

Aus dem Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH)
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Bedeutung der linksatrialen Strain-Analyse
mittels transthorakaler Echokardiographie
für die Prognose der Herzinsuffizienz**

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

Vorgelegt von

Michael Essig
aus Karlsruhe

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

Tag der Promotion: 02. Oktober 2025

Nachnutzungsrecht: Urheberrecht

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Herzinsuffizienz: Definition und Manifestation	3
2.2 Epidemiologie der Herzinsuffizienz.....	5
2.3 Klinische Stadien der Herzinsuffizienz.....	6
2.4 Phänotypen der Herzinsuffizienz	12
2.5 Atriale Myopathie	20
2.6 Strain-Analyse	37
2.7 Linksatriale Strain-Analyse bei Herzinsuffizienz	44
3 Material und Methoden	56
3.1 Studiendesign	56
3.2 Klinisch-technische Untersuchung.....	59
3.3 Datenmanagement	87
3.4 Statistische Analyse.....	96
4 Ergebnisse	98
4.1 Zusammensetzung des Studienkollektivs.....	98
4.2 Klinische Charakteristika des Studienkollektivs.....	99
4.3 Verteilung echokardiographischer Parameter im Studienkollektiv.....	101
4.4 Assoziation der LA-Strain mit linksventrikulären echokardiographischen Parametern.....	104

4.5 Zusammenhang zwischen LA-Strain und Verschlechterung der Herzinsuffizienz	107
5 Diskussion.....	118
6 Zusammenfassung	146
7 Literaturverzeichnis.....	148
Danksagung.....	170
Curriculum Vitae	171

Abkürzungsverzeichnis

2DE	Zweidimensionale Echokardiographie
3DE	Dreidimensionale Echokardiographie
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
A2K	Apikaler Zweikammerblick
A3K	Apikaler Dreikammerblick
A4K	Apikaler Vierkammerblick
ABI	Ankle-Brachial-Index, Knöchel-Arm-Index
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ADH	Antidiuretisches Hormon
AEF	Aktive Entleerungsfraction
AEV	Aktives Entleerungsvolumen
AF	Atrial Fibrillation, Vorhofflimmern
AHA	American Heart Association
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
AP-Durchmesser	Anteroposteriorer Durchmesser
ASE	American Society of Echocardiography
BNP	B-Typ (Brain) natriuretisches Peptid
BSA	Body Surface Area, Körperoberfläche
CAPI	Computer-assistiertes persönliches Interview
CATI	Computer-assistiertes Telefoninterview
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CW-Doppler	Continuous-Wave-Doppler
DAIMON	Dateneingabe im Online-Betrieb
DE-MRT	Delayed-Enhancement-Magnetresonanztomographie
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
eCRF	Elektronische Case Report Form
EDV	Enddiastolisches Volumen
ESC	European Society of Cardiology

ESV	Endsystolisches Volumen
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen, Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GFR.....	Glomeruläre Filtrationsrate
GLS	Globale Longitudinale Strain
HF	Herzfrequenz
HFimpEF	Heart Failure With Improved Ejection Fraction
HFmrEF.....	Heart Failure With Mid-Range Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure With Preserved Ejection Fraction
HFrEF.....	Heart Failure With Reduced Ejection Fraction
HI.....	Herzinsuffizienz
HR.....	Hazard Ratio
IDOM	
.....	Instrument zur datenbankgestützten Online-Erfassung von Medikamentendaten
IVCT	Isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
IVSd	Interventrikuläre Septumdicke zum Zeitpunkt der Enddiastole
KHK.....	Koronare Herzerkrankung
LA.....	Linkes Atrium
LAA	Left Atrial Appendage, linkes Vorhofohr
LAScd.....	LA-Conduit-Strain
LASct.....	LA-Contraction-Strain
LASr	LA-Reservoir-Strain
LAV	Linksatriales Volumen
LAVi.....	Indexiertes linksatriales Volumen
LV	Linker Ventrikel
LVDD.....	Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVIDd	Linksventrikulärer interner Diameter zum Zeitpunkt der Enddiastole
LVMi	Linksventrikulärer Massenindex
MI	Mitralklappeninsuffizienz

MRT	Magnetresonanztomographie
MVC	Mitral Valve Closure
MVO	Mitral Valve Opening
NSTEMI.....	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
NT-proBNP.....	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PALS	Peak Atrial Longitudinal Strain
pAVK.....	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure, pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PEF	Passive Entleerungsfraction
PEV	Passives Entleerungsvolumen
PW-Dopplers.....	Pulsed-Wave-Doppler
PWTd	Posterior Wall Thickness (diastole), enddiastolische posteriore Wanddicke
RA.....	Rechtes Atrium
RAV.....	Rechtsatriales Volumen
RAVi.....	Indexiertes rechtsatriales Volumen
RLP	Rheinland-Pfalz
ROI.....	Region of Interest
RV	Rechter Ventrikel
RWT	Relative Wanddicke
SD	Standardabweichung
SOP.....	Standard Operating Procedure
STE	Speckle-Tracking-Echokardiographie
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
TDI	Tissue Doppler Imaging
TEF	Totale Entleerungsfraction
TEV	Totales Entleerungsvolumen
TRV.....	Tricuspid Regurgitation Velocity
TTE	Transthorakale Echokardiographie
WMD	Weighted Mean Difference, gewichtete Mittelwertdifferenz
WoHF	Worsening of Heart Failure, Verschlechterung der Herzinsuffizienz
Z.n.	Zustand nach

In dieser Arbeit wird zur Vereinfachung und besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Das weibliche Geschlecht sowie andere Geschlechtsidentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „Universelle Definition der Herzinsuffizienz“ nach Bozkurt et al.....	4
Abbildung 2: Überarbeitete Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach ESC	9
Abbildung 3: Bestimmung der LA-GLS im apikalen Zweikammerblick	40
Abbildung 4: LAAuswerter.....	73
Abbildung 5: Flussprofil des PW-Dopplers und Strain-Zeiten	75
Abbildung 6: LA-Strain-Analyse mit Septum im A3K	77
Abbildung 7: LA-Strain-Analyse ohne Septum im A3K	78
Abbildung 8: Graph der absoluten LA-GLS.....	79
Abbildung 9: Graph der LA-GLS-Rate	80
Abbildung 10: Beispiel für einen Datensatz mit nicht messbarer Strain.....	81
Abbildung 11: Bestimmung der LA-Geometrieparameter im A2K.....	84
Abbildung 12: Bestimmung der LA-Geometrieparameter im A4K.....	85
Abbildung 13: Bestimmung der RA-Geometrieparameter im A4K	86
Abbildung 14: Flow-Chart zur Zusammensetzung der Stichprobe.....	98
Abbildung 15: Zusammenhang zwischen „Verschlechterung der HI“ (WoHF) und Ausprägung der LA-Reservoir-GLS in der gesamten Studienstichprobe.....	108
Abbildung 16: Zusammenhang zwischen „Verschlechterung der HI“ (WoHF) und Ausprägung der LA-Conduit-GLS in der gesamten Studienstichprobe.....	108
Abbildung 17: Zusammenhang zwischen "Verschlechterung der HI" (WoHF) und Ausprägung der LA-Contraction-GLS in der gesamten Studienstichprobe.....	109
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen „Verschlechterung der HI“ (WoHF) und Ausprägung der LA-Reservoir-GLS im HI-Stadium B	110
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen "Verschlechterung der HI" (WoHF) und Ausprägung der LA-Conduit-GLS im HI-Stadium B	110

Abbildung 20: Zusammenhang zwischen "Verschlechterung der HI" (WoHF) und Ausprägung der LA-Contraction-GLS im HI-Stadium B	111
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen „Verschlechterung der HI“ (WoHF) und Ausprägung der LA-Reservoir-GLS in den HI-Stadien C und D	112
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen "Verschlechterung der HI" (WoHF) und Ausprägung der LA-Conduit-GLS in den HI-Stadien C und D	112
Abbildung 23: Zusammenhang zwischen "Verschlechterung der HI" (WoHF) und Ausprägung der LA-Contraction-GLS in den HI-Stadien C und D	113

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome und klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz	3
Tabelle 2: Determinanten einer strukturellen oder funktionellen Herzerkrankung für die Diagnose Herzinsuffizienz.....	4
Tabelle 3: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz.....	7
Tabelle 4: Einteilung der Herzinsuffizienz nach ACCF/AHA	8
Tabelle 5: Einteilung der Herzinsuffizienz nach LVEF gemäß „Universeller Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz“ nach Bozkurt et al.....	13
Tabelle 6: Diagnosekriterien für HFrEF, HFmrEF und HFpEF laut ESC-Leitlinie	14
Tabelle 7: Volumetrische Parameter der LA-Funktion	25
Tabelle 8: Referenzwerte für die zweidimensionale volumetrische LA-Funktionsanalyse unterteilt nach Alterskategorie nach van Grootel et al.	26
Tabelle 9: Strain-Parameter der LA-Funktion	27
Tabelle 10: Mögliche Referenzwerte für LA-Strain-Parameter nach Pathan et al.	27
Tabelle 11: Ursachen und Trigger für ein (primäres) Vorhofversagen modifiziert nach Bisbald et al.....	30
Tabelle 12: Definition der Herzinsuffizienzstadien im Studienkollektiv gemäß „Universeller Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz“ nach Bozkurt et al.	89
Tabelle 13: Definition der HI-Phänotypen im Studienkollektiv charakterisiert nach LVEF gemäß „Universeller Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz“ nach Bozkurt et al.	89
Tabelle 16: Sekundäre Studienendpunkte der MyoVasc-Studie.....	95
Tabelle 17: Klinische Charakteristika des Studienkollektivs	100
Tabelle 18: Verteilung echokardiographischer Struktur- und Funktionsparameter im Studienkollektiv	103

Tabelle 19: Separate multivariable lineare Regressionsmodelle für die Assoziation von linksventrikulären echokardiographischen Parametern (unabhängige Variablen) mit den LA-Strain-Parametern (abhängige Variablen).....	106
Tabelle 20: Multivariable Cox-Regressionsmodelle zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Verschlechterung der Herzinsuffizienz (abhängige Variable) und Ausprägung der LA-Strain-Parameter (unabhängige Variablen) in der gesamten Studienstichprobe.....	115
Tabelle 21: Multivariable Cox-Regressionsmodelle zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Verschlechterung der Herzinsuffizienz (abhängige Variable) und Ausprägung der LA-Strain-Parameter (unabhängige Variablen) in den HI-Stadien C und D	117

1 Einleitung

Herz-Kreislaufkrankungen sind nicht nur in Deutschland, sondern weltweit die führende Todesursache (1, 2). Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels in den westlichen Nationen und der steigenden Lebenserwartung ist mit einer weiteren Zunahme an Erkrankungen des kardiovaskulären Systems zu rechnen (3). Die damit einhergehende Reduktion der Lebenszeit und -qualität besitzt deshalb eine wesentliche gesundheitsökonomische Relevanz in der heutigen Gesellschaft (1, 4-6).

Die Herzinsuffizienz (HI) ist ein Syndrom, welches als Folge aus einer Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen hervorgehen kann und mit steigendem Lebensalter häufiger auftritt (7-9). Man schätzt, dass weltweit mehr als jede zehnte Person über 65 Jahre – mit steigender Tendenz – an einer HI leidet (3). Während zahlreiche Patienten für lange Zeit asymptomatisch bleiben, kommt es bei Patienten mit fortgeschrittener HI zu wiederkehrenden Hospitalisationen und zu einer relevant erhöhten Mortalität (7, 9). Generell geht man davon aus, dass es sich um eine progressive und unumkehrbare Erkrankung handelt, weshalb präventive Maßnahmen von besonderer Bedeutung sind (8-10). Aufgrund des häufig unbemerkten Verlaufs der Erkrankung und der unspezifischen Symptome spielen neben laborchemischen vor allem bildgebende Untersuchungsmethoden eine wichtige Rolle in der Diagnostik, Verlaufskontrolle und Risikostratifikation von Patienten mit HI (7, 8).

Die wichtigste bildgebende Untersuchungsmethode in der HI-Diagnostik ist die transthorakale Echokardiographie. Sprunghafte technische Fortschritte in der transthorakalen Echokardiographie ermöglichten in den vergangenen Jahren eine neuartige Herangehensweise in der Evaluation der kardialen Funktion: die Strain-Analyse (11, 12). Hiermit ist eine Software-unterstützte Untersuchung der Kontraktilität bzw. Deformation von Kardiomyozyten anhand von echokardiographischen Bilddaten gemeint, welche dezidiertere Aussagen zur kardialen Funktion ermöglicht als traditionelle echokardiographische Parameter (13).

Während der wissenschaftliche Fokus für lange Zeit auf der Erforschung des linken Ventrikels (LV) lag, wandelte sich das Verständnis für atriale Myopathien bzw. Pathologien in Bezug auf die HI (14, 15). Die Auffassung, dass es sich bei den

Vorhöfen um bloße Anhängsel ohne eigenständige Funktion handelt, gilt schon lange als überholt. Eine komplexe Anatomie und eine mit dem LV in enger Beziehung stehende mechanische Funktion des linken Atriums (LA) begründen, warum mit zunehmendem wissenschaftlichen Interesse linksatriale Dysfunktionen als eine eigenständige, hochkomplexe Entität und potenzielle Ursache für die Entwicklung einer HI betrachtet werden (14-19).

Mit der linksatrialen Strain-Analyse bietet sich eine neue vielversprechende Methode, um die LA-Funktion bei Patienten mit HI umfassend zu untersuchen (20). Dabei ist es bisher weitgehend unklar, ob sich die LA-Funktion zwischen Patienten in verschiedenen HI-Stadien, insbesondere zwischen Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer HI, unterscheidet. Vor diesem Hintergrund sollte im Rahmen der prospektiven MyoVasc-Kohortenstudie in einem Studienkollektiv aus Probanden mit symptomatischer und asymptomatischer HI die LA-Funktion mithilfe der Strain-Analyse quantifiziert werden. Ziel war es, potenzielle Unterschiede in der Ausprägung der LA-Strain und damit Unterschiede in der LA-Funktion zwischen Probanden in verschiedenen HI-Stadien zu identifizieren und Einflussfaktoren auf die LA-Strain zu ermitteln. Anschließend sollte der prognostische Wert verschiedener LA-Strain-Parameter in Bezug auf das Erreichen des Endpunktes „Verschlechterung der HI“ innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von sechs Jahren untersucht werden. Gegebenenfalls lassen sich so Rückschlüsse zur Risikostratifikation von HI-Patienten ableiten.

2 Literaturdiskussion

2.1 Herzinsuffizienz: Definition und Manifestation

Die Herzinsuffizienz (HI) bezeichnet ein komplexes chronisches Krankheitsbild, das als Folgestadium aus einer Vielzahl an kardiovaskulären Vorerkrankungen hervorgehen kann und durch Symptome und klinische Zeichen eines reduzierten Herzzeitvolumens gekennzeichnet ist (10, 21). Die „*Universal Definition of Heart Failure*“ (Universelle Definition der Herzinsuffizienz), welche von der *European Society of Cardiology* (ESC, Europäische Fachgesellschaft der Kardiologen) im Jahr 2021 formuliert wurde, bezeichnet die HI deshalb als ein klinisches Syndrom, das nach Auftreten von typischen Symptomen und/oder Zeichen (Tab. 1) diagnostiziert wird und der eine strukturelle und/oder funktionelle Herzerkrankung (Tab. 2) zugrunde liegt (9).

Symptome	Klinische Zeichen
Dyspnoe, Orthopnoe	Jugularvenöse Stauung
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	Pulmonalvenöse Stauung
Knöchel- und Beinödeme	Pleuraergüsse
Nykturie	Tachypnoe
Reduzierte Belastungsfähigkeit	Tachykardie, unregelmäßiger Puls
Fatigue	Herzrhythmusstörungen
Palpitationen	Dritter und vierter Herzton
	Kardiomegalie, verlagerter Herzspitzenstoß
	Hepatomegalie
	Aszites

Tabelle 1: Symptome und klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz (9, 21)

Die Determinanten einer strukturellen oder funktionellen Herzerkrankung sind mit der universellen Definition der HI nach Bozkurt et al. eng definiert (9).

Determinanten einer strukturellen oder funktionellen Herzerkrankung

Ejektionsfraktion <50%

Abnorme Vergrößerung der Herzkammern

E/e' >15

Moderate oder schwere ventrikuläre Hypertrophie

Moderate oder schwere Herzklappenstenose oder -insuffizienz

Tabelle 2: Determinanten einer strukturellen oder funktionellen Herzerkrankung für die Diagnose Herzinsuffizienz (9).

Um die Diagnose Herzinsuffizienz zu verifizieren, ist darüber hinaus der Nachweis eines erhöhten Serumspiegels an natriuretischen Peptiden (BNP oder NT-proBNP) oder der objektive Nachweis eines kardialen Blutstaus im Lungen- oder Körperkreislauf (z.B. mittels Röntgen-Thorax oder Echokardiographie) notwendig (Abb. 1) (9).

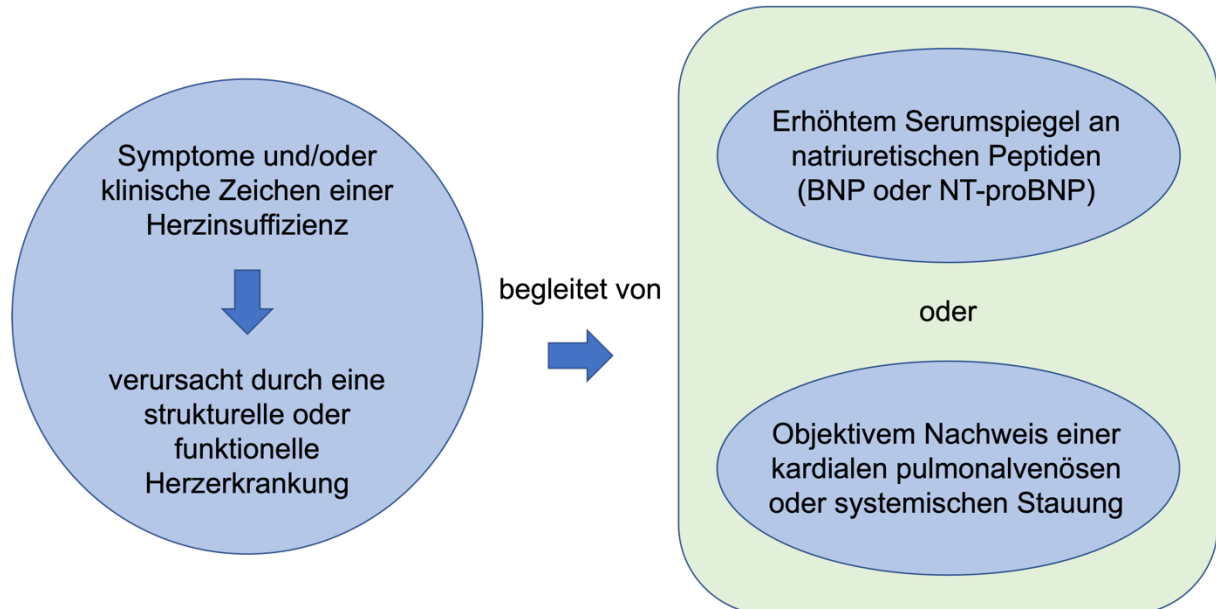


Abbildung 1: „Universelle Definition der Herzinsuffizienz“ nach Bozkurt et al. (9)

2.2 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Weltbevölkerung wird auf etwa 64,3 Millionen geschätzt, was etwa 1-2 % aller Erwachsenen weltweit entspricht (3, 21). Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HI steigt mit zunehmendem Alter und liegt bei den Über-65-Jährigen bei etwa 11,8 % (3). Weltweit beläuft sich die Inzidenz der HI auf 1 bis 9 pro 1.000 Personenjahre und kann je nach Diagnosekriterien und der zu betrachtenden Studienpopulation schwanken (3, 22).

Obwohl sich die Inzidenz seit den 1990er Jahren stabilisiert hat und mittlerweile sogar ein Rückgang der Inzidenz in den Industrieländern in der Altersklasse zwischen 60 und 84 Jahren verzeichnet werden kann, steigt die Prävalenz an HI-Erkrankten kontinuierlich an (3). Dies kann zum einen auf die Alterung und Zunahme der Weltbevölkerung, zum anderen auf die verbesserten Behandlungsmethoden und das verlängerte Überleben nach Diagnosestellung einer Herzkreislauferkrankung zurückgeführt werden (3, 22, 23).

In Deutschland erhobene Gesundheitsdaten, wie z.B. von Störk et al. aus dem Jahr 2017, lassen hierzulande auf eine HI-Prävalenz von etwa 4 % schließen (5, 24). Dabei liegt die Prävalenz in Deutschland, ebenso wie die Inzidenz (6,55 pro 1.000 Personenjahre), die Anzahl der Krankenhausbehandlungen aufgrund einer HI (6116 pro 1 Million Einwohner) sowie die durchschnittliche Dauer der jeweiligen Krankenhausaufenthalte (10,4 Tage) deutlich über den jeweiligen europäischen Mittelwerten (5). Allgemein sind Herzkreislauferkrankungen, unter Einbezug der HI, die führende Todesursache in Deutschland und auch weltweit (1, 2). Laut statistischem Bundesamt starben im Jahr 2020 338.000 Menschen in Deutschland an einer Herzkreislauferkrankung. Das machte 34,3 % aller Todesursachen aus. Im Vergleich dazu hatten Krebserkrankungen nur einen Anteil von 23,5 % und COVID-19-Erkrankungen einen Anteil von 4 % (2).

Die „*Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study*“ (Studie zur weltweiten Krankheitslast, zu Verletzungen und Risikofaktoren) aus dem Jahr 2019 machte kardiovaskuläre Erkrankungen, inklusive der als Resultat daraus zu verstehende HI, als einen der Hauptrisikofaktoren für eine Verminderung der Lebenszeit und Lebensqualität aus (25). In den Jahren 1990 bis 2019 kam es beinahe zu einer

Verdoppelung der kardiovaskulären Erkrankungen (von 257 Millionen auf 523 Millionen), ebenso wie zu einem enormen Anstieg der kardiovaskulären Mortalität (von 12,1 Millionen auf 18,6 Millionen) (1).

Die HI ist darüber hinaus für einen Großteil der weltweiten Gesundheitsausgaben verantwortlich. So schätzte man im Jahr 2012 die globalen Kosten für HI-Behandlungen auf über 108 Milliarden US-Dollar pro Jahr (26). In Deutschland kostet die Behandlung eines HI-Patienten pro Jahr umgerechnet etwa 25.000 US-Dollar (6). Der Anstieg der Prävalenzen und die Zunahme der damit einhergehenden Kosten werden sich, nicht zuletzt aufgrund des demographischen Wandels, in Zukunft wohl fortsetzen (10).

2.3 Klinische Stadien der Herzinsuffizienz

Bei der Einteilung der Herzinsuffizienz in klinische Stadien haben sich die NYHA-Klassifikation, die Einteilung nach ACCF/AHA und zuletzt auch die überarbeitete Stadieneinteilung nach ESC als besonders bedeutsam herausgestellt.

Die „*New York Heart Association Functional Classification*“ (NYHA-Klassifikation) definiert vier Stadien der Herzinsuffizienz, die durch die körperliche Belastbarkeit und das Auftreten von HI-typischen Symptomen gekennzeichnet sind (10).

NYHA-Klasse	Klinisches Erscheinungsbild
NYHA I	Keine Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit
NYHA II	Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit; Auftreten von Symptomen bei mittelschwerer oder schwerer körperlicher Belastung
NYHA III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit; Auftreten von Symptomen selbst bei leichter körperlicher Belastung
NYHA IV	Maximale Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit; keine körperliche Belastung ohne Auftreten von Symptomen möglich; Auftreten von Symptomen selbst in Ruhephasen

Tabelle 3: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz (10)

Ein hohes NYHA-Stadium korreliert signifikant mit einer erhöhten Mortalität, weshalb die NYHA-Klassifikation bis heute ein fester Bestandteil im klinischen Alltag ist (8, 27). Durch sie lässt sich jedoch keinerlei Aussage über das Vorhandensein einer strukturellen oder funktionellen Herzerkrankung treffen und auch die Reproduzierbarkeit ist vergleichsweise gering (28). Auch kann ein niedriges NYHA-Stadium mit einem vergleichsweise hohen Hospitalisations- und Mortalitätsrisiko einhergehen, weshalb sich aus dem jeweiligen NYHA-Stadium nur schwer eine verlässliche Aussage in Bezug auf den Krankheitsverlauf treffen lässt (2).

Die mittlerweile überholte Stadieneinteilung nach *American College of Cardiology Foundation (ACCF)* und *American Heart Association (AHA)* aus dem Jahr 2013 berücksichtigte neben dem Auftreten von HI-typischen Symptomen auch das Vorhandensein von klassischen Risikofaktoren für eine HI, sowie das Vorhandensein einer strukturellen Herzerkrankung (10).

ACCF/AHA-Stadien	Kriterien
Stadium A	Hohes Risiko für eine Herzinsuffizienz bei vorhandenen Risikofaktoren, jedoch keine strukturelle Herzerkrankung und keine Symptome einer HI
Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entwicklung einer HI vergesellschaftet ist, jedoch keine Zeichen oder Symptome einer HI
Stadium C	Strukturelle Herzerkrankung mit zurückliegenden und/oder gegenwärtigen Symptomen einer HI
Stadium D	Fortgeschrittene, therapierefraktäre Herzinsuffizienz mit schwerwiegender Symptomatik

Tabelle 4: Einteilung der Herzinsuffizienz nach ACCF/AHA (10)

Eine Grundannahme der Stadieneinteilung nach ACCF/AHA war und ist, dass die HI eine progressive und unumkehrbare Erkrankung ist, wodurch – anders als bei der NYHA-Klassifikation – ein Rückfall von einem höheren in ein niedrigeres HI-Stadium nicht vorgesehen ist (10). Personen, die dem HI-Stadium A zugeordnet werden, weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer HI auf, präsentieren jedoch noch keine strukturelle Herzerkrankung. Die HI-Stadien B-D sind dagegen allesamt durch das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankungen gekennzeichnet. Patienten im HI-Stadium B präsentierten bisher nie Symptome oder Zeichen einer HI, trotz Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung. Die HI-Stadien C und D unterscheiden sich lediglich in der Schwere der Symptomatik. Mithilfe der ACCF/AHA-Klassifikation lässt sich ein Rückschluss auf die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) ziehen, so korrelieren höhere HI-Stadien in dieser Klassifikation mit einer niedrigeren 5-JÜR (5-JÜR in Stadium A: 97%; 5-JÜR in Stadium C: 75%; 5-JÜR in Stadium D: 20%) (10, 29).

Die im Jahr 2021 veröffentlichte überarbeitete Stadieneinteilung der HI nach ESC führte erstmals eine genauere Spezifikation der vier etablierten HI-Stadien nach ACCF und AHA durch. Die Autoren berücksichtigten hierbei in den HI-Stadien B bis D neben strukturellen auch funktionelle Herzerkrankungen und definierten diese (Abb. 2) (9).

Darüber hinaus wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren, die das HI-Stadium A repräsentieren, erstmals benannt und somit eingegrenzt. Die aktuelle HI-Leitlinie der ACCF/AHA aus dem Jahr 2022 schloss sich diesen Formulierungen weitestgehend an (8). Strukturelle oder funktionelle Herzerkrankungen liegen im HI-Stadium A nicht vor, es handelt sich lediglich um eine Risikokonstellation für eine HI. Ebenso entwickelt nicht jeder Patient, der dem HI Stadium A zugeordnet werden kann, später auch eine quantifizierbare HI. Eine frühzeitige Therapie der aufgeführten Risikofaktoren kann jedoch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer manifesten HI deutlich reduzieren (9, 10).

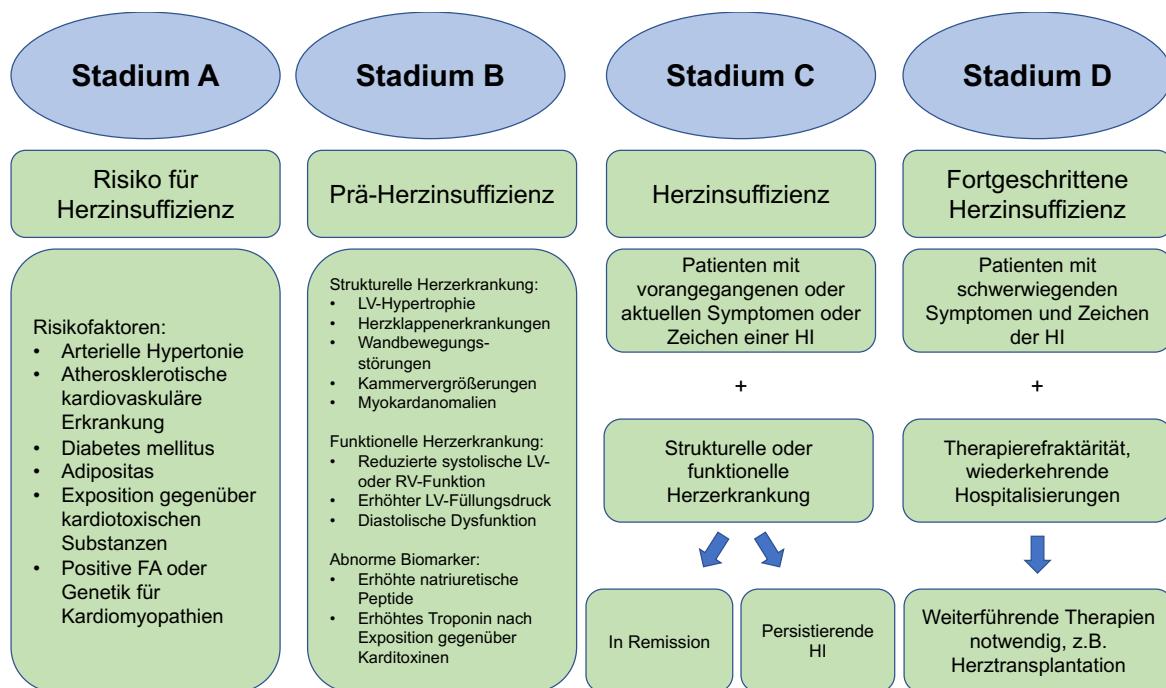


Abbildung 2: Überarbeitete Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach ESC (9)

2.3.1 Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (engl.: *Worsening of Heart Failure*; WoHF) ist in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur ein bisher uneindeutig und uneinheitlich definierter klinischer Studienendpunkt. Greene et al. definierten die WoHF im Jahr 2023 als Aggravation von HI-Symptomen und -Zeichen bei Patienten mit chronischer HI-Erkrankung, die trotz zuvor adäquater, leitliniengerechter Therapie

eintritt und eine Therapieeskalation, Hospitalisation, notärztliche Vorstellung oder diuretische Therapie benötigt (30). Andere Autoren hingegen, wie bspw. Butler et al., definierten eine WoHF lediglich als Notwendigkeit einer intravenösen Therapie, die bei exazerbierten Symptomen und Zeichen der HI eintritt (31). Andere mögliche Kennzeichen einer WoHF, wie z.B. die Anpassung der (oralen) Dauermedikation, wurden in dieser Definition – entgegen der Definition von Greene et al. – nicht berücksichtigt.

Dass es sich trotz unterschiedlicher Auslegung der WoHF um ein bedeutsames Ereignis bei Patienten im Laufe ihrer Erkrankung handelt, konnten Butler et al. im Jahr 2019 bereits eindrücklich belegen. Sie legten anhand einer Untersuchung an 11.064 HI-Probanden mit einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF, s.u.) dar, dass 17 % dieser Personen innerhalb von 18 Monaten nach Stellung der Erstdiagnose HI eine WoHF erfuhren (31). Zudem konnten die Autoren ermitteln, dass die Zweijahresmortalität dieser Individuen im Anschluss an eine WoHF bei besorgniserregenden 22,5 % lag (31).

Vor diesem Hintergrund ist es erstaunlich, dass Leitlinien der Fachgesellschaften ESC und AHA die klinische Entität einer WoHF jeweils nur am Rande erwähnen und explizite Definitionen schuldig bleiben. So führte die AHA-Leitlinie aus dem Jahr 2022 die WoHF als möglichen Verlauf einer HI im Stadium C auf und bezeichnet sie als eine „Verschlechterung von Symptomen, Zeichen oder der funktionellen Kapazität“ im Rahmen einer HI (8). Auch die ESC präsentiert die WoHF in Ihrer aktuellen Leitlinie als häufigen Grund für eine Eskalation der HI-Therapie, benennt jedoch nicht genau, wann eine WoHF vorliegt und wann nicht (7). Die unzureichende Definitionslage könnte daher ein Grund sein, weshalb bisher nur wenige Studien die WoHF als primären klinischen Studienendpunkt aufführen.

Greene et al. sehen für die vernachlässigte Beachtung der WoHF in Studien und Leitlinien gleich mehrere Gründe (30). Zum einen benennen die Autoren, dass die Differenzierung zwischen einer WoHF im eigentlichen Sinn und einer WoHF aufgrund einer zuvor unzureichenden Therapie oft schwierig ist. Zum anderen stellen Greene et al. heraus, dass im Anschluss an eine WoHF der Eintritt einer nun „stabilen“ HI nur schwer festgelegt werden kann. Darüber hinaus merken die Autoren an, dass die

Detektion einer subklinischen WoHF bei asymptomatischen HI-Patienten oft schwierig ist (30). Dies führt zu einem Kernproblem, denn insbesondere der Übergang von einer asymptomatischen in eine symptomatische HI stellt einen entscheidenden, kritischen Wendepunkt im Krankheitsverlauf eines jeden HI-Patienten dar und markiert zweifelsohne eine WoHF. Der Bedarf an belastbaren prädiktiven Markern, die den Übergang von einer asymptomatischen in eine symptomatische HI vorhersagen können, ist daher als außerordentlich groß zu erachten.

Vor diesem Hintergrund werden Studienendpunkte, wie z.B. eine HI-assoziierte Hospitalisation, ungleich häufiger in klinischen Studien untersucht als eine WoHF im umfassenden Sinn. Bedeutsam ist dieser Sachverhalt vor allem daher, da eine WoHF nicht zwangsläufig mit einer Hospitalisation einher geht und somit durch die Erfassung HI-assoziiierter Hospitalisationen nur ein Bruchteil der Patienten mit einer WoHF betrachtet werden können (32). Greene et al. diskutierten in ihrem Review aus dem Jahr 2018 wie es gelingen kann, HI-Patienten mit einer WoHF im ambulanten Sektor zu diagnostizieren und zu therapieren, um HI-assoziierte Hospitalisationen in Zukunft zu reduzieren (32). Hierbei führten sie an, dass viele Patienten über mehrere Tage und Wochen bei einer WoHF lediglich subakute Symptome und Zeichen entwickeln, welches ein mögliches Zeitfenster für adäquate präventive Therapie darstelle (32). Um solch eine WoHF im ambulanten Sektor zu diagnostizieren, schlugen die Autoren vor, Eventrecorder oder implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren miteinzubeziehen. Klar ist nämlich, dass das Outcome von HI-Patienten mit einer WoHF bei Eintreten einer Hospitalisation deutlich schlechter ist als das von Patienten, welche aufgrund einer erstdiagnostizierten HI hospitalisiert werden (33). Dies trifft nicht nur für die Krankenhaussterblichkeit zu (WoHF: 4%; de-novo HI: 2,9 %), sondern auch auf die 30-Tages-Mortalität (WoHF: 8,2%; de-novo HI: 4,3%), die Re-Hospitalisierungsrate innerhalb von 30 Tagen aufgrund einer HI (WoHF: 9,8%; de-novo HI: 4,2 %) und die Re-Hospitalisierungsrate innerhalb von 30 Tagen im Allgemeinen (WoHF: 15,1%; de-novo HI: 7,5 %) (33).

Somit rückt die Prävention von HI-Hospitalisationen aufgrund einer WoHF immer mehr in den wissenschaftlichen Blickpunkt. Gleichzeitig muss eine WoHF, unabhängig von HI-Hospitalisationen, zukünftig als eigenständiges und klinisch hoch relevantes Ereignis im Rahmen einer HI-Erkrankung gesehen werden.

2.4 Phänotypen der Herzinsuffizienz

Als die wohl wichtigste Untersuchungsmethode in der HI-Diagnostik gilt die Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion des LV mithilfe der transthorakalen Echokardiographie (21, 34). Zahlreiche echokardiographische Parameter wurden bereits entwickelt, um eine Quantifizierung dieser beiden Funktionen zu ermöglichen. Gemäß der Ausprägung dieser Parameter werden Patienten verschiedenen HI-Phänotypen zugeordnet (s.u.). Es hat sich gezeigt, dass zwischen den HI-Phänotypen zahlreiche epidemiologische Unterschiede zu finden sind (35). Ebenso sei erwähnt, dass eine systolische und diastolische LV-Dysfunktion auch asymptomatisch verlaufen kann (gemäß HI-Stadium B), es sich bei den im Folgenden beschriebenen HI-Phänotypen jedoch um symptomatische Krankheitsbilder handelt.

2.4.1 Einteilung nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Als wichtigster diagnostischer Parameter für die Beurteilung der systolischen LV-Funktion gilt die LVEF. Sie bezeichnet das prozentuale Auswurfvolumen am Gesamtfüllungsvolumen des LV. In Bezug auf die LVEF wird prinzipiell eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (*Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*, HFrEF) von einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (*Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*, HFpEF) unterschieden (10, 21). Bei der HFrEF liegt nach neuester Definition der ESC eine LVEF von $\leq 40\%$, bei der HFpEF eine LVEF von $\geq 50\%$ vor (9). Eine HI mit einer LVEF im Bereich von 41-49% wird als Herzinsuffizienz mit mild reduzierter Ejektionsfraktion (*Heart Failure With Mid-Range Ejection Fraction*, HFmrEF) bezeichnet (9). Durch die „Universelle Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz“ der ESC aus dem Jahr 2021 wurde mit der Herzinsuffizienz mit verbesserter Ejektionsfraktion (*Heart Failure With Improved Ejection Fraction*, HFimpEF) außerdem ein weiterer HI-Phänotyp eingeführt (9). Damit ist eine HI mit initial reduzierter EF ($\leq 40\%$) gemeint, die sich unter Therapie in einer zweiten Untersuchung um mindestens zehn Prozentpunkte und auf mehr als 40%

verbessert hat (9). Allen genannten Phänotypen liegen eine klinische Symptomatik und gegebenenfalls klinische Zeichen einer HI zugrunde (21).

	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	HFimpEF
LVEF	≤ 40 %	41 - 49 %	≥ 50 %	Initial: ≤ 40 % Zweitmessung: Anstieg ≥ 10 Prozentpunkte und auf > 40 %

Tabelle 5: Einteilung der Herzinsuffizienz nach LVEF gemäß „Universeller Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz“ nach Bozkurt et al. (9)

Wichtig zu betonen ist, dass die Begriffe HFrEF und HFpEF nicht zwangsläufig gleichbedeutend mit einer (isolierten) systolischen oder diastolischen HI sind. Patienten mit einer HFrEF weisen immer auch eine diastolische Funktionsstörung auf, da eine reduzierte LVEF als Zeichen einer systolischen Dysfunktion auch eine Einschränkung der diastolischen Funktion hervorruft. Ebenso zeigte sich, dass unter Patienten mit einer HFpEF auch systolische Dysfunktionen vorliegen können (10, 21, 36-38). Terminologisch wichtig ist es daher, eine „reduzierte, bzw. erhaltene EF“ von einer „reduzierten, bzw. erhaltenen systolischen Funktion“ zu separieren.

2.4.2 HFpEF und diastolische Dysfunktion

Bei Verdacht auf eine HFpEF müssen neben der Bestimmung der LVEF weitere Kriterien herangezogen werden, um die Diagnosen zu verifizieren (21).

	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Symptome ± Zeichen	Symptome ± Zeichen	Symptome ± Zeichen
2	LVEF ≤ 40%	LVEF 41-49%	LVEF ≥50%
3	-	-	1. BNP oder NT-proBNP ↑ 2. Strukturelle/funktionelle Herzerkrankung und/oder diastolische Dysfunktion

Tabelle 6: Diagnosekriterien für HFrEF, HFmrEF und HFpEF laut ESC-Leitlinie (7)

Gemäß der ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2021 gehören zu diesen zusätzlichen Kriterien der Nachweis eines erhöhten Serumspiegels an natriuretischen Peptiden (entsprechend einem BNP-Spiegel von > 35 pg/ml oder einem NT-proBNP-Spiegel von > 125 pg/ml) und der zusätzliche Nachweis entweder einer relevanten strukturellen bzw. funktionellen Herzerkrankung oder einer diastolischen Dysfunktion (7).

Bei den diagnostisch relevanten strukturellen Herzerkrankungen handelt es sich zum einen um eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), die definitionsgemäß bei einem linksventrikulären Massenindex (LVMI) von $\geq 115 \text{ g/m}^2$ bei Männern und $\geq 95 \text{ g/m}^2$ bei Frauen vorliegt. Zum anderen kann auch die Vergrößerung des linksatrialen Volumens, definiert durch einen linksatrialen Volumenindex (LAVi) von $> 34 \text{ ml/m}^2$, in die Diagnosestellung miteinbezogen werden (21, 39).

Eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (LVDD) liegt vor, wenn es zu einer gestörten LV-Relaxationsfähigkeit (Compliance) bzw. einer erhöhten LV-Steifigkeit kommt. Dies macht sich durch einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) bemerkbar (40). Solch eine LVDD kann sowohl mithilfe invasiver als auch nicht-invasiver Methoden bestimmt werden. Bei einer invasiven Untersuchung der diastolischen Funktion wird mithilfe eines arteriellen Herzkatheters der LVEDP

direkt im LV gemessen. Alternativ ist eine indirekte Ableitung des LVEDP über die Bestimmung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (*Pulmonary Capillary Wedge Pressure*, PCWP) in der Lungenstrombahn möglich. Eine LVDD wird definiert durch einen LVEDP von ≥ 15 mmHg und einen PCWP von ≥ 16 mmHg (21). Im klinischen Alltag weitaus relevanter ist jedoch die nicht-invasive Diagnosestellung einer LVDD mittels transthorakaler Echokardiographie. Hierfür werden in der Regel folgende Parameter bestimmt und gemeinsam betrachtet:

- e' (cm/s): dieser Wert beschreibt die Geschwindigkeit der Verkürzung und der Entspannung der Kardiomyozyten am septalen (e'_{septal}) oder lateralen (e'_{lateral}) Mitralanulus während der frühen diastolischen Füllung des Ventrikels (E-Welle). Dieser Wert wird mithilfe des Gewebedopplers erhoben (*Tissue Doppler Imaging*, TDI). Gemäß der ESC-Leitlinie für HI liegt für eine LVDD der Cut-Off von e'_{septal} bei < 8 cm/s und von e'_{lateral} bei < 10 cm/s (21).
- E/e' : dieser Wert beschreibt das Verhältnis zwischen der Flussgeschwindigkeit über den Mitralklappenspitzen (E) und der Gewebegeschwindigkeit am septalen oder lateralen Mitralanulus (e') zum Zeitpunkt der E-Welle. Meist wird für e' der Mittelwert aus der Messung am septalen und lateralen Mitralanulus gebildet. Die ESC-Leitlinie für HI definiert für eine LVDD den Cut-Off des E/e' -Verhältnisses bei ≥ 13 (21).
- TRV (m/sek): die *Tricuspid Regurgitation Velocity* (TRV) bezeichnet die maximale Flussgeschwindigkeit über einer Trikuspidalinsuffizienz. Eine TRV von $> 2,8$ m/sek gilt als pathologisch (40).

Studienübergreifend zeigt sich, dass die echokardiographischen Parameter für eine LVDD nur in geringem Ausmaß mit denen aus einer invasiven Diagnostik korrelieren (40, 41). Lediglich E/e' weist für sich allein genommen eine moderate Korrelation mit der invasiven LVEDP-Messung auf (41, 42). Auch unterscheiden sich die Cut-offs für die jeweiligen Parameter je nach Studie. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von Sharifov et al. zur Genauigkeit von E/e' in Bezug auf den invasiv gemessenen linksventrikulären Füllungsdruck betont, dass kein allgemeiner Cutoff für E/e' gefunden werden kann (42). Außerdem unterliegt das Verhältnis von E/e' vielen Einflussfaktoren wie z.B. dem Alter, Stadium der Herzinsuffizienz oder kardiovaskulären

Komorbiditäten wie Herzrhythmusstörungen (41). Ebenso gilt es zu betonen, dass bei einigen Patienten eine LVDD nur unter Belastung auftritt, sodass eine echokardiographische Untersuchung in Ruhe nur etwa 34-60% dieser Patienten mit einer durch invasive Methoden diagnostizierbaren HFpEF entdeckt (43). Obokata et al. betonen jedoch, dass eine Belastungsechokardiographie („Stress-Echo“) mit der Messung des E/e'-Verhältnisses die Sensitivität für eine HFpEF auf über 90% erhöhen könne (43).

Um die Diagnose LVDD zu stellen ist es deshalb essenziell, möglichst viele echokardiographischen Parameter in der Gesamtheit zu betrachten, da es bis dato keinen echokardiographischen Parameter gibt, der für sich allein genommen charakteristisch genug ist, um eine LVDD zu diagnostizieren (21, 40, 44).

2.4.3 Epidemiologische Unterschiede zwischen HFpEF und HFrEF

Es wird geschätzt, dass etwa 50 % aller Patienten mit einer HI an einer HFpEF leiden (45, 46). Die ESC macht in ihrer Leitlinie für HI darauf aufmerksam, dass Angaben zur Häufigkeitsverteilung zwischen HFpEF und HFrEF stark schwanken können, was unter anderem an Unterschieden in den angewandten Definitionen, dem klinischen Setting, der Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulationen sowie am Publikationszeitraum der jeweiligen Studie liegen kann. Die ESC geht deshalb davon aus, dass der Anteil an HFpEF-Patienten im Bereich zwischen 22 und 73 % liegt (21).

Insgesamt existiert eine Vielzahl an Risikofaktoren, die die Entwicklung einer Herzinsuffizienz begünstigen, darunter fallen unter anderem ein hohes Alter, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathien oder Klappenvitien (10, 21, 46). Jedoch hat sich herausgestellt, dass es zwischen den Phänotypen HFpEF und HFrEF einige epidemiologische Unterschiede gibt. Patienten mit HFpEF sind im Durchschnitt älter, häufiger weiblichen Geschlechts und leiden vermehrt an arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder Vorhofflimmern (35). Auch ein Eisenmangel oder Adipositas können in dieser Population häufiger festgestellt werden (47). Im Vergleich dazu sind HFrEF-Patienten häufiger von einer ischämischen Herzerkrankung betroffen (35, 47).

Daten zur HFmrEF-Subgruppe, die eine genauere Charakterisierung dieses Kollektivs erlauben, gibt es bis heute nur vereinzelt. Epidemiologie, Ätiologie und potenzielle Therapien für Patienten mit einer LVEF zwischen 40 und 49% (bzw. 41 und 49%) sind weitestgehend unerforscht (48). Insgesamt geht man davon aus, dass die HFmrEF einen nicht unbedeutenden Anteil von 10-25% aller HI-Patienten ausmacht (49). Autoren wie Chioncel et al. oder Savarese et al. sind der Meinung, dass Patienten mit einer HFmrEF mehr gemeinsame Charakteristiken mit einer HFrEF aufweisen, weshalb es sich um eine Frühform oder eine in Remission befindende HFrEF handeln könnte. So sind auch HFmrEF-Patienten, genauso wie Patienten mit einer HFrEF, im Vergleich zu HFpEF-Patienten jünger, öfter männlich, häufiger von einer koronaren Herzerkrankung (KHK) und seltener von einer arteriellen Hypertonie betroffen (35, 49).

Da die HI vorwiegend eine Erkrankung der älteren Bevölkerung ist (das Durchschnittsalter bei HFrEF liegt bei etwa 64,8 Jahren, bei HFpEF etwa bei 68,6 Jahren (35)) weisen viele betroffenen Patienten zahlreiche Komorbiditäten auf (50). Die Anzahl der Vorerkrankungen ist gerade in der HFpEF-Population besonders hoch (51). Herzinsuffizienztypische, jedoch unspezifische Symptome wie Dyspnoe, Nykturie oder eine verminderte körperliche Belastbarkeit können deshalb gerade bei HFpEF-Patienten mit normaler LVEF schnell missinterpretiert und auf andere Erkrankungen zurückgeführt werden (35). Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass drei von vier nicht-diagnostizierten HI-Erkrankungen auf die HFpEF entfallen (3).

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass sich HFpEF und HFrEF in der Hospitalisierungsrate, der Dauer der Hospitalisierung sowie in der subjektiven Einschränkung der Lebensqualität gleichen (51). HFpEF-Patienten sind im Vergleich zu HFrEF-Patienten zwar seltener von einem kardiovaskulären Tod betroffen, dagegen jedoch häufiger von einem nicht-kardiovaskulären Tod (51). Die Gesamtmortalitätsrisiko unter HFpEF-Patienten scheint gleich hoch oder nahezu gleich hoch wie die unter HFrEF-Patienten zu sein (3, 51). In den vergangenen Jahren konnten diesbezüglich deutliche Fortschritte in der Behandlung der HI erzielt werden. Während lange Zeit keine effektiven Therapien für die HFpEF zugelassen waren (10, 21, 46, 52), konnte nun insbesondere der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren eine signifikante Reduktion der HI-assoziierten Hospitalisationen, der kardiovaskulären

Mortalität sowie der Gesamtmortalität herbeiführen, nicht nur bei HFrEF- sondern auch bei HFpEF-Patienten (53).

2.4.4 Vor- und Nachteile der Einteilung nach LVEF

Die Einteilung der HI nach der LVEF ist historisch gewachsen und reicht zurück bis in die 1960er Jahre (21, 54). Die bis heute andauernde breite Anwendung und Akzeptanz dieser Klassifikationsmethode liegt in der Tatsache begründet, dass die an ihr festgemachten Phänotypen (HFrEF, HFmrEF, HFpEF) sich u.a. in ihren demographischen Charakteristiken, den Komorbiditäten und dem Ansprechen auf Guideline-basierte Therapien unterscheiden (55). Darüber hinaus ist die Ejektionsfraktion einer der wichtigsten Determinanten für die Mortalität unter HI-Patienten, unabhängig der Ätiologie, und ein Marker für das LV-Remodeling nach einem Herzinfarkt (55, 56).

Dennoch unterliegt die LVEF zahlreichen Einflussfaktoren, die die Aussagekraft dieses Parameters im klinischen Alltag limitieren können. Zum einen sind technische Einflussfaktoren zu nennen, die durch die verschiedenen Untersuchungsmethoden bedingt sind, mit denen sich die LVEF bestimmen lässt. Die häufigste zur LVEF-Bestimmung angewandte Methode ist die zweidimensionale transthorakale Echokardiographie, bei der die LVEF mithilfe computerunterstützter Rechenmethoden, wie der Simpson-Scheibchenmethode oder der Teichholz-Formel, berechnet wird. Mithilfe der 3D-Echokardiographie oder dem Kardio-MRT lässt sich ebenfalls eine Ejektionsfraktion bestimmen. Während die 2D-Echokardiographie eine besonders gute zeitliche Auflösung bei einer etwas geringeren Reproduzierbarkeit gewährleistet, liegen die Vorteile der 3D-Echokardiographie und des Kardio-MRTs in der höheren räumlichen Auflösung und der geringeren Test-Retest-Variabilität. Im Gegensatz dazu ist die zeitliche Auflösung bei den beiden letztgenannten Methoden geringer (54). Oft geht aus klinischen Befunden nicht hervor, in welcher Art und Weise die LVEF bestimmt wurde, sodass unter Umständen mit einer verringerten Reliabilität und Vergleichbarkeit der Werte gerechnet werden muss (54).

Neben technischen Einflussfaktoren sind auch physiologische Einflüsse auf die LVEF zu bedenken. Die LVEF ist sowohl von den Druck- und Volumenverhältnissen im linken

Ventrikel abhängig (Vorlast und Nachlast), als auch von der LV-Geometrie und der LV-Funktion (54). Gerade in der Frühphase der HI können erstmalig eingetretene Erhöhungen der Vor- und/oder Nachlast über eine Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus kompensiert und die LVEF dadurch konstant gehalten werden (55). Eine regelrechte, physiologische LVEF kann in diesem Fall eine unbeeinträchtigte hämodynamische Situation vortäuschen. Analog zu diesem Beispiel sind auch speziell hypertrophe Kardiomyopathien zu nennen, bei der sich ebenfalls lange Zeit eine reguläre LVEF feststellen lässt, während es gleichzeitig zu einer Verringerung der systolischen linksventrikulären Pumpleistung kommt. Diese kann z.B. im Kardio-MRT durch eine Abnahme der Verkürzungsfähigkeit der Kardiomyozyten während der Herzaktion erkennbar sein (12, 54, 57).

Weitere physiologische Limitationen der LVEF in Bezug auf die HI ergeben sich aus der Tatsache, dass zahlreiche wichtige pathophysiologische Kennzeichen einer gestörten LV-Funktion nicht durch die LVEF abgebildet werden können, wie z.B. eine zeitlich verzögerte Herzmuskelkontraktion, Veränderungen der Kontraktionsgeschwindigkeiten oder eine Asynchronität zwischen den Herzkammern (54). Es ist deshalb wichtig zu bedenken, dass auch Herzinsuffizienzen mit erhaltener LVEF (HFpEF) – wie oben bereits beschrieben – neben einer diastolischen Dysfunktion auch eine abnorme systolische Funktion aufweisen können (36, 37). Aus diesem Grund sollte der Begriff HFpEF nicht mit einer erhaltenen systolischen Pumpfunktion gleichgesetzt werden (10, 21). Zugleich hat sich das Vorhandensein einer reduzierten systolischen Pumpfunktion unter HFpEF-Patienten, wie sie z.B. mithilfe der Strain-Analyse (s.u.) möglich ist, als wichtiger Prädiktor für kardiovaskuläre Endpunkte herausgestellt. Veränderungen der systolischen LV-Funktion gehen mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisationen, für einen kardiovaskulären Tod und für nicht-anhaltende lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen einher (38, 54).

Aus den oben genannten Tatsachen lässt sich erschließen, dass die LVEF nicht der optimale Parameter für die frühzeitige Detektion einer subklinischen oder beginnenden LV-Dysfunktion ist (54). Neuartigen Untersuchungsmethoden zur Quantifizierung der systolischen und diastolischen Herzfunktion, wie z.B. die Globale Longitudinale Strain (GLS) als Deformationsmarker für die Kontraktilität der Kardiomyozyten, finden deshalb auch in den aktuellen Leitlinien der ESC zunehmende Beachtung. Dort heißt

es, dass Techniken wie diese, gerade in präklinischen Stadien der HI, feine Abnormitäten (insbesondere) der systolischen Funktion erkennen können und bereits eine große Reproduzierbarkeit und Durchführbarkeit bewiesen hätten (21).

2.5 Atriale Myopathie

Pathologien und Dysfunktionen der Herzvorhöfe sind wichtige Kennzeichen für die Diagnose von Herzerkrankungen. In der modernen Kardiologie erlangte die Detektion atrialer Myopathien bereits zunehmende Relevanz: so werden atriale Funktionsstörungen nicht weiter als bloße Konsequenz und Charakteristik anderer kardialer Erkrankungen angesehen, sondern entwickeln sich immer mehr hin zu einer eigenen Entität (14).

Ein genauer Blick auf die Anatomie und Funktion der beiden vorgeschalteten Herzkammern lässt erkennen, dass es sich bei den Vorhöfen um hochkomplexe Strukturen handelt, die in enger funktioneller Interaktion mit den ihnen nachgeschalteten Ventrikeln stehen (15, 19, 58).

2.5.1 Anatomie und Funktion des linken Vorhofs

Das linke Atrium (LA) ist anatomisch gesehen die am weitesten posterior gelegene Herzkammer und befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft zur Vorderwand des Ösophagus. Strukturell besteht das LA aus einer Hauptkammer für den venösen Rückfluss, einem blind verschlossenen Herzohr und einem Vestibulum, das die Mitralklappenöffnung umgibt. Der Blutzufuss zum LA erfolgt über die vier Pulmonalvenen, die allesamt in den posterioren Anteil der Hauptkammer münden. Die beiden linken Pulmonalvenen münden etwas weiter oberhalb in das LA als die beiden rechten. Anatomisch begrenzt wird das LA allseits von seinen glattmuskulären Wänden. Neben einem interatrialen Septum, welches das LA vom rechten Atrium (RA) trennt, lassen sich nach McAlpine eine superiore, posteriore, links-laterale, anteriore und posteroinferiore muskuläre Wand definieren (59). Funktionell kann beim LA auch von einem postero-superioren Einflusstrakt und einem antero-inferioren Ausflusstrakt gesprochen werden (14).

Eine Sonderrolle in der Anatomie des LA nimmt das linke Vorhofohr (*Left Atrial Appendage*, LAA) ein. Das LAA ist ein schlanker, finger- oder stumpfförmiger, blind endender Fortsatz, der sich auf der linken Seite des Vorhofs zwischen linkem Ventrikel und pulmonalem Ausflusstrakt befindet (59). Es ist im Durchschnitt 4,5 cm lang und kommuniziert über eine enge, ovale Öffnung mit der Hauptkammer des LA (60). Die anatomische Konfiguration des LAA weist große interindividuelle Unterschiede auf, so kann das LAA bspw. nur aus einem einzigen oder auch aus mehreren Fortsätzen bzw. Lappen bestehen (60). Auch die Herzohrspitze kann an verschiedenen Positionen liegen, z.B. auf dem pulmonalen Ausflusstrakt, dem Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie oder auch auf der dorsalen Seite der Aorta (59, 60). Von innen wird das LAA zu einem Großteil aus sogenannten *Musculi pectinati* ausgekleidet, die wirbelförmig angeordnet sind und einen großen Beitrag zur Kontraktionsfähigkeit des LAA leisten (59). Ein Verlust der Kontraktionsfähigkeit, eine Vergrößerung des LAA-Volumens sowie einige der zahlreichen anatomische Varianten des LAA stehen in enger Assoziation mit der Bildung von kardiogenen Thromben und den daraus resultierenden kardioembolischen Ereignissen (14, 59, 60). In der anatomischen Nachbarschaft des linken Vorhofs befinden sich zahlreiche wichtige arterielle und venöse Gefäße, die für die Durchblutung der Herzmuskulatur von großer Bedeutung sind. So verlaufen beispielsweise im atrioventrikulären Sulcus zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel die Arteria circumflexa der linken Koronararterie sowie die Vena cardiaca magna. Entlang der posteroinferioren Wand des LA befindet sich der Sinus coronarius (15).

Der linke Vorhof ist wie alle Herzkammern eine „dynamische Struktur“ (19), die im Rahmen des Herzzyklus kontinuierlich in Bewegung ist. Die Hauptfunktion des LA besteht darin, den linksventrikulären Blutzufuhr während der Systole und Diastole der Herzaktion zu regulieren (15). Die physiologische LA-Funktion ist daher eng an die Ventrikelfunktion geknüpft. Außerdem ist eine gute Abstimmung der LA-Funktion mit der RA-Funktion von großer funktioneller Bedeutung. Zur Gewährleistung einer Synchronität zwischen beiden Vorhöfen dienen spezialisierte interatriale Herzmuskelbündel, die sich im Bereich des Septums, des Koronarsinus und des anterioren interatrialen Epikards befinden (14).

Zur genauen Charakterisierung der mechanischen LA-Funktion lässt sich die Vorhofaktion in drei Phasen unterteilen: eine Reservoirphase (engl.: *reservoir phase*), eine Leitungsphase (engl.: *conduit phase*) und eine Kontraktionsphase (engl.: *contraction phase* oder *booster pump*) (19). In der Reservoirphase kommt es zeitgleich zur linksventrikulären Systole (bestehend aus LV-Kontraktion, LV-Ejektion und isovolumetrischer LV-Relaxation) zu einer Speicherung des Blutes aus den Pulmonalvenen im linken Vorhof. In der Leitungsphase öffnet sich mit der LV-Diastole die Mitralklappe, wodurch das gespeicherte Blut passiv vom linken Vorhof in den linken Ventrikel fließt. In der abschließenden Kontraktionsphase werden mithilfe der aktiven Vorhofkontraktion die restlichen etwa 25% des im Vorhof gespeicherten Blutes in den Ventrikel gepumpt, worauf sich die Mitralklappe schließt und der Vorhofzyklus von Neuem beginnt (15, 20).

Die mechanische LA-Funktion unterliegt während ihrer drei Funktionsphasen zahlreichen Einflussfaktoren. Die LA-Funktion ist in der Reservoirphase stark abhängig von der LA-Compliance und der LA-Relaxationsfähigkeit, sowie vom Herabsinken der LV-Basis in der LV-Systole und dem linksventrikulären endsystolischen Volumen (61). In der Leitungsphase des LA, in der es zu einem passiven Blutfluss zwischen LA und LV kommt, wird die LA-Funktion stark von der linksventrikulären diastolischen Funktion beeinflusst (19). Die Saugkraft des LV, die für den Blutfluss in dieser Phase verantwortlich ist, hängt dabei maßgeblich von der Relaxationsfähigkeit und der Kammersteifigkeit des linken Ventrikels ab (19). Im Gegensatz dazu ist die LA-Kontraktionsphase vor allem vom Ausmaß und dem zeitlichen Einsetzen der LA-Kontraktion abhängig. Der venöse Rückfluss zum linken Vorhof (atriale Vorlast), der linksventrikuläre enddiastolische Druck (atriale Nachlast), die LV-Compliance sowie die systolische linksventrikuläre Blutreserve spielen in der LA-Kontraktionsphase ebenso eine große Rolle (19, 61).

Nicht zuletzt gilt es zu betonen, dass das LA neben einer mechanischen Funktion über zahlreiche weitere, oftmals weniger beachtete Funktionen verfügt. So spielt es beispielsweise durch die Synthese und Sekretion des Atrialen Natriuretischen Peptides (ANP) auch eine Rolle im endokrinen Körperstoffwechsel. Darüber hinaus nimmt es zusätzlich an der Regulation des autonomen Nervensystems, an der

Reflexkontrolle des Blutkreislaufes und an der ANP-unabhängigen Regulation der Vasopressin-Sekretion (=ADH-Sekretion) teil (18).

2.5.2 Anatomie und Funktion des rechten Vorhofs

Das rechte Atrium (RA) besitzt große anatomische und funktionelle Ähnlichkeiten mit dem LA. Anatomisch gesehen liegt das RA superior des rechten Ventrikels (RV) und in anterolateraler Position zum LA. Ähnlich wie das LA besteht das RA aus einem venösen Anteil, bestehend aus den Einmündungen der beiden Hohlvenen und dem Sinus coronarius, einem Herzohr und einem Vestibulum. Weitere wichtige anatomische Strukturen des RA sind der Sinusknoten, das interatriale Septum, das Foramen ovale, die Crista terminalis, der cavotrikuspidale Isthmus sowie das Koch'sche Dreieck, in dessen Region sich der AV-Knoten befindet (62). Viele dieser Strukturen sind Kernbestandteil des physiologischen Reizleitungssystems im Herzen (Sinusknoten, Vorhofmuskulatur, AV-Knoten). Diese sowie andere Strukturen werden als Ursprung von spezifischen Herzrhythmusstörungen betrachtet (Crista terminalis als potenzieller Ursprung fokaler RA-Tachykardien; cavotrikuspidaler Isthmus als potenzieller Ursprung von Vorhofflattern) und sind daher von hoher klinischer Bedeutung (62).

Auch die RA-Funktion lässt sich in drei aufeinanderfolgende und sich wiederholende Phasen unterteilen: eine Reservoirphase (engl.: *reservoir phase*), eine Leitungsphase (engl.: *conduit phase*) und eine Kontraktionsphase (engl.: *contraction phase*) (62). Deren Funktionen entsprechen denen der LA-Funktionsphasen.

2.5.3 Echokardiographische Untersuchungsmethoden der Vorhofgeometrie und Vorhoffunktion

Zu den wichtigsten bildgebenden Untersuchungsmethoden der Vorhöfe gehören die transthorakale und transösophageale Echokardiographie, die kardiale CT sowie die kardiale MRT (15). Die am häufigsten angewandte Untersuchungsmethode ist die transthorakale Echokardiographie, mithilfe derer es gelingt, in Echtzeit und in guter

räumlicher und zeitlicher Auflösung sowohl die Geometrie als auch die Funktion der Vorhöfe zu beurteilen (15, 61).

Zur Untersuchung der **LA-Geometrie** bzw. LA-Größe ist die transthorakale Echokardiographie (TTE) besonders vorteilhaft. Mit ihr kann nichtinvasiv, ohne den Einsatz radiogener Strahlung und in kurzer Zeit das LA regelmäßig in seiner kompletten Ausdehnung abgebildet werden kann (39). Zur Beurteilung der LA-Geometrie existieren zahlreiche echokardiographische Parameter. Neben dem anteroposterioren Durchmesser (AP-Durchmesser) und der LA-Fläche hat sich vor allem das LA-Volumen (LAV) als ein bedeutsamer Geometrieparameter herausgestellt (19, 39, 61). Die Leitlinie der *American Society of Echocardiography* (Amerikanische Fachgesellschaft für Echokardiographie) zur Quantifizierung der Herzkammern mithilfe der Echokardiographie aus dem Jahr 2015 empfiehlt zur Berechnung des LAV in der zweidimensionalen Echokardiographie die Anwendung des Scheibchensummationsmodells nach Simpson. Diese Berechnung sollte idealerweise biplan unter Einbezug des apikalen Zwei- und Vierkammerblicks durchgeführt werden (39). Parameter der LA-Geometrie werden routinemäßig zum Ende der LV-Systole gemessen, wenn es aufgrund der Reservoir-Phase des LA zu einer maximalen Ausdehnung der Vorhofstruktur kommt (39). Darüber hinaus können auch Minimalwerte der LA-Geometrie aussagekräftige Hinweise auf kardiale Dysfunktionen, wie bspw. eine LVDD, geben (19). Da es im Vergleich zum AP-Durchmesser und zur LA-Fläche mit der Bestimmung des LAV möglich ist, Veränderungen der LA-Geometrie in allen drei Dimensionen einzuberechnen, und weil das LAV im Vergleich zu anderen Geometrieparametern eine stärkere Assoziation mit dem kardiovaskulären Risiko aufweist, zieht die amerikanische Fachgesellschaft zur Analyse der LA-Geometrie das LAV anderen Geometrieparametern vor (39). Weil es sich beim LAV um eine geschlechtsabhängige Größe handelt und Männer im Durchschnitt ein größeres LAV aufweisen als Frauen, wird das LAV in klinischen Studien standardmäßig in Bezug zur Körperoberfläche (engl.: *body surface area*; BSA) angegeben, wodurch sich das LAV auch zwischen den Geschlechtern vergleichen lässt (39, 63). Das daraus gebildete indexierte LAV (LAVi) liegt physiologischerweise bei $22 \pm 6 \text{ ml/m}^2$ (39, 61). Lang et al. definieren einen geschlechterübergreifenden oberen Grenzwert von 34 ml/m^2 (39). Alternativ kann der LAVi auch unter Einbezug

der Körpergröße gebildet werden. Durch Potenzierung der Körpergröße mit den Exponenten 1,7, 2,13 oder 2,7 lässt sich eine allometrische Beziehung mit dem LAV herstellen. Lang et al. erwähnen, dass das zur Körpergröße indexierte LAV einen besseren prädiktiven Wert für kardiovaskulären Ereignisse unter adipösen Patienten gezeigt habe (39).

Bei der Beurteilung der **LA-Funktion** werden primär invasive von nicht-invasiven Methoden unterschieden. Als Goldstandard gilt die direkte Messung der Druck- und Volumenverhältnisse im LA mithilfe eines Vorhofkatheters, welche jedoch aufgrund ihrer Invasivität nicht als Routineuntersuchung angewendet werden kann (19, 64). Viel häufiger werden deshalb bildgebende Untersuchungsmethoden eingesetzt, die auf echokardiographischen Prinzipien basieren. Zum einen besteht die Möglichkeit einer volumetrischen Analyse des LA mittels zweidimensionaler (2DE) oder dreidimensionaler transthorakaler Echokardiographie (3DE). Bei dieser Methode werden das maximale, minimale und unmittelbar vor der atrialen Kontraktionsphase vorhandene Füllungsvolumen des LA bestimmt. Aus diesen Daten können im Anschluss das totale, passive und aktive Entleerungsvolumen sowie die totale, passive und aktive Entleerungsfraction berechnet werden, um Rückschlüsse auf die jeweilige LA-Funktionsphase zu ziehen (15, 19, 65).

LA-Funktion	Volumetrische Parameter
LA-Reservoirfunktion	Totales Entleerungsvolumen (TEV) [ml] Totale Entleerungsfraction (TEF) [%]
LA-Leitungsfunktion	Passives Entleerungsvolumen (PEV) [ml] Passive Entleerungsfraction (PEF) [%]
LA-Kontraktionsfunktion	Aktives Entleerungsvolumen (AEV) [ml] Aktive Entleerungsfraction (AEF) [%]

Tabelle 7: Volumetrische Parameter der LA-Funktion (65)

Referenzwerte der volumetrischen LA-Funktionsparameter wurden bisher nur anhand kleiner Stichproben definiert und weisen zwischen den verschiedenen Altersgruppen

eine große Variabilität auf (65). Auch müssen zwischen Referenzwerten aus der 2DE und der 3DE unterschieden werden, da das berechnete LAV in der 2DE aufgrund geometrischer und bildgebender Einflüsse häufig geringer ausfällt (19). Van Grootel et al. legten mithilfe einer prospektiven Studie an 147 Individuen im Alter zwischen 20 und 72 Jahre folgende Referenzwerte fest:

	Gesamt	20-29 J.	30-39 J.	40-49 J.	50-59 J.	60-72 J
TEV, ml	18,7	19,2	18,7	18,3	19,0	18,1
TEF, %	65,9	68,8	66,6	62,9	64,8	61,5
PEV, ml	10,8	13,3	11,7	10,3	10,0	8,1
PEF, %	37,1	47,9	40,8	34,7	33,8	26,6
AEV, ml	8,0	5,9	7,0	8,0	9,0	10,0
AEF, %	44,2	40,3	43,1	43,3	46,7	47,1

Tabelle 8: Referenzwerte für die zweidimensionale, volumetrische LA-Funktionsanalyse unterteilt nach Alterskategorie nach van Grootel et al. (65).

Die vorliegenden volumetrischen Daten legen nahe, dass es im Zuge der Alterung zu einer kontinuierlichen Abnahme der Reservoir- und Leitungsfunktion kommt (Abnahme der TEF und der PEF). Außerdem nimmt die Abhängigkeit der LA-Funktion von der Kontraktionsfähigkeit des Vorhofs im Alter zu (Zunahme der AEF) (65).

Eine weitere wichtige Untersuchungsmethode der LA-Funktion ist die LA-Strain-Analyse. Bei dieser Untersuchung wird mithilfe der Doppler-Methode oder der computerunterstützten Speckle-Tracking-Methode die absolute und die relative Deformation der atrialen Herzmuskelzellen zu verschiedenen Zeitpunkten während der Herzaktion bestimmt und den jeweiligen LA-Funktionsphasen zugeordnet (s.u.) (15, 19, 66, 67). Auch eine Strain-Analyse lässt sich sowohl in der 2DE als auch in der 3DE durchführen.

LA-Funktion	LA-Strain-Parameter
LA-Reservoirfunktion	Reservoir-Strain (LASr) [%] Peak-Reservoir-Strain-Rate (pLASRr) [s ⁻¹]
LA-Leitungsfunktion	Conduit-Strain (LAScd) [%] Peak-Conduit-Strain-Rate (pLASRcd) [s ⁻¹]
LA-Kontraktionsfunktion	Contraction-Strain (LASct) [%] Peak-Contraction-Strain-Rate (pLASRct) [s ⁻¹]

Tabelle 9: Strain-Parameter der LA-Funktion (20)

Eine Meta-Analyse von Pathan et al. aus dem Jahr 2017 zur Untersuchung geeigneter allgemeingültiger Referenzwerte für LA-Strain-Parameter kam zu folgenden Ergebnissen (68):

LA-Strain-Komponente	Anzahl Studien	Mittelwert	95% CI	ϵ_{\min}	ϵ_{\max}
Reservoir [%]	40	39,4	38,0-40,8	27,6	59,8
Conduit [%]	14	23,0	20,7-25,2	15,7	33,4
Contractile [%]	18	17,4	16,0-19,0	14,0	25,0

Tabelle 10: Mögliche Referenzwerte für LA-Strain-Parameter nach Pathan et al. (68). ϵ_{\min} : niedrigste normale Strain unter den untersuchten Studien. ϵ_{\max} : größte normale Strain unter den untersuchten Studien.

Pathan et al. führten die z.T. große Variationsbreite zwischen den Referenzwerten in den Studien auf Unterschiede in der Herzfrequenz, der BSA sowie der Stichprobengröße zurück (68). Uneinig scheint man sich jedoch in der Frage zu sein, wie groß der Einfluss der angewandten Software-Pakete auf die LA-Strain-Messungen

ist. Während sich bei den LV-Strain-Messungen signifikante Unterschiede zwischen den Softwareherstellern (z.B. GE, Philips und Toshiba) ergaben, kommen Studien zur Inter-Vendor-Variabilität bei der LA-Strain zu ambivalenten Ergebnissen (12, 40, 67-69). Während bspw. Pathan et al. im Jahr 2017 die immer bessere Vergleichbarkeit von LA-Strain-Messungen zwischen verschiedenen Software-Herstellern betonen, weisen Ergebnisse einer Studie von Wang et al. aus dem Jahr 2019 weiterhin eine große Inter-Vendor-Variabilität auf (70). Thomas et al. betonen, dass bei der Interpretation der durch Pathan et al. postulierten Referenzwerte zu bedenken sei, dass die festgelegten Normwerte insgesamt deutlich höher angesiedelt seien als die für verschiedene Erkrankungen festzulegenden Cut-Offs (19). Dies könnte darauf hinweisen, dass der Einfluss von Software-Differenzen auf die Diagnose von atrialen Dysfunktion nur minimal ist.

Auch Veränderungen der RA-Geometrie und RA-Funktion können Hinweise auf eine atriale Myopathie geben (62). Lang et al. empfehlen für die Untersuchung der **RA-Geometrie**, analog zur Untersuchung der LA-Geometrie, die Bestimmung des rechtsatrialen Volumens (RAV) (39). Die Festlegung allgemeingültiger Normwerte für das RAV erweist sich jedoch als schwierig, da viele technische und populationsbezogene Einflussgrößen bedacht werden müssen (62, 71). Ebenso wie beim LAV handelt es sich beim RAV um eine geschlechtsabhängige Größe. Selbst nach Indexbildung ist kein geschlechterübergreifender Vergleich des RAV möglich, sodass für beide Geschlechter getrennte Normwerte angegeben werden müssen (39, 71). Lang et al. definieren dahingehend für ein endsystolisch gemessenes, indexiertes RAV in der 2DE (RAVi) folgende Normwerte: $25 \pm 7 \text{ ml/m}^2$ bei Männern und $21 \pm 6 \text{ ml/m}^2$ bei Frauen (39).

Ebenso wie zur Untersuchung der LA-Funktion kann auch zur Evaluation der **RA-Funktion** eine Strain-Analyse angewendet werden. Auch hier gestaltet sich die Suche nach geeigneten Referenzwerten für die RA-Strain-Parameter schwierig, da auch diese Parameter großen technischen und populationsbezogenen Schwankungen unterliegen (62, 71). Lang et al. zeigen in ihrem Review aus dem Jahr 2022 anhand von zwei Studien die mögliche Spannweite der physiologischen RA-Reservoir-Strain auf: $42 \pm 9 \%$, bzw. $44,6 \pm 12,5 \%$ bei Männern und $45 \pm 10 \%$, bzw. $47 \pm 13,4 \%$ bei

Frauen (62). Bei Frauen konnten durchschnittlich höhere RA-Funktionsparameter gemessen werden als bei Männer (62).

2.5.4 Pathophysiologie atrialer Myopathien

In Betracht der komplexen Anatomie und der vielseitigen Funktionen beider Vorhöfe ergeben sich zahlreiche mögliche Ursachen und Folgen atrialer Myopathien. Der Begriff „atriale Myopathie“ (engl.: *atrial myopathy*) wird in der Literatur bislang uneinheitlich verwendet. Oftmals wird er in Zusammenhang mit Vorhofflimmern und dem damit erhöhten Risiko für Schlaganfälle gebracht (s.u.) (72). Dabei ist die Pathophysiologie von Erkrankungen der Vorhofarchitektur und -funktion weitaus komplexer. Bisbal et al. definieren dahingehend den Begriff des Vorhofversagens (engl.: *atrial failure*), das als „jede atriale Dysfunktion (anatomischer, mechanischer, elektrischer und/oder rheologischer Art) [bezeichnet werden kann], die eine verminderte Herzfunktion, Symptome und eine Verschlechterung der Lebensqualität oder Lebenserwartung – unter Abwesenheit einer signifikanten valvulären oder ventrikulären Anomalie – hervorruft“ (14). Mögliche Ursachen eines solchen (primären) Vorhofversagens seien Erkrankungen, die eine gestörte atrioventrikuläre oder interatriale Synchronität sowie eine verminderte Reservoir-, Leitungs- oder Kontraktionsfunktion zur Folge haben (14).

Vorhofdysfunktion	Ätiologie
Elektrische Dyssynchronität	Atrioventrikuläre Dyssynchronität <ul style="list-style-type: none"> – Linksschenkelblock – AV-Block 1. Grades – Schrittmacherdysfunktion Atriale Dyssynchronität <ul style="list-style-type: none"> – Fortgeschrittener interatrialer Block – Langsame interatriale Leitungsgeschwindigkeit
Kontraktions- oder Reservoirdysfunktion	Schnelle/desorganisierte Vorhofaktivität <ul style="list-style-type: none"> – Vorhofflimmern – Vorhofftachykardie Atriale Fibrosierung <ul style="list-style-type: none"> – Fortgeschrittenes atriales Remodeling – Postablative Narben – Vorhofinfarkt – Atriale Kardiomyopathie
Leitungsdysfunktion	Schwere atriale Dilatation Sphärische atriale Dilatation Erhöhter transmitraler Druckgradient

Tabelle 11: Ursachen und Trigger für ein (primäres) Vorhofversagen, modifiziert nach Bisbald et al. (14).

Davon abzugrenzen ist ein sekundäres Vorhofversagen, dem eine extraatriale Ursache zugrunde liegt, wie z.B. eine linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion, ein Klappenvitium oder eine pulmonale oder arterielle Hypertonie (16, 19, 73-75).

2.5.4.1 Linksatriale Myopathie

Veränderungen der linksatrialen Vorhofgeometrie und -funktion als Zeichen einer linksatrialen Myopathie können mit einer Vielzahl an Erkrankungen assoziiert sein. Im

Rahmen einer HI beispielsweise ist eine veränderte LA-Geometrie, insbesondere eine Vergrößerung des LAVi auf 35 ml/m² oder mehr, ein bedeutsamer Marker für die Diagnose einer **linksventrikulären diastolischen Dysfunktion (LVDD)** (18, 19, 40, 76). Ursächlich für die Vergrößerung der LA-Geometrie ist in diesem Fall eine Erhöhung des linksventrikulären Füllungsdrucks aufgrund einer verminderten Relaxationsfähigkeit und Compliance des LV, die wiederum eine Erhöhung des linksatrialen Drucks zur Folge hat (19). Unter Ausschluss anderer möglicher Ursachen, wie z.B. eines Vorhofflimmerns, eines Mitralklappenvitiums oder eines athletischen Habitus, weist das LA-Volumen eine starke Assoziation mit dem Schweregrad und der Chronizität der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion auf, unabhängig von anderen Variablen wie Alter, Geschlecht oder kardiovaskulärem Risikoscore (18, 19, 77). Auch eine Reduktion der LA-Strain, die als Zeichen einer verminderten mechanischen LA-Funktion dient, ist ein bedeutsamer Diagnoseparameter für die LVDD (78). Studien weisen darauf hin, dass mithilfe der LA-Strain-Analyse selbst feinste Abweichungen der LA-Funktion bei Patienten mit LVDD detektiert werden können (67). Als geeigneter Cut-Off-Wert für die Detektion eines erhöhten LV-Füllungsdrucks hat sich derweil eine Spitzenstrain (LA-Reservoir-Strain) von <20% etabliert (79). Morris et al. zeigten außerdem, dass auch unter Patienten mit einem normalen LA-Volumen die Prävalenzen einer LVDD und einer verminderten LA-Strain hoch sind (80). Unter Hinzunahme der LA-Reservoir-Strain zum LAVi ließ sich dadurch die Detektionsrate einer LVDD von 13,5% auf 23,4% steigern (80).

Allgemein ist jedoch zu beachten, dass sich eine linksatriale Myopathie im Rahmen einer Herzinsuffizienz nicht nur in Form einer veränderten LA-Geometrie und LA-Funktion präsentieren kann, sondern in vielschichtiger Weise auch die endokrine und regulatorische LA-Funktion betreffen kann, was zu neurohumeraler Überaktivität, Vasokonstriktion und Volumenüberbelastung im Herz-Kreislauf-System führen kann (18).

Eine weitere wichtige Erkrankung, die mit einer atrialen Myopathie einhergeht, ist das **Vorhofflimmern** (engl.: *atrial fibrillation*; AF). Vorhofflimmern stellt mit einer geschätzten Prävalenz von 2-4% in der erwachsenen Weltbevölkerung die häufigste anhaltenden kardiale Arrhythmie dar (81). Untersuchungen an betroffenen Patienten belegen, dass es durch das AF zu einem ausgeprägten Remodeling der

Vorhofarchitektur kommt (82, 83). Die dadurch induzierte linksatriale, interstitielle Fibrose führt wiederum zu einer ausgeprägten LA-Dilatation, einer sphärischen LA-Deformation sowie einer reduzierten LA-Funktion (14). Das Ausmaß des strukturellen Remodelings kann dabei interindividuell sehr unterschiedlich ausfallen (14). Auch genetische Faktoren werden damit in Verbindung gebracht (84). Goldstandard für die Detektion einer LA-Fibrose stellt die Untersuchung mittels *Delayed-Enhancement-MRT* (DE-MRT) dar (19). Kuppahally et al. zeigten, dass die im DE-MRT festgestellten LA-Fibrosen signifikant mit einer reduzierten (regionalen) LA-Strain und LA-Strain-Rate korrelieren (85). In derselben Studie zeigte sich außerdem, dass Patienten mit persistierendem AF im Vergleich zu Patienten mit paroxysmalem AF ausgeprägtere LA-Fibrosen sowie niedrigere LA-Strainwerte aufzeigten (85). Darüber hinaus zeigte eine Fall-Kohorten-Studie von Habibi et al., dass ein erhöhtes LA-Volumen sowie eine verminderte LA-Funktion – gemessen anhand einer verminderten TEF, PEF und Peak-LA-Strain – signifikant mit inzidentem AF korreliert und betont damit den prädiktiven Wert von LA-Geometrie und LA-Funktion für das Auftreten von AF (86).

Die pathophysiologischen Auswirkungen des LA-Remodelings bei AF sind von enormer Bedeutung. Zum einen kommt es zum Verlust der Kontraktionsfunktion in den Vorhöfen, die für 20-30% der Ventrikelfüllung verantwortlich ist (14). Die dadurch bedingte verminderte Ventrikelfüllung macht sich in einer Reduktion des LV-Schlagvolumens bemerkbar (87). Das kann sich wiederum in Form von herzinsuffizienztypischen Symptomen manifestieren oder eine bereits vorhandene HI aggravieren (87). Sowohl der im LA hervorgerufene Blutstau sowie die zugrundeliegende atriale Kardiomyopathie können ursächlich für die Bildung eines thrombogenen Milieus sein, welches die Bildung von Blutgerinnseln fördert, die bei Ausschwemmung mit dem Blutstrom schwerste thromboembolische Ereignisse, wie z.B. einen Schlaganfall, hervorrufen können (88, 89). Das Risiko für einen Schlaganfall erhöht sich somit bei Vorliegen von AF um ein Fünffaches, in 2-5% der Fälle ist ein Schlaganfall sogar Erstmanifestation eines AF (90). Einen Zusammenhang zwischen einer verminderten LA-Funktion und dem Auftreten von Schlaganfällen bei AF-Patienten zeigten bereits Sachdeva et al. in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2021 (91).

Neueste Erkenntnisse geben jedoch zu bedenken, ob es sich beim Vorliegen von AF und der Bildung kardialer Thromben um eine Ursache-Wirkungs-Beziehung handelt oder ob nicht beide Erkrankungen Folge einer atrialen myopathischen Grunderkrankung sind (14, 72, 88, 92). So können auch Veränderungen der LA-Geometrie und LA-Funktion Hinweise auf ein unabhängig erhöhtes **Schlaganfallrisiko** geben. Z.B. wiesen Habibi et al. eine Assoziation zwischen einer reduzierten LA-Funktion, im Sinne einer verminderten linksatrialen TEF, und der Inzidenz eines ischämischen kardiovaskulären Ereignisses nach, unabhängig von AF (93). Auch Johansen et al. belegen, dass eine verbesserte LA-Reservoirfunktion um 5% in unabhängiger Weise zu einer Reduktion des Schlaganfallrisikos um bis zu 32% führen kann (94). Selbige Studie zeigt außerdem eine unabhängige Korrelation zwischen einer vergrößerten LA-Geometrie, im Sinne eines vergrößerten linksatrialen systolischen Diameters, und dem Risiko für einen kardiogenen Schlaganfall (94).

Weitere potenzielle Ursachen einer atrialen Myopathie sind **Erkrankungen der Mitralklappe**. Insbesondere die Mitralklappeninsuffizienz (MI), die die häufigste Herzklappenerkrankung darstellt, hat, aufgrund des kontinuierlichen Blutrückflusses vom LV in das LA während der Ventrikelsystole, eine bedeutsame Auswirkung auf die LA-Struktur und deren Funktion (95, 96). Inciardi et al. zeigten beispielsweise, dass selbst eine geringgradige Mitralklappeninsuffizienz zu einem signifikanten LA-Remodeling mit einer Vergrößerung des LA-Volumens und einer Reduktion der LA-Funktion führt und (97). Aktuelle Leitlinien zur Diagnose und Behandlung von Herzklappenerkrankungen unterscheiden weiterhin nur zwischen einer primären, meist degenerativ verursachten MI und einer sekundären MI, die auf Basis einer LV-Dysfunktion (z.B. ischämischer oder dilatativer Ätiologie) entsteht und bei der die Herzklappe an sich nicht beschädigt ist (98, 99). Neben dieser sekundären MI, die auch als ventrikuläre, funktionelle MI bezeichnet wird, wird auch eine atrial-bedingte, funktionelle MI beschrieben. Ihr liegt meist eine regelrechte LV-Geometrie und LV-Funktion zugrunde. Oftmals tritt sie im Zusammenhang mit AF und einer HFpEF auf (100, 101). Eine LA-Dilatation unter Vorliegen von AF, die zu einer Erweiterung des Mitralanulus führt, wird hierbei als eine der potenziellen Ursachen angesehen (101).

2.5.4.2 Rechtsatriale Myopathie

Während sich die allermeisten Studien auf die Untersuchung linksatrialer Myopathien fokussieren, sind die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen rechtsatrialen Myopathien und kardialen Komorbiditäten weitaus weniger erforscht. Dennoch sind zahlreiche Erkrankungen mit pathophysiologischen Veränderungen in beiden Vorhöfen vergesellschaftet, so wird **Vorhofflimmern** beispielsweise nicht nur mit einem ausgeprägten LA-Remodeling, sondern auch mit einem elektrischen, mechanischen und metabolischen Remodeling des RA in Verbindung gebracht (62, 102). Dieses RA-Remodeling, sowie das Auftreten von AF, wird wiederum häufig als Folge einer chronischen Druck-, bzw. Volumenbelastung im RA angesehen (62). Eine