normbereich liegende LVEF von mehr als 50% hatte, andererseits die GLS in vielen Fällen eingeschränkt war. Das E/E'-Verhältnis als Marker der diastolischen Funktion lag im vorliegenden Kollektiv überwiegend im Norm- bzw. Graubereich. Dennoch wurde auch zwischen E/E'-Verhältnis und GLS-Quartilen eine relevante Korrelation gezeigt. Dies kann als erster Hinweis auf eine möglicherweise zusätzliche Aussagekraft der GLS gegenüber konventionellen echokardiographischen Parametern im Hinblick auf die kardiopulmonale Funktion gewertet werden.

Erwartungsgemäß bestand ein starker Zusammenhang zwischen der LVEF und der GLS, was bereits in diversen Arbeiten gezeigt werden konnte (18, 31). Der Zusammenhang zwischen der GLS und dem E/E'-Verhältnis war dagegen deutlich schwächer, aber dennoch vorhanden, obwohl die GLS zumeist als systolischer Funktionsparameter betrachtet wird (104). Offenbar repräsentiert die GLS daher nicht nur Aspekte der Systole, sondern ebenfalls der Diastole, was zwar bereits an Patienten mit arterieller Hypertonie beobachtet werden konnte, allerdings noch nicht in einem Herzinsuffizienzkollektiv. Hieraus könnte sich, zumindest zu einem gewissen Teil, die prognostische Überlegenheit der GLS gegenüber der LVEF bei Patienten mit Herzinsuffizienz ergeben (31, 128).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten unabhängiger Zusammenhang der GLS und der LVEF mit der maximalen Sauerstoffaufnahme. Dieser Zusammenhang schlug sich erst in den oberen Quartilen der GLS nieder. Dies könnte sich über Kompensationsmechanismen, wie z.B. eine Erhöhung der Herzfrequenz oder auch durch eine Steigerung der

Kontraktilität mit konsekutiver Erhöhung des Herzzeitvolumens, bei Patienten mit besserer GLS erklären (171, 172).

Allerdings lag die VO₂max in der aktuellen Arbeit bei Patienten mit der besten GLS deutlich unterhalb der erreichbaren 30-50 ml/kg/min. Vergleicht man die erreichten Werte mit denen einer Studie von Hasselberg et al. aus dem Jahr 2015, so zeigt sich, dass die Patienten des vierten GLS-Quartils der vorliegenden Arbeit eine ähnliche mittlere maximale Sauerstoffaufnahme erreichten wie die gesamte Studienpopulation der Vergleichsstudie (15,9±4,5 vs. 15,4±6,4 ml/kg/min). Unter der Prämisse, dass es sich um Patienten mit zahlreichen Vorerkrankungen und umfangreichem kardiovaskulärem Risikoprofil handelte, relativiert sich die in der vorliegenden Arbeit erreichte mittlere maximale Sauerstoffaufnahme (173). Eine weitere Studie mit einer ähnlichen Fragestellung wie die der vorliegenden Arbeit ist die von Donal et al. aus dem Jahr 2011. Auch hier war VO₂max mit durchschnittlich 17,2±6,5 ml/kg/min niedriger als in der vorliegenden Arbeit. Ein Ausschluss von Patienten mit geringer RER fand bei Hasselberg et al. statt, wobei der Cut-Off bei 1,1 und somit höher als in der vorliegenden Arbeit gesetzt wurde. Bei Donal et al. wurden keine Patienten anhand der RER ausgeschlossen.

Anhand der multivariaten linearen Regressionsmodelle lässt sich ableiten, dass die GLS unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren, Komorbiditäten und traditionellen Parametern der systolischen und diastolischen Funktion mit der maximalen Sauerstoffaufnahme assoziiert ist. Das E/E'-Verhältnis hingegen war kein unabhängiger Schätzer für VO₂max. Diese Erkenntnis widerspricht früheren Studien wie denen von Tabet aus 2000 und Terzi aus 2005, die einen Zusammenhang zwischen der diastolischen Funktion und der maximalen Sauerstoffaufnahme gezeigt hatten (174, 175). In beiden Studien wurden allerdings nur Patienten mit einer reduzierten LVEF eingeschlossen. Es ist denkbar, dass die Aussagekraft der diastolischen Funktion zur Vorhersage von VO₂max auf Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion beschränkt ist. In den genannten Studien wurde nicht das E/E'-, sondern das E/A-Verhältnis untersucht. Hier muss bedacht werden, dass das E/A-Verhältnis nicht normal verteilt ist. D.h. ein „normales“ E/A-Verhältnis kann sowohl einem gesunden Füllungsprofil als auch einem pseudonormalen Füllungsprofil entsprechen. Daher ist die Interpretation des E/A-Verhältnisses als diastolischer Marker nur bedingt möglich. In der aktuellen Arbeit wurde es aufgrund des fehlenden

linearen Zusammenhangs nicht in die multivariaten Regressionsmodelle aufgenommen und der Fokus stattdessen auf das E/E'-Verhältnis gelegt.

Die vorliegende Arbeit konnte im Gegensatz zu den genannten früheren Studien keine relevante Korrelation von diastolischer Funktion – hier abgebildet durch das E/E'-Verhältnis – und VO₂max zeigen. Neben der o.g. Problematik sollte bedacht werden, dass die o.g. Studien mit N=100 (Tabet) bzw. N=44 (Terzi) Probanden eine deutlich kleinere Fallzahl aufwiesen als die vorliegende Arbeit. Auch erstellten sie keine umfangreichen multivariaten Analysen mit Adjustierung für z.B. kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten oder echokardiographische Parameter. Es sollte kritisch hinterfragt werden, ob die bisherige Annahme einer guten Korrelation von diastolischer Funktion und kardiopulmonaler Belastbarkeit aufrechterhalten werden kann.

Da das E/E'-Verhältnis in der vorliegenden Arbeit außerdem mit der GLS korrelierte, erscheint es wahrscheinlich, dass die Aussagekraft der diastolischen Funktion als Schätzer für VO₂max von der GLS zumindest teilweise mit abgedeckt wird. Das wäre möglicherweise dadurch erklärbar, dass E' durch passive Rückstellkräfte beeinflusst wird. Werden Myokardfasern während der Systole aktiv verkürzt, bilden sich Rückstellkräfte, die zur erneuten Verlängerung auf die Ursprungslänge bei Nachlassen der verkürzenden Kraft während der Diastole beitragen. Das Maß dieser Verkürzung, die auch die nachfolgende Relaxation beeinflusst, ist die Strain (13).

In der vorliegenden Arbeit war die LVEF als konventioneller Marker der systolischen linksventrikulären Funktion ein unabhängiger Prädiktor für VO₂max nach Adjustierung für das klinische Profil und echokardiographische Funktionsparameter. Frühere Studien sahen keine wesentliche Korrelation zwischen LVEF und VO₂max. Eine der ersten Studien, die den Zusammenhang von kardiopulmonaler Belastbarkeit und LVEF untersuchte, stammt von Franciosa et al. aus dem Jahre 1981. Die Studie schloss nur Patienten mit klinisch eingeschränkter Belastbarkeit ein und die Messung der LVEF erfolgte mittels Radionuklidventrikulographie. Es fand sich keine klinisch relevante Korrelation zwischen LVEF und der Dauer der Belastungsphase. Es ist zu bedenken, dass Franciosa et al. nur 21 Patienten untersuchten und der Zusammenhang mit VO₂max nicht untersucht wurde (176). Viele Autoren beziehen sich dennoch auf diese Studie, wenn sie von einer fehlenden Korrelation der LVEF mit der kardiopulmonalen Belastbarkeit sprechen. Ähnlich wie in dieser Studie ermittelten Smart et al. 2004 bei 95 Patienten mit reduzierter LVEF nur eine schwache Korrelation

von LVEF und VO₂max ($r=0,14$) (177). Insgesamt kann festgehalten werden, dass die im Rahmen der vorliegenden Studie gezeigte schwache Korrelation zwischen LVEF und VO₂max im Einklang mit den Erkenntnissen früherer Studien steht. Die beiden genannten Untersuchungen berechneten am ehesten aufgrund der niedrigen Fallzahlen keine multivariaten Regressionsmodelle.

Hasselberg et al schlossen jeweils 100 Patienten mit HFpEF und HFrEF in eine weitere Studie ein (173), in der sie eine starke Korrelation zwischen LVEF und VO₂max ($r_{\text{Pearson}}=0,62$) zeigen konnten. Dies galt jedoch nicht für die Subgruppe HFpEF, was wiederum im Einklang mit der Erkenntnis steht, dass erst eine reduzierte LVEF mit einer eingeschränkten kardialen Leistung assoziiert sein könnte. Die Korrelation zwischen GLS und VO₂max war vergleichbar ($r_{\text{Pearson}}=-0,63$). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der univariaten Analyse für GLS und VO₂max ein Korrelationskoeffizient nach Spearman von $r=-0,16$ und zwischen LVEF und VO₂max ein $r=0,11$. Die vorliegende Arbeit konnte die von Hasselberg et al. beschriebene starke Korrelation zwischen GLS und LVEF jeweils mit VO₂max nicht reproduzieren. Dabei ist zu bedenken, dass unterschiedliche Methoden zur Berechnung der Korrelation verwendet wurden.

In einer sich anschließenden multivariaten Regression in der genannten Studie von Hasselberg et al. unter Nutzung von VO₂max als dependente Variable wurde für Alter, NT-proBNP, LVEF, E/E'-Verhältnis, GLS sowie weitere echokardiographische Parameter adjustiert. In dem Modell konnte ausschließlich die GLS als kardialer Funktionsparameter, der unabhängig mit der VO₂max assoziiert war, identifiziert werden. Die Autoren nannten selbst die geringe Teilnehmerzahl und die hierdurch eingeschränkte multivariate Regressionsanalyse als Limitation ihrer Arbeit. In Fortführung der Erkenntnis von Hasselberg et al. an 100 Probanden konnte die vorliegende Arbeit an einem mehr als siebenfach größeren Kollektiv GLS als unabhängigen Schätzer für die VO₂max bestätigen. Bisher existierte neben der Studie von Hasselberg et al. und der vorliegenden Arbeit nur eine weitere Untersuchung von Donal et al. aus dem Jahre 2011, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen GLS und VO₂max untersuchte. In der univariaten Korrelation zeigte sich dort ein Korrelationskoeffizient nach Spearman für GLS bzw. E/E'-Verhältnis mit VO₂max von jeweils $r=-0,34$ und somit eine stärkere Korrelation mit der maximalen Sauerstoffaufnahme als mit der LVEF und der VO₂max ($r=0,21$). Multivariate Regressionsmodelle wurden allerdings nicht erstellt. Auch in der vorliegenden Arbeit

sind die Korrelationskoeffizienten von GLS und E/E'-Verhältnis in Bezug auf VO₂max vergleichbar ($r=-0,16$). Wie bereits beschrieben, zeigte sich E/E' im multivariaten Regressionsmodell nicht als unabhängiger Schätzer für VO₂max.

Des Weiteren ist festzustellen, dass GLS und LVEF zwar beide die systolische Funktion des linken Ventrikels repräsentieren und stark miteinander korrelieren, aber dennoch unabhängig voneinander mit der maximalen Sauerstoffaufnahme assoziiert sind. Die Aussagekraft der Parameter hinsichtlich der VO₂max war in der vorliegenden Arbeit als additiv zu betrachten. Erstmals wurde an einem großen Patientenkollektiv in einem umfassenden multivariaten Regressionsmodell die Eignung der GLS als unabhängiger Prädiktor für die VO₂max als Marker der kardiopulmonalen Belastbarkeit nachgewiesen.

Die Abhängigkeit von VO₂max vom Alter ist hinreichend belegt (178-180). In der vorliegenden Arbeit nahm die maximale Sauerstoffaufnahme um 1,2 ml/kg/min pro zehn Jahre Alterszunahme ab. Da VO₂max im Mittel $17,9 \pm 5,5$ ml/kg/min betrug, lag die Rate der Abnahme unter den in der Literatur oft genannten 10% pro Dekade bei nichtathletischen Personen. Dabei ist zu bedenken, dass pro Individuum nur einmal VO₂max gemessen wurde und die Veränderung über die Zeit nicht beurteilbar ist. Möglicherweise wäre VO₂max in einem solchen Setting stärker abgefallen. Der zugrundeliegende Mechanismus für die sinkende VO₂max im Alter ist die Abnahme des Schlagvolumens, der maximalen Herzfrequenz, des Blutflusses in die Skelettmuskulatur und der Skelettmuskelfunktion (181-184). Insofern ist es nachvollziehbar, dass in allen untersuchten Modellen das Alter ein unabhängiger Schätzer für VO₂max war. Die vorliegende Arbeit zeigte eine geringe Korrelation zwischen Alter und GLS sowie LVEF. Auch hinsichtlich der GLS-Quartile hatte sich für das Alter kein relevanter Trend gezeigt. Demgegenüber hatte sich in der bereits erwähnten HUNT-Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und GLS gezeigt (95). Dabei ist zu bedenken, dass in der HUNT-Studie Teilnehmer einer breiten Altersspanne stratifiziert nach Altersdekaden und Geschlecht eingeschlossen wurden. Das Kollektiv der vorliegenden Arbeit setzte sich dagegen überwiegend aus Personen älter als 60 Jahre zusammen.

Stärker ausgeprägt war hingegen die Korrelation für Alter und E/E'-Verhältnis als Marker der diastolischen Funktion. Die höhere Prävalenz einer diastolischen Dysfunktion bei Älteren wurde bereits in früheren Studien wie der von Kuznetsova et al. aus dem Jahr 2009 beschrieben. Die Studie schloss 539 zufällig ausgewählte

Individuen ein und legte das E/A-Verhältnis als Marker der diastolischen Funktion zugrunde (185).

Auch das weibliche Geschlecht war in allen beschriebenen Regressionsmodellen ein unabhängiger Schätzer für VO₂max. Dieser Zusammenhang deckt sich mit den Angaben in der Literatur, die in jeder Altersgruppe von einer um 10-20% höheren maximalen Sauerstoffaufnahme bei Männern ausgehen. Ursächlich hierfür sind die meist höhere Hämoglobinkonzentration im Blut, die größere Skelettmuskelmasse sowie das höhere Schlagvolumen des Herzens (186).

Es zeigt sich also, dass bereits die grundlegenden Eigenschaften eines Individuums, also sein Alter und Geschlecht, einen Einfluss auf die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung haben. Darüber hinaus gibt es weitere, beeinflussbare Faktoren mit relevantem Einfluss auf die kardiopulmonale Belastbarkeit: Rauchen, Diabetes mellitus und Übergewicht.

Wie bereits beschrieben, besitzen die Patienten des Studienkollektivs gemäß ihrer Grunderkrankung ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil. Rauchen wurde als ein unabhängiger Prädiktor für VO₂max identifiziert. Auffällig ist, dass die Effektstärke sogar größer als die der COPD war. Es wäre denkbar, dass bei einigen Rauchern eine bisher nicht diagnostizierte COPD vorlag. Der Einfluss von Rauchen bzw. COPD auf die kardiopulmonale Belastbarkeit wurde bislang wenig untersucht. Eine Studie von Caram et al. aus dem Jahr 2016 untersuchte je 32 Raucher, Patienten mit milder COPD sowie Nie-Raucher hinsichtlich ihrer Belastbarkeit, die mittels 6-Minuten-Gehtests bestimmt wurde. COPD und Rauchen gingen hier mit einer geringeren zurückgelegten Distanz im Gehtest einher. Die vorliegende Arbeit konnte erstmals an einem größeren Kollektiv nachweisen, dass Rauchen und das Vorhandensein einer COPD die kardiopulmonale Belastbarkeit, abgebildet durch VO₂max, negativ beeinflussen.

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass mit zunehmenden GLS-Quartilen der Anteil der Raucher stieg. Dieser Trend galt nicht für das Vorhandensein einer COPD. In einer Studie an 44 Nichtrauchern sowie 40 Rauchern hatten Yaman et al. bereits 2019 gezeigt, dass die GLS bei Rauchern größer und somit die Deformation geringer war (187). Mögliche Mechanismen hierfür sind eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems, oxidativer Stress sowie die Begünstigung einer endothelialen Dysfunktion (188). Da Rauchen ein wesentlicher Risikofaktor für KHK ist (189), wäre es auch denkbar, dass einige Raucher eine bislang unentdeckte bzw. unbehandelte

KHK hatten und dadurch bedingt eine kompromittierte systolische LV-Funktion zeigten.

Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit waren 24,1% (N=188) der Teilnehmer an einem Diabetes mellitus erkrankt. Dies entspricht fast dem 2,5-fachen der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung Deutschlands (190). Auch Diabetes mellitus war ein unabhängiger Schätzer für VO₂max nach Adjustierung für das klinische Profil und kardiale Funktionsparameter. Das Vorliegen von Diabetes mellitus ging mit einer um 1,7 ml/kg/min niedrigeren maximalen Sauerstoffaufnahme einher. Diese Erkenntnis deckt sich mit anderen Studien wie der von Gürdal et al. aus dem Jahr 2015, die an normotensiven Diabetespatienten ohne KHK den Einfluss von Diabetes mellitus auf die kardiopulmonale Belastbarkeit untersuchte (191). In dieser Studie lag VO₂max bei Diabetespatienten im Schnitt bei 26,3±4,8 ml/kg/min und bei Gesunden bei 33,1±6,2 ml/kg/min. Im Vergleich zu der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen durchschnittlichen VO₂max von 17,9±5,5 ml/kg/min lag die maximale Sauerstoffaufnahme bei Gürdal et al. also deutlich höher. Dieser große Unterschied ist teilweise durch die unterschiedliche Altersstruktur der jeweiligen Kohorten erklärbar, aber insbesondere durch die unterschiedlichen Grunderkrankungen. Während die Kontrollpersonen bei Gürdal et al. im Schnitt 48±4 und die an Diabetes mellitus erkrankten Patienten 50±5 Jahre alt waren, lag der Altersdurchschnitt in der Analysegruppe für diese Arbeit bei 65,8±9,8 Jahren. Gürdal et al. schlossen nur normotensive Patienten, die nicht an KHK erkrankt waren, ein. Auch der Anteil der Raucher war bei Gürdal et al. geringer. Zusammenfassend handelte es sich bei der zitierten Studie um ein gesünderes Kollektiv. Die LVEF der Probanden bei Gürdal et al. lag sowohl bei Diabetespatienten, als auch bei Gesunden im Durchschnitt im Normbereich, was einen Hinweis auf eine gute systolische linksventrikuläre Funktion gibt. Im Vergleich dazu betrug die LVEF bei der vorliegenden Kohorte im Schnitt 55,3% (47,5%/60,3%).

Damit bestätigten sowohl diese Arbeit als auch Gürdal et al. den Verdacht früherer Studien von Poirier et al. sowie Fang et al., dass Diabetes mellitus unabhängig von möglichen Begleiterkrankungen wie KHK oder arterieller Hypertonie zu einer reduzierten kardiopulmonalen Belastbarkeit beiträgt (192, 193). Da in diesen beiden Studien nicht VO₂max, sondern andere Parameter wie Herzfrequenz-Erholung und MET zugrunde gelegt wurden, ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt. In beiden Studien waren die eingeschlossenen Patienten im Schnitt deutlich jünger als bei der vorliegenden Arbeit.

Als Ursache für diese Einschränkung der kardiopulmonalen Belastbarkeit bei Diabetespatienten werden in der Literatur unterschiedliche Pathomechanismen diskutiert. Dazu gehören metabolische Störungen, die in einer unzureichenden Versorgung und Verarbeitung von Energiesubstraten resultieren sowie Umbauprozesse im Myokard, die zu einer Fibrose und dadurch eingeschränkter Kontraktilität führen (194). Des Weiteren könnte die diabetische Mikroangiopathie einen Beitrag zur reduzierten Leistungsfähigkeit des diabetischen Herzens liefern (194). Zusätzlich wird der kardialen autonomen Neuropathie, die die Anpassung des Herzens auf gesteigerte Belastung limitiert, Bedeutung bei der Entwicklung der sogenannten diabetischen Kardiomyopathie zugesprochen (194). Dass das Vorliegen einer diabetischen Neuropathie wesentlich zur reduzierten Belastbarkeit beiträgt, wurde bereits von Bottini et al. beschrieben (195). Sie unterzogen Diabetespatienten mit und ohne autonome Neuropathie einer Spiroergometrie. Erstere Gruppe wurde wiederum unterteilt nach dem Vorliegen einer parasymphatischen oder assoziierten parasymphatischen und sympathischen Schädigung des autonomen Nervensystems. In der genannten Studie erreichten die Probanden ohne autonome Neuropathie höhere Werte für VO₂max als diejenigen, bei denen eine solche Schädigung vorlag. Es ist anzumerken, dass hier nur eine kleine Gruppe von 20 Diabetespatienten und 10 gesunden Individuen untersucht wurde, deren mittleres Alter unter dem Kollektiv der vorliegenden Arbeit lag. Im Rahmen der Datenerhebung dieser Arbeit wurde nicht explizit das Vorliegen einer autonomen Neuropathie untersucht. Somit kann am vorliegenden Patientenkollektiv keine Subanalyse durchgeführt werden.

Des Weiteren könnte die Qualität der Blutzuckereinstellung bei Diabetespatienten einen Einfluss auf die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung haben. Eine inverse Korrelation zwischen HbA_{1c} und VO₂max wurde erstmals von Vanninen et al. im Jahre 1992 beschrieben. Die in dieser Studie untersuchten Patienten waren im Schnitt circa 12 Jahre jünger als die der Stichprobe der vorliegenden Arbeit. Außerdem erreichten sie in der Spiroergometrie höhere VO₂max-Werte. Eine separate Betrachtung der HbA_{1c}-Werte von Diabetespatienten und euglykämien Patienten ohne Anhalt für einen Diabetes mellitus oder einen Prädiabetes war nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Unterstützt wurde die Beobachtung von Vanninen et al. durch eine Studie von Demir et al. aus dem Jahre 2001. Demir et al. legten als Marker der kardiopulmonalen Belastbarkeit nicht VO₂max, sondern das metabolische Äquivalent zugrunde. In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen Blutzuckereinstellung

und der kardiopulmonalen Belastbarkeit gezeigt. Auch Fang et al. kommen zu dem gleichen Schluss, wobei anzumerken ist, dass sie nur in normale und abnormale kardiopulmonale Belastbarkeit anhand eines errechneten Cut-Off-Werts des metabolischen Äquivalents unterschieden (193, 196, 197). In der vorliegenden Arbeit bestand ebenfalls ein unabhängiger Zusammenhang von Diabetes mellitus mit dem MET, auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten sowie kardiale Funktionsparameter.

Das Vorliegen von Übergewicht oder Fettleibigkeit an sich deutet auf eine geringe körperliche Aktivität und einen schlechten allgemeinen Trainingszustand hin. Es gibt eine Reihe von Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem BMI und VO₂max fanden, wobei nur eine Arbeit einen Cut-Off bei einem BMI von 25 für Übergewicht und 30 für Fettleibigkeit setzte. In ihrer Studie von 2018 stellten Green et al. eine signifikant schlechtere maximale Sauerstoffaufnahme bei Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen und ebenfalls bei Fettleibigen im Vergleich zu Übergewichtigen fest. Es ist zu berücksichtigen, dass nur Nichtraucher untersucht wurden, bei denen keine kardiovaskulären oder sonstigen chronischen Erkrankungen bekannt waren. Auch war das Studienkollektiv mit nur 48 Teilnehmern verhältnismäßig klein (198). Die vorliegende Arbeit bestätigte nun an einem größeren und deutlich anders zusammengesetzten Kollektiv die Erkenntnis, dass Übergewicht auch unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen mit der VO₂max assoziiert ist.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein Zusammenhang zwischen GLS-Quartilen und der Häufigkeit eines Diabetes mellitus. Der beschriebene Zusammenhang galt in der vorliegenden Arbeit nicht für Übergewicht. In einer Studie von Tadic et al. von 2015 war unter Einbeziehung von 50 gesunden Individuen und 50 Diabetespatienten gezeigt worden, dass GLS und E/E'-Verhältnis bei Letzteren kompromittiert waren. Bezüglich der LVEF konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Gesunden und Diabetespatienten festgestellt werden (199). Dies spricht dafür, dass frühe Veränderungen der kardialen Funktion von GLS und E/E'-Verhältnis wahrscheinlich besser abgebildet werden können als durch die LVEF. In einer Untersuchung an 459 jungen Teilnehmern mit einem mittleren Alter von 22 Jahren konnten Haley et al. zeigen, dass die Kontraktilität, abgebildet durch die GLS bei Diabetespatienten niedriger als bei Übergewichtigen ohne Diabetes mellitus war und bei diesen niedriger als bei normalgewichtigen Individuen war. LVEF und E/E'-Verhältnis untersuchten die Autoren nicht (200). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen damit im Einklang

mit früheren Erkenntnissen bezüglich des Einflusses von Diabetes mellitus auf die Kontraktilität an einem Herzinsuffizienzkollektiv.

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung mit einer Prävalenz von 0,4% in der Allgemeinbevölkerung und mehr als 6% bei über 80-Jährigen (201). Im Rahmen der Datenerhebung der vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen Sinusrhythmus während der Echokardiographie zeigten. Gleichwohl bestand in der multivariaten Regressionsanalyse ein relevanter Einfluss von Vorhofflimmern auf VO₂max. Der negative Einfluss von Vorhofflimmern auf die kardiovaskuläre Belastbarkeit wurde bereits in den Achtziger- und Neunzigerjahren sowohl an Patienten mit leichtgradiger, als auch an solchen mit höhergradiger Herzinsuffizienz nachgewiesen (202-209). Als wesentlicher Mechanismus gilt der Wegfall einer koordinierten atrialen systolischen Funktion. Dies wiegt bei älteren Menschen umso schwerer, da häufiger eine diastolische Dysfunktion vorliegt und somit die passive Füllung des Ventrikels gestört ist. Als weitere Faktoren gelten der irreguläre Ablauf des Herzzyklus bei Vorhofflimmern, Veränderungen des Sympathikotonus sowie neurohormonale Faktoren (210). In einer Studie an männlichen Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz war die VO₂max im Vorhofflimmern um circa 20% vermindert (211). Es konnte gezeigt werden, dass die volle Wiederherstellung der atrialen Funktion nach erfolgreicher Kardioversion mehrere Stunden bis Wochen in Abhängigkeit von der Zeitspanne der vorangehenden Vorhofflimmerepisode dauert (210). Es ist also denkbar, dass einige der im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten zwischen Vorhofflimmern und Sinusrhythmus hin und her wechseln und somit nie eine vollständige Restitution der atrialen Funktion stattfindet. Zusätzlich ist es möglich, dass ein Teil der Patienten während der Echokardiographie im Sinusrhythmus und zum Zeitpunkt der Spiroergometrie im Vorhofflimmern waren. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit nahm der Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern in den höheren GLS-Quartilen zu. Das Vorhandensein von Vorhofflimmern korrelierte dementsprechend mit einer reduzierten Kontraktilität. Damit sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Einklang zu einer Studie von 2015 an 675 überwiegend weiblichen Patienten. Russo et al. kamen zu dem Schluss, dass paroxysmales Vorhofflimmern mit einer reduzierten systolischen myokardialen Deformation, gemessen anhand der GLS, einherging (212).

Probanden, bei denen eine pAVK bekannt war, zeigten sich ebenfalls kardiopulmonal schlechter belastbar. Es ist wahrscheinlich, dass ein Anteil dieser

Patienten sich aufgrund von Claudicatio während der Untersuchung kardiopulmonal nicht voll ausbelasten konnte. Diese These wird von einer Studie von Leeper et al. zur kardiopulmonalen Belastbarkeit, die ausschließlich an pAVK-Patienten durchgeführt wurde, gestützt. Hier waren Claudicatio bzw. andere Beinschmerzen in mehr als 70% der Fälle der Grund für die Beendigung des Belastungstests (213). In einer großen Metaanalyse von 2014, die die Wirksamkeit von Ausdauertraining bei pAVK untersuchte, lag die gemittelte maximale Sauerstoffaufnahme über alle 41 verglichenen Studien bei $15,30 \pm 2,38$ ml/kg/min (214). Dies entspricht ungefähr dem Wert von $15,9 \pm 4,5$ ml/kg/min, den die Patienten des vierten Strain-Quartils der vorliegenden Arbeit erreichten. Bemerkenswert ist, dass das Vorliegen einer pAVK auch nach Korrektur für ihre wichtigsten Risikofaktoren Diabetes mellitus und Rauchen sowie weitere Komorbiditäten ein unabhängiger Schätzer für VO₂max war. Hinsichtlich der GLS-Quartile hatte sich in der vorliegenden Untersuchung kein relevanter Trend für die pAVK gezeigt. Auf der Basis von Daten der MyoVasc-Studie konnte anhand einer multivariaten Regressionsanalyse mit Korrektur für Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, weitere Komorbiditäten sowie glomeruläre Filtrationsrate kein signifikanter Einfluss der pAVK auf die GLS gefunden werden (215).

Trotz der aktuell sehr positiven Datenlage ist die GLS noch kein Standardverfahren im klinischen Alltag. Für ihre Erhebung existieren unterschiedliche Verfahren: einerseits besteht die Möglichkeit der Messung per Gewebedoppler, andererseits können Strain und Strain Rate auch per Speckle Tracking gemessen werden. Eine Orientierung zur standardisierten Messung der GLS ist in den *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults* von 2015 zu finden (170). Auch dort weisen die Autoren darauf hin, dass unterschiedliche Techniken der Strainmessung existieren.

Bezüglich der Methode des Speckle Trackings gibt es diverse Softwares verschiedener Hersteller mit unterschiedlichen Algorithmen zur Auswertung. Hieraus resultiert eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der erhobenen Daten, die zusätzlich durch unterschiedliche Terminologien zur Beschreibung der myokardialen Funktion sowie verschiedene Dateiformate zur Speicherung der Daten (herstellerspezifische Formate vs. das standardisierte DICOM-Format) erschwert wird. Zudem existieren teilweise unterschiedliche Referenzwerte in Abhängigkeit davon, welche Softwareversion zur Auswertung verwendet wird (216).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass drei Hauptquellen für Variationen zwischen erhobenen Werten existieren: die Akquise der Daten, die anschließende softwareseitige Verarbeitung sowie der hämodynamische Status des Patienten. Bei der Datenerhebung gilt die Bildrate als wichtiger Faktor (217), wobei ein Wert von 60 pro Sekunde als optimal für die Berechnung der Strain auf Basis des Speckle Tracking gilt (218). Zu bedenken ist, dass auch LVEF und E/E'-Verhältnis vom jeweiligen Untersucher sowie dem hämodynamischen Status des Patienten abhängig sind (219-222).

Da Speckle Tracking keine grundsätzlich neue Methode der Bildgebung ist, sondern vielmehr auf Nachverarbeitung der Bilddaten basiert, ist letztere für einen beträchtlichen Teil der Variabilität zwischen den einzelnen Herstellern verantwortlich (218). Damit die GLS Eingang in den klinischen Alltag findet, bedarf es einer klaren Standardisierung bezüglich Datenerhebung, -verarbeitung und -speicherung. Dieser Notwendigkeit nahmen sich im Jahr 2010 die *European Society of Echocardiography* (heute: *European Association of Cardiovascular Imaging*, EACVI) und die *American Society of Echocardiography (ASE)* an und luden Vertreter aller interessierten Hersteller ein, an den gemeinsamen Bemühungen um eine geringere Variabilität der Strainmessungen zwischen den unterschiedlichen Anbietern mitzuarbeiten. Im Jahr 2015 wurde ein erstes Dokument veröffentlicht, welches Definitionen, Namen, Abkürzungen, Formeln und Algorithmen zur Berechnung der mittels Speckle Tracking erhobenen Größen lieferte (216). Erste wichtige Eckpfeiler auf dem Weg zu einer standardisierten Deformationsbildgebung wurden somit gelegt.

5.1 Stärken und Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit weist einige Stärken auf. Sie untersuchte mit einer Stichprobengröße von N=788 eines der größten Herzinsuffizienzkollektive mit Daten sowohl aus der Deformationsanalyse als auch aus der Spiroergometrie. Alle Untersuchungen erfolgten standardisiert und durch qualifiziertes Fachpersonal. Von besonderer Bedeutung ist die tief-phänotypisierte Kohorte, die das gesamte Spektrum der asymptomatischen und symptomatischen Herzinsuffizienz abdeckt. Außerdem war die Reproduzierbarkeit der GLS-Messungen hoch.

Dennoch sollten einige Limitationen bedacht werden. In Abhängigkeit des durch den Studienarzt eingeschätzten Patientenzustands, wurden 2 verschiedene Spiroergometrieprotokolle eingesetzt. Diesem Umstand wurde durch Adjustierung in den multivariaten Regressionsmodellen für das gewählte Protokoll Rechnung

getragen. Die Spiroergometrie ist abhängig von einer guten Mitarbeit der Probanden. Anders als in der reinen Ergometrie, kann man die Patientenmitarbeit anhand des RER-Verhältnisses objektivieren und Patienten, die nicht ausbelastet werden konnten, identifizieren. Auf Basis dessen wurden Teilnehmer mit unzureichender Belastung von der Analyse ausgeschlossen.

Die Ergebnisse beziehen sich auf ein Herzinsuffizienzkollektiv und sind daher nicht auf andere Populationen übertragbar.

Von den 2000 eingeschlossenen Patienten lagen vollständige Spiroergometrie- und GLS-Daten nur bei 788 Probanden vor. Die Messung der GLS erfolgte dabei nur innerhalb eines Loops. Eine Messung mehrerer Loops mit anschließender Mittelung könnte die Genauigkeit der GLS-Bestimmung verbessern. Außerdem wurde die GLS berechnet, ohne fehlende Segmente mit unzureichendem Tracking zu berücksichtigen. Somit flossen auch Messungen mit mehreren fehlenden Segmenten in die Analyse ein, was in einer Sensitivitätsanalyse allerdings keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hatte.

Parameter der rechtsventrikulären Funktion (RV-Funktion) wurden nicht untersucht. Der Zusammenhang zwischen Parametern der RV-Funktion und VO₂max ist bislang wenig untersucht. Bartolini et al. fanden 2020 an 72 Patienten mit kardialer Amyloidose Hinweise auf eine mögliche Eignung der RV-Funktion als Schätzer für die kardiopulmonale Belastbarkeit (223). Ein Einfluss von RV-Parametern auf den Zusammenhang von GLS mit VO₂max oder das MET ist dementsprechend möglich.

Die pulmonale Funktion wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Zwar wurde in der multivariaten Regressionsanalyse für das Vorliegen einer COPD korrigiert, die tatsächliche pulmonale Funktion wurde jedoch nicht in der Analyse berücksichtigt. Im Gegensatz zur GLS erfolgte keine Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Spiroergometrie.

5.2 Ausblick und Fazit

In der vorliegenden Arbeit wurden in Ruhe erhobene echokardiographische Parameter mit unter Belastung gewonnenen spiroergometrischen Messgrößen verglichen. Es wäre interessant zu untersuchen, ob die stressechokardiographisch bestimmte GLS eine ergänzende oder möglicherweise bessere Aussagekraft zur Abschätzung der kardiopulmonalen Belastbarkeit besitzt. Einen Hinweis darauf lieferten Podolec et al. in einer Studie an 50 Patienten, in der E/E'-Verhältnis und LVEF unter Belastung besser geeignet zur Identifizierung von Patienten mit niedriger VO₂max waren als ihre

Pendants in Ruhe (224). Außerdem wäre es interessant zu untersuchen, ob die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf andere Kollektive, z.B. auch jüngere Probanden, übertragbar sind. Auch könnten zukünftige Studien gezielt mehr Frauen einschließen, die in der vorliegenden Untersuchung unterrepräsentiert waren.

Die GLS war in der vorliegenden Arbeit ein geeigneter Schätzer der maximalen Sauerstoffaufnahme, unabhängig von bisher im klinischen Alltag gebräuchlichen Parametern wie LVEF und E/E'-Verhältnis sowie kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten. Sie repräsentierte nicht allein die kardiale Funktion, sondern lieferte auch Hinweise auf die kardiopulmonale Belastbarkeit. Dieser Zusammenhang konnte erstmals an einem großen, klinisch umfangreich charakterisierten Herzinsuffizienzkollektiv nachgewiesen werden.

Es wäre daher wünschenswert, dass sie – auch durch ein größeres Maß an Standardisierung – in Zukunft vermehrt Anwendung in der Praxis findet.

6 Zusammenfassung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt und sind daher von großem gesellschaftlichem und wissenschaftlichem Interesse. Eine geeignete Methode zur differentialdiagnostischen Einordnung und Prognoseabschätzung ist die Spiroergometrie, die in der klinischen Praxis unter anderem aufgrund ihrer Komplexität vergleichsweise selten zum Einsatz kommt. Standarduntersuchung in der Kardiologie ist die Echokardiographie. Frühere Studien hatten eine geringe Korrelation der LVEF als Marker der systolischen Funktion mit der mittels Spiroergometrie gemessenen maximalen Sauerstoffaufnahme postuliert. Für das E/E'-Verhältnis als Schätzer der diastolischen Funktion wurde hingegen ein stärkerer Zusammenhang vermutet. Eine neuartige Methode in der Echokardiographie ist die Bestimmung der GLS. Ihr wurde in bisherigen Untersuchungen unter anderem eine gute Eignung als Prognoseparameter bei Patienten mit kardialer Funktionsstörung attestiert. Der Zusammenhang zwischen GLS und kardiopulmonaler Belastbarkeit war bislang nur wenig erforscht.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Assoziation der GLS mit spiroergometrischen Leistungsparametern bei Probanden mit symptomatischer und asymptomatischer Herzinsuffizienz anhand des gesamten Spektrums der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie gesunden Individuen untersucht. Der besondere Fokus lag hierbei auf dem Zusammenhang der GLS mit der maximalen Sauerstoffaufnahme. Die Untersuchung erfolgte anhand von 2000 Probanden der MyoVasc-Studie, einer präferenzierten, monozentrischen, prospektiven Kohortenstudie zur Herzinsuffizienz. Für die finale Analyse standen 788 vollständige Datensätze zur Verfügung. Alle Teilnehmer durchliefen eine umfangreiche, hochstandardisierte Basisuntersuchung inklusive Echokardiographie, Spiroergometrie, umfassender Anamnese sowie Labordiagnostik und Asservierung weiteren Biomaterials.

Es konnte beobachtet werden, dass die GLS bei den Probanden häufiger kompromittiert war als die LVEF. Die GLS korrelierte in der univariaten Analyse sowohl mit der maximalen Sauerstoffaufnahme als auch mit dem metabolischen Äquivalent. In einer multivariaten Regressionsanalyse war sie unabhängig von Alter, Geschlecht, kardiovaskulären Risikofaktoren sowie ausgewählten Komorbiditäten mit der maximalen Sauerstoffaufnahme und dem metabolischen Äquivalent assoziiert. Eine weitere Adjustierung für die systolische und diastolische Funktion anhand von LVEF respektive E/E'-Verhältnis führte zwar zu einer Abnahme der Effektstärke der GLS, ein

signifikanter Zusammenhang blieb aber weiter bestehen. Trotz einer hohen Korrelation von GLS und LVEF, waren GLS sowie die LVEF als weiterer kardialer Funktionsparameter mit der maximalen Sauerstoffaufnahme und dem MET assoziiert. Für das E/E'-Verhältnis konnte entgegen bisheriger Annahmen in der multivariaten Regressionsanalyse kein signifikanter Zusammenhang mit der maximalen Sauerstoffaufnahme beobachtet werden. Des Weiteren erwiesen sich bereits bekannte Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, verschiedene Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren auch in dieser Untersuchung als unabhängige Schätzer der maximalen Sauerstoffaufnahme.

In der vorliegenden Arbeit repräsentierte die GLS nicht nur die kardiale Funktion bzw. Deformation, sondern auch die körperliche Belastbarkeit. Damit konnte dieser Zusammenhang erstmals an einem großen, tief-phänotypisierten Herzinsuffizienzkollektiv nachgewiesen werden. In Anbetracht der vielversprechenden Daten und der Diversität in der Literatur sollte dieses Ergebnis in weiteren Studien bzw. anderen Kollektiven verifiziert werden. Eine standardisierte Messung der GLS zwischen verschiedenen Herstellern könnte dabei einen wichtigen Beitrag für die Etablierung in der klinischen Praxis liefern.

7 Literaturverzeichnis

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200.
2. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *European heart journal*. 2012;33(23):2917-27.
3. Flachskampf FA, Angermann C. *Praxis der Echokardiografie: das Referenzwerk zur echokardiografischen Diagnostik ; 68 Tabellen ; [inklusive DVD]*: Thieme; 2011.
4. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2000;1(3):154-70.
5. Voigt JU, Flachskampf FA. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2004;93(4):249-58.
6. Opdahl A, Helle-Valle T, Skulstad H, Smiseth OA. Strain, strain rate, torsion, and twist: echocardiographic evaluation. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(3):568.
7. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2008;24(5):479-91.
8. Alam M, Hoglund C, Thorstrand C. Longitudinal systolic shortening of the left ventricle: an echocardiographic study in subjects with and without preserved global function. *Clin Physiol*. 1992;12(4):443-52.
9. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-33.
10. Dong SJ, Hees PS, Siu CO, Weiss JL, Shapiro EP. MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281(5):H2002-9.

11. Sonnenblick EH. The structural basis and importance of restoring forces and elastic recoil for the filling of the heart. *European heart journal*. 1980;Suppl A:107-10.
12. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, Edvardsen T, Smiseth OA. Myocardial relaxation, restoring forces, and early-diastolic load are independent determinants of left ventricular untwisting rate. *Circulation*. 2012;126(12):1441-51.
13. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, Lyseggen E, Vartdal T, Pettersen E, et al. Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation*. 2009;119(19):2578-86.
14. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *European heart journal*. 2015.
15. Modesto K, Sengupta PP. Myocardial mechanics in cardiomyopathies. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;57(1):111-24.
16. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zaca V, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2011;30(1):71-83.
17. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1998;11(11):1013-9.
18. Brown J, Jenkins C, Marwick TH. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 2009;157(1):102 e1-5.
19. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(5):381-96.
20. Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology*. 2004;101(4):170-84.
21. Isaaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(3):897-9.
22. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 2000;102(10):1158-64.

23. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(1):50-6.
24. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(10):1021-9.
25. Jasaityte R, Heyde B, D'Hooge J. Current state of three-dimensional myocardial strain estimation using echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(1):15-28.
26. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):789-93.
27. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112(20):3149-56.
28. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-dimensional strain--a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1247-53.
29. Toyoda T, Baba H, Akasaka T, Akiyama M, Neishi Y, Tomita J, et al. Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(12):1234-8.
30. Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2006;97(11):1661-6.
31. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2009;2(5):356-64.
32. Tschope C, Kasner M. Can speckle-tracking imaging improve the reliability of echocardiographic parameters for outcome evaluation in clinical trials? *European heart journal*. 2014;35(10):605-7.

33. Armstrong AC, Ricketts EP, Cox C, Adler P, Arynchyn A, Liu K, et al. Quality Control and Reproducibility in M-Mode, Two-Dimensional, and Speckle Tracking Echocardiography Acquisition and Analysis: The CARDIA Study, Year 25 Examination Experience. *Echocardiography*. 2015;32(8):1233-40.
34. Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovascular ultrasound*. 2007;5:27.
35. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM*. 1997;90(5):335-9.
36. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009;13(32):1-207, iii.
37. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *European journal of heart failure*. 2011;13(5):518-27.
38. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev*. 2006;11(2):95-107.
39. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124(25):2865-73.
40. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-239.
41. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.
42. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2007;93(2):155-8.

43. Association TCCotNYH. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9. ed. ed. Dolgin M, editor. Boston u.a.: Little, Brown; 1994.
44. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(2):194-202.
45. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2010;362(3):228-38.
46. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;306(15):1669-78.
47. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(18):1695-702.
48. Thomson HL, Basmadjian AJ, Rainbird AJ, Razavi M, Avierinos JF, Pellikka PA, et al. Contrast echocardiography improves the accuracy and reproducibility of left ventricular remodeling measurements: a prospective, randomly assigned, blinded study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):867-75.
49. Folsø R, Braunwald E. Determination of fraction of left ventricular volume ejected per beat and of ventricular end-diastolic and residual volumes. Experimental and clinical observations with a precordial dilution technic. *Circulation*. 1962;25:674-85.
50. Buck T BO, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt JU, Weidemann F, Nixdorff U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2009;4:3-51.
51. Sharma S, Merghani A, Mont L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *European heart journal*. 2015;36(23):1445-53.
52. Cikes M, Sutherland GR, Anderson LJ, Bijnens BH. The role of echocardiographic deformation imaging in hypertrophic myopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):384-96.
53. Lewis EF, Moya LA, Rouleau JL, Sacks FM, Arnold JM, Warnica JW, et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(8):1446-53.

54. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112(24):3738-44.
55. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation*. 2005;111(25):3411-9.
56. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(11):2022-7.
57. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(4):736-42.
58. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *European heart journal*. 2006;27(1):65-75.
59. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine*. 2005;352(3):225-37.
60. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *The New England journal of medicine*. 1996;335(26):1933-40.
61. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1161-6.
62. Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest--the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *European heart journal*. 2003;24(13):1204-9.
63. Dargès N, Hindricks G. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *European heart journal*. 2013;34(26):1964-71.
64. Narayanan K, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Chugh H, Marijon E, et al. Frequency and determinants of implantable cardioverter defibrillator deployment among primary prevention candidates with subsequent sudden cardiac arrest in the community. *Circulation*. 2013;128(16):1733-8.

65. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113(5):671-8.
66. Schou M, Torp-Pedersen C, Gustafsson F, Abdulla J, Kober L. Wall motion index, estimated glomerular filtration rate and mortality risk in patients with heart failure or myocardial infarction: a pooled analysis of 18,010 patients. *European journal of heart failure*. 2008;10(7):682-8.
67. Myerburg RJ. Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2008;359(21):2245-53.
68. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *European heart journal*. 2020;41(12):1249-57.
69. DeVore AD, McNulty S, Alenezi F, Ersboll M, Vader JM, Oh JK, et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *European journal of heart failure*. 2017;19(7):893-900.
70. Bruch C, Gradaus R, Gunia S, Breithardt G, Wichter T. Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(10):1031-6.
71. Nikitin NP, Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Color tissue Doppler-derived long-axis left ventricular function in heart failure with preserved global systolic function. *Am J Cardiol*. 2002;90(10):1174-7.
72. Petrie MC, Caruana L, Berry C, McMurray JJ. "Diastolic heart failure" or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? *Heart*. 2002;87(1):29-31.
73. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, Fraser AG. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *European journal of heart failure*. 2005;7(5):820-8.
74. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart*. 2002;87(2):121-5.
75. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*. 2002;105(10):1195-201.
76. Fyrenius A, Wigstrom L, Bolger AF, Ebbens T, Ohman KP, Karlsson M, et al. Pitfalls in Doppler evaluation of diastolic function: insights from 3-dimensional

magnetic resonance imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 1999;12(10):817-26.

77. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. *Physics and physiology. Circulation.* 1991;84(3):977-90.

78. Flachskampf FA, Weyman AE, Guerrero JL, Thomas JD. Calculation of atrioventricular compliance from the mitral flow profile: analytic and in vitro study. *Journal of the American College of Cardiology.* 1992;19(5):998-1004.

79. Mantero A, Gentile F, Azzollini M, Barbier P, Beretta L, Casazza F, et al. Effect of sample volume location on Doppler-derived transmitral inflow velocity values in 288 normal subjects 20 to 80 years old: an echocardiographic, two-dimensional color Doppler cooperative study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 1998;11(3):280-8.

80. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2016;29(4):277-314.

81. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European heart journal.* 2007;28(20):2539-50.

82. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *Journal of the American College of Cardiology.* 1993;21(7):1687-96.

83. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *European heart journal.* 1998;19(7):990-1003.

84. Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowski P, Miani D, Fresco C, et al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2004;17(3):253-61.

85. Vasan RS, Benjamin EJ. Diastolic heart failure--no time to relax. *The New England journal of medicine.* 2001;344(1):56-9.

86. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of

tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*. 2004;109(20):2432-9.

87. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102(15):1788-94.

88. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):360-7.

89. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(18):1947-57.

90. Bertini M, Ng AC, Antoni ML, Nucifora G, Ewe SH, Auger D, et al. Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2012;5(3):383-91.

91. Abraham TP, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Belohlavek M, Seward JB. Strain rate imaging for assessment of regional myocardial function: results from a clinical model of septal ablation. *Circulation*. 2002;105(12):1403-6.

92. Skulstad H, Urheim S, Edvardsen T, Andersen K, Lyseggen E, Vartdal T, et al. Grading of myocardial dysfunction by tissue Doppler echocardiography: a comparison between velocity, displacement, and strain imaging in acute ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8):1672-82.

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

94. Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, D'Hooge J, Weidemann F, Rademakers F, et al. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27(8):1087-97.

95. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(2):176-83.

96. Rawles JM. Quantification of the benefit of earlier thrombolytic therapy: five-year results of the Grampian Region Early Anistreplase Trial (GREAT). *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(5):1181-6.

97. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(12):1125.
98. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, Keller MW, Esquivel L, Kaul S. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction. A prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1991;84(3 Suppl):I85-92.
99. Grenne B, Eek C, Sjoli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, et al. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart*. 2010;96(19):1550-6.
100. Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(3):726-30.
101. Kukulski T, Jamal F, Herbots L, D'Hooge J, Bijnens B, Hatle L, et al. Identification of acutely ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements. A clinical study in patients undergoing coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(5):810-9.
102. Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A, Bax JJ. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2009;104(3):312-7.
103. Sjoli B, Orn S, Grenne B, Vartdal T, Smiseth OA, Edvardsen T, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and left ventricular global strain as determinants of infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(11):1232-8.
104. Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle-Valle T, Aakhus S, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)*. 2007;113(6):287-96.
105. Gjesdal O, Helle-Valle T, Hopp E, Lunde K, Vartdal T, Aakhus S, et al. Noninvasive separation of large, medium, and small myocardial infarcts in survivors of reperfused ST-elevation myocardial infarction: a comprehensive tissue Doppler and speckle-tracking echocardiography study. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2008;1(3):189-96, 2 p following 96.

106. Hedstrom E, Astrom-Olsson K, Ohlin H, Frogner F, Carlsson M, Billgren T, et al. Peak CKMB and cTnT accurately estimates myocardial infarct size after reperfusion. *Scand Cardiovasc J.* 2007;41(1):44-50.
107. Bertini M, Mollema SA, Delgado V, Antoni ML, Ng AC, Holman ER, et al. Impact of time to reperfusion after acute myocardial infarction on myocardial damage assessed by left ventricular longitudinal strain. *Am J Cardiol.* 2009;104(4):480-5.
108. Kvitting JP, Wigstrom L, Strotmann JM, Sutherland GR. How accurate is visual assessment of synchronicity in myocardial motion? An In vitro study with computer-simulated regional delay in myocardial motion: clinical implications for rest and stress echocardiography studies. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 1999;12(9):698-705.
109. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation.* 2003;107(16):2120-6.
110. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(2):H792-9.
111. Jamal F, Strotmann J, Weidemann F, Kukulski T, D'Hooge J, Bijnens B, et al. Noninvasive quantification of the contractile reserve of stunned myocardium by ultrasonic strain rate and strain. *Circulation.* 2001;104(9):1059-65.
112. Haas F, Haehnel CJ, Picker W, Nekolla S, Martinoff S, Meisner H, et al. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997;30(7):1693-700.
113. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology.* 1999;34(1):163-9.
114. Becker M, Lenzen A, Ocklenburg C, Stempel K, Kuhl H, Neizel M, et al. Myocardial deformation imaging based on ultrasonic pixel tracking to identify reversible myocardial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;51(15):1473-81.
115. Choi JO, Cho SW, Song YB, Cho SJ, Song BG, Lee SC, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.* 2009;10(5):695-701.

116. Biering-Sorensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Zeeberg Iversen A, Galatius S, Fritz-Hansen T, et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2014;7(1):58-65.
117. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation*. 1995;92(7):1680-92.
118. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1983;2(3):437-44.
119. Nakamura T, Sugihara H, Kinoshita N, Yoneyama S, Azuma A, Nakagawa M. Can serum carnitine levels distinguish hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive hearts? *Hypertension*. 2000;36(2):215-9.
120. Dunn FG, Chandraratna P, deCarvalho JG, Basta LL, Frohlich ED. Pathophysiologic assessment of hypertensive heart disease with echocardiography. *Am J Cardiol*. 1977;39(6):789-95.
121. Kato TS, Noda A, Izawa H, Yamada A, Obata K, Nagata K, et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation*. 2004;110(25):3808-14.
122. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1175-81.
123. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, Korinek J, Belohlavek M, Sundt TM, 3rd, et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(1):29-38.
124. Friedberg MK, Slorach C. Relation between left ventricular regional radial function and radial wall motion abnormalities using two-dimensional speckle tracking in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2008;102(3):335-9.
125. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *The New England journal of medicine*. 2005;352(25):2581-8.
126. Shiga T, Hagiwara N, Ogawa H, Takagi A, Nagashima M, Yamauchi T, et al. Sudden cardiac death and left ventricular ejection fraction during long-term follow-up after acute myocardial infarction in the primary percutaneous coronary intervention era: results from the HIJAMI-II registry. *Heart*. 2009;95(3):216-20.

127. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(7):618-24.
128. Erbsoll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Moller JE, Velazquez EJ, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):2365-73.
129. Erbsoll M, Valeur N, Andersen MJ, Mogensen UM, Vinther M, Svendsen JH, et al. Early echocardiographic deformation analysis for the prediction of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(8):851-60.
130. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(1):260-311.
131. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev*. 2008;13(2):245-69.
132. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(2):159-73.
133. Myers J. Applications of cardiopulmonary exercise testing in the management of cardiovascular and pulmonary disease. *Int J Sports Med*. 2005;26 Suppl 1:S49-55.
134. Janicki JS, Weber KT, Likoff MJ, Fishman AP. Exercise testing to evaluate patients with pulmonary vascular disease. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(2 Pt 2):S93-5.
135. Waraich S, Sietsema KE. Clinical cardiopulmonary exercise testing: patient and referral characteristics. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2007;27(6):400-6.
136. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
137. American Thoracic S, American College of Chest P. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-77.
138. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac R, Prevention, Working Group on Cardiac R, Exercise Physiology of the European Society of C, Piepoli MF,

Corra U, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(3):300-11.

139. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation P, Working Group on Cardiac R, Exercise Physiology of the European Society of C, Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part I: definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(2):150-64.

140. Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J. *Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht*: Thieme; 2014.

141. Piepoli MF, Scott AC, Capucci A, Coats AJ. Skeletal muscle training in chronic heart failure. *Acta Physiol Scand.* 2001;171(3):295-303.

142. Westhoff M, Ruhle KH, Greiwing A, Schomaker R, Eschenbacher H, Siepmann M, et al. [Positional paper of the German working group "cardiopulmonary exercise testing" to ventilatory and metabolic (lactate) thresholds]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(6):275-80.

143. Binder RK, Wonisch M, Corra U, Cohen-Solal A, Vanhees L, Saner H, et al. Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(6):726-34.

144. Kindermann W. Anaerobe Schwelle. *Dtsch Z Sportmed.* 2004;55:161-2.

145. Davis JA, Vodak P, Wilmore JH, Vodak J, Kurtz P. Anaerobic threshold and maximal aerobic power for three modes of exercise. *Journal of applied physiology.* 1976;41(4):544-50.

146. Jones AM, Carter H. The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Med.* 2000;29(6):373-86.

147. Bensimhon DR, Leifer ES, Ellis SJ, Fleg JL, Keteyian SJ, Pina IL, et al. Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise testing parameters in patients with heart failure (from the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise traiNing). *Am J Cardiol.* 2008;102(6):712-7.

148. Amann M, Subudhi AW, Walker J, Eisenman P, Shultz B, Foster C. An evaluation of the predictive validity and reliability of ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(10):1716-22.

149. Corra U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani A, Piepoli M, Coats AJ, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest*. 2002;121(5):1572-80.
150. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* (1985). 1986;60(6):2020-7.
151. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(5):1558-64.
152. Meyer T, Scharhag J, Kindermann W. Peak oxygen uptake. Myth and truth about an internationally accepted reference value. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2005;94(4):255-64.
153. Hermansen L, Saltin B. Oxygen uptake during maximal treadmill and bicycle exercise. *Journal of applied physiology*. 1969;26(1):31-7.
154. Shephard RJ, Allen C, Benade AJ, Davies CT, Di Prampero PE, Hedman R, et al. The maximum oxygen intake. An international reference standard of cardiorespiratory fitness. *Bull World Health Organ*. 1968;38(5):757-64.
155. Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. Circulatory studies in well trained athletes at rest and during heavy exercise. With special reference to stroke volume and the influence of body position. *Acta Physiol Scand*. 1963;57:26-50.
156. Meyer T, Urhausen A, Kindermann W. Kardiovaskuläre und metabolische Beanspruchung der dynamischen Streßchokardiographie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bei Gesunden. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 1999;88(7):473-80.
157. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol*. 1985;55(2):22A-31A.
158. Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1985;55(8):1037-42.
159. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778-86.
160. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med*. 1998;129(4):286-93.
161. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular

arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):VI5-16.

162. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987;59(6):634-8.

163. Stevenson LW, Steimle AE, Fonarow G, Kermani M, Kermani D, Hamilton MA, et al. Improvement in exercise capacity of candidates awaiting heart transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(1):163-70.

164. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):345-52.

165. Osada N, Chaitman BR, Miller LW, Yip D, Cishek MB, Wolford TL, et al. Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(3):577-82.

166. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, Caplan A, Mancini D, Levine TB, et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(1):21-31.

167. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*. 2002;106(24):3079-84.

168. Sun XG, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(17):1814-23.

169. Gobel S, Prochaska JH, Trobs SO, Panova-Noeva M, Espinola-Klein C, Michal M, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the MyoVasc study: A prospective cohort study investigating development and progression of heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2020:2047487320926438.

170. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.

171. Abbott BC, Mommaerts WF. A study of inotropic mechanisms in the papillary muscle preparation. *J Gen Physiol*. 1959;42(3):533-51.

172. Covell JW, Ross J, Jr., Taylor R, Sonnenblick EH, Braunwald E. Effects of increasing frequency of contraction on the force velocity relation of left ventricle. *Cardiovasc Res.* 1967;1(1):2-8.
173. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(2):217-24.
174. Terzi S, Dayi SU, Akbulut T, Sayar N, Bilsel T, Tangurek B, et al. Value of left atrial function in predicting exercise capacity in heart failure with moderate to severe left ventricular systolic dysfunction. *Int Heart J.* 2005;46(1):123-31.
175. Tabet JY, Logeart D, Geyer C, Guiti C, Ennezat PV, Dahan M, et al. Comparison of the prognostic value of left ventricular filling and peak oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *European heart journal.* 2000;21(22):1864-71.
176. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol.* 1981;47(1):33-9.
177. Smart N, Haluska B, Leano R, Case C, Mottram PM, Marwick TH. Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: role of filling pressure and systolic and diastolic function. *Am Heart J.* 2005;149(1):152-8.
178. Heath GW, Hagberg JM, Ehsani AA, Holloszy JO. A physiological comparison of young and older endurance athletes. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1981;51(3):634-40.
179. Inbar O, Oren A, Scheinowitz M, Rotstein A, Dlin R, Casaburi R. Normal cardiopulmonary responses during incremental exercise in 20- to 70-yr-old men. *Med Sci Sports Exerc.* 1994;26(5):538-46.
180. Rogers MA, Hagberg JM, Martin WH, 3rd, Ehsani AA, Holloszy JO. Decline in VO₂max with aging in master athletes and sedentary men. *J Appl Physiol (1985).* 1990;68(5):2195-9.
181. Proctor DN, Shen PH, Dietz NM, Eickhoff TJ, Lawler LA, Ebersold EJ, et al. Reduced leg blood flow during dynamic exercise in older endurance-trained men. *J Appl Physiol (1985).* 1998;85(1):68-75.
182. Hollenberg M, Yang J, Haight TJ, Tager IB. Longitudinal changes in aerobic capacity: implications for concepts of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(8):851-8.
183. Fleg JL, Lakatta EG. Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO₂ max. *J Appl Physiol (1985).* 1988;65(3):1147-51.

184. Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, Brant LJ, Talbot LA, Wright JG, et al. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation*. 2005;112(5):674-82.
185. Kuznetsova T, Herbots L, Lopez B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail*. 2009;2(2):105-12.
186. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;116(3):329-43.
187. Yaman B, Akpınar O, Cerit L, Kemal HS, Usalp S, Yuksek U, et al. Effects of chronic cigarette smoking on myocardial deformation parameters by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2019;36(11):2026-32.
188. Benowitz NL, Hansson A, Jacob P, 3rd. Cardiovascular effects of nasal and transdermal nicotine and cigarette smoking. *Hypertension*. 2002;39(6):1107-12.
189. Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB, Kannel WB. The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. *Ann Epidemiol*. 1993;3(4):417-24.
190. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuss OS, Rathmann W. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(11):177-82.
191. Gurdal A, Kasikcioglu E, Yakal S, Bugra Z. Impact of diabetes and diastolic dysfunction on exercise capacity in normotensive patients without coronary artery disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(3):181-8.
192. Poirier P, Garneau C, Bogaty P, Nadeau A, Marois L, Brochu C, et al. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2000;85(4):473-7.
193. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, Marwick TH. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1643-8.
194. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004;25(4):543-67.
195. Bottini P, Tantucci C, Scionti L, Dottorini ML, Puxeddu E, Reboldi G, et al. Cardiovascular response to exercise in diabetic patients: influence of autonomic neuropathy of different severity. *Diabetologia*. 1995;38(2):244-50.

196. Vanninen E, Uusitupa M, Siitonen O, Laitinen J, Lansimies E. Habitual physical activity, aerobic capacity and metabolic control in patients with newly-diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: effect of 1-year diet and exercise intervention. *Diabetologia*. 1992;35(4):340-6.
197. Demir I, Ermis C, Altunbas H, Balci MK. Serum HbA1c levels and exercise capacity in diabetic patients. *Jpn Heart J*. 2001;42(5):607-16.
198. Green S, O'Connor E, Kiely C, O'Shea D, Egana M. Effect of obesity on oxygen uptake and cardiovascular dynamics during whole-body and leg exercise in adult males and females. *Physiol Rep*. 2018;6(9):e13705.
199. Tadic M, Ilic S, Cuspidi C, Stojcevski B, Ivanovic B, Bukarica L, et al. Left Ventricular Mechanics in Untreated Normotensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Two- and Three-dimensional Speckle Tracking Study. *Echocardiography*. 2015;32(6):947-55.
200. Haley JE, Zhiqian G, Philip KR, Nicolas ML, Thomas KR, Lawrence DM, et al. Reduction in myocardial strain is evident in adolescents and young adults with obesity and type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(2):243-50.
201. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74(3):236-41.
202. Ueshima K, Myers J, Morris CK, Atwood JE, Kawaguchi T, Froelicher VF. The effect of cardioversion on exercise capacity in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1993;126(4):1021-4.
203. Atwood JE, Myers J, Sullivan M, Forbes S, Sandhu S, Callahan P, et al. The effect of cardioversion on maximal exercise capacity in patients with chronic atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1989;118(5 Pt 1):913-8.
204. Lipkin DP, Frenneaux M, Stewart R, Joshi J, Lowe T, McKenna WJ. Delayed improvement in exercise capacity after cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Br Heart J*. 1988;59(5):572-7.
205. Van Gelder IC, Crijns HJ, Blanksma PK, Landsman ML, Posma JL, Van Den Berg MP, et al. Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation unassociated with cardiac valve disease. *Am J Cardiol*. 1993;72(7):560-6.
206. Gosselink AT, Bijlsma EB, Landsman ML, Crijns HJ, Lie KI. Long-term effect of cardioversion on peak oxygen consumption in chronic atrial fibrillation. A 2-year follow-up. *European heart journal*. 1994;15(10):1368-72.

207. Gosselink AT, Crijns HJ, van den Berg MP, van den Broek SA, Hillege H, Landsman ML, et al. Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: a controlled study. *Br Heart J*. 1994;72(2):161-6.
208. Lundstrom T, Karlsson O. Improved ventilatory response to exercise after cardioversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm. *Chest*. 1992;102(4):1017-22.
209. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):VI102-10.
210. Wozakowska-Kaplon B, Opolski G. Effects of sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation: a clinical, echocardiographic and hormonal study. *International journal of cardiology*. 2004;96(2):171-6.
211. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients. *Heart*. 1997;78(6):564-8.
212. Russo C, Jin Z, Sera F, Lee ES, Homma S, Rundek T, et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction by Longitudinal Strain Is an Independent Predictor of Incident Atrial Fibrillation: A Community-Based Cohort Study. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2015;8(8):e003520.
213. Leeper NJ, Myers J, Zhou M, Nead KT, Syed A, Kojima Y, et al. Exercise capacity is the strongest predictor of mortality in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2013;57(3):728-33.
214. Parmenter BJ, Dieberg G, Smart NA. Exercise training for management of peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45(2):231-44.
215. Trobs SO, Prochaska JH, Schwuchow-Thonke S, Schulz A, Muller F, Heidorn MW, et al. Association of Global Longitudinal Strain With Clinical Status and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2021.
216. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-11.
217. Negishi K, Negishi T, Agler DA, Plana JC, Marwick TH. Role of temporal resolution in selection of the appropriate strain technique for evaluation of subclinical myocardial dysfunction. *Echocardiography*. 2012;29(3):334-9.

218. Marwick TH. Will standardization make strain a standard measurement? *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(11):1204-6.
219. Ross J, Jr., Braunwald E. Studies on Starling's Law of the Heart. Ix. The Effects of Impeding Venous Return on Performance of the Normal and Failing Human Left Ventricle. *Circulation*. 1964;30:719-27.
220. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(5):1664-9.
221. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(2):165-93.
222. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(1):77-84.
223. Bartolini S, Baldasseroni S, Fattirolli F, Silverii MV, Piccioli L, Perfetto F, et al. Poor right ventricular function is associated with impaired exercise capacity and ventilatory efficiency in transthyretin cardiac amyloid patients. *Intern Emerg Med*. 2020.
224. Podolec P, Rubis P, Tomkiewicz-Pajak L, Kopec G, Tracz W. Usefulness of the evaluation of left ventricular diastolic function changes during stress echocardiography in predicting exercise capacity in patients with ischemic heart failure. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(7):834-40.

8 Anhang: Tabelle 6: Determinanten des Metabolischen Äquivalents.

	Modell 1 (n=781)		Modell 2 (n=719)		Modell 3 (n=718)	
	$\beta_{\text{per SD}}$ (95% KI)	P-Wert	$\beta_{\text{per SD}}$ (95% CI)	P-Wert	$\beta_{\text{per SD}}$ (95% CI)	P-Wert
Geschlecht [w]	-1,0 (-1,3/-0,81)	<0,0001	-1,2 (-1,4/-0,92)	<0,0001	-1,2 (-1,4/-0,95)	<0,0001
Alter [10y]	-0,27 (-0,37/-0,18)	<0,0001	-0,30 (-0,40/-0,20)	<0,0001	-0,32 (-0,42/-0,22)	<0,0001
CPET-Protokoll (MV 25)	-1,0 (-1,3/-0,75)	<0,0001	-0,74 (-1,0/-0,47)	<0,0001	-0,67 (-0,94/-0,40)	<0,0001
Echo-Parameter						
GLS per SD	-0,34 (-0,43/-0,24)	<0,0001	-0,31 (-0,41/-0,22)	<0,0001	-0,17 (-0,30/-0,047)	0,0077
E/E' per SD					-0,011 (-0,11/0,088)	0,82
LVEF per SD					0,21 (0,082/0,34)	0,0015
Kardiovaskuläre Risikofaktoren						
Arterielle Hypertonie			-0,18 (-0,43/0,059)	0,14	-0,22 (-0,46/0,023)	0,077
Diabetes			-0,45 (-0,67/-0,22)	0,00014	-0,46 (-0,68/-0,23)	<0,0001
Dyslipidämie			0,11 (-0,14/0,37)	0,37	0,13 (-0,12/0,38)	0,30
Positive Familienanamnese			-0,014 (-0,24/0,21)	0,91	-0,036 (-0,26/0,19)	0,75
Rauchen			-0,34 (-0,63/-0,044)	0,025	-0,32 (-0,61/-0,028)	0,032
Übergewicht			-0,70(-0,91/-0,49)	<0,0001	-0,71 (-0,92/-0,51)	<0,0001
Komorbiditäten						
Vorhofflimmern			-0,42 (-0,65/-0,19)	0,00036	-0,38 (-0,61/-0,15)	0,0013
COPD			-0,29 (-0,58/-0,013)	0,041	-0,31 (-0,59/-0,026)	0,033
Herzinfarkt			0,071 (-0,19/0,33)	0,60	0,10 (-0,16/0,36)	0,43
Koronare Herzerkrankung			-0,17 (-0,44/0,11)	0,23	-0,18 (-0,45/0,095)	0,20
pAVK			-0,50 (-0,85/-0,14)	0,0059	-0,50 (-0,85/-0,15)	0,0057

Modelle 1-3 adjustiert für die abgebildeten Cofaktoren. Multivariate lineare Regressionsmodelle für MET als abhängige Variable. CPET, Spiroergometrie; GLS, globale longitudinale Strain; SD, Standardabweichung; E/E', E/E'-Verhältnis, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; COPD, chronische obstruktive Lungenerkrankung; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit. P-Werte <0,05 sind fettgedruckt.

9 Anhang: Tabelle 7: Probanden mit vs. ohne CPET/GLS

Variable	Mit CPET/GLS (N=788)	Ohne CPET/GLS (N=1212)	P
Geschlecht [w]	25,6% (N=202)	32,0% (N=388)	0,0022
Alter [y]	65,8±9,8	67,3±9,9	0,00057
Größe [m]	1,72±0,09	1,71±0,09	0,0067
Gewicht [kg]	84,0±15,8	84,9±17,4	0,26
BMI [kg/m ²]	28,8 (25,2/31,0)	28,3 (25,4/31,8)	0,026
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Art. Hypertonie	81,3% (N=641)	80,0% (N=970)	0,49
Diab. mellitus	24,1% (N=188)	29,5 (N=353)	0,0098
Dyslipidämie	78,7% (N=618)	76,5% (N=923)	0,25
Pos. FA	23,9% (N=188)	25,6% (N=309)	0,40
Rauchen	11,8% (N=93)	13,4% (N=161)	0,34
Übergewicht	31,5% (N=248)	36,7% (N=442)	0,018
Komorbiditäten			
Vorhofflimmern	22,4% (N=173)	37,1% (N=442)	<0,0001
COPD	12,7% (N=98)	14,1% (N=165)	0,42
Herzinfarkt	35,9% (N=281)	33,0% (N=393)	0,17
KHK	53,5% (N=419)	51,5% (N=617)	0,41
pAVK	7,8% (N=61)	9,1% (108)	0,37

BMI, Body Mass Index; Art., Arterielle; Pos. FA, Positive Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall; COPD, Chronische Obstruktive Lungenerkrankung; Diab. mellitus, Diabetes mellitus; KHK, Koronare Herzerkrankung; pAVK, Periphere Arterielle Verschlusskrankheit. P-Werte <0,05 sind fettgedruckt.

10 Danksagung

Zunächst danke ich _____ für die Überlassung des Themas und die hilfreichen Ratschläge auch schon im Vorfeld der Ausarbeitung. Bei _____ möchte ich mich besonders für seine Bemühungen zur Umsetzung der Arbeit und die Gabe von Orientierung beim wissenschaftlichen Arbeiten bedanken. _____ danke ich für die rasche und kompetente Beantwortung der vielen Fragen, die im Laufe der Zeit auftauchten.

Außerdem gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Studienzentrums und natürlich auch allen Teilnehmern der MyoVasc-Studie, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meinen Eltern, meiner Schwester, meiner Frau und meinen Freunden möchte ich für die Geduld, Unterstützung und Ermutigung schon während des Studiums und bei der Fertigstellung dieser Arbeit danken.

11 Tabellarischer Lebenslauf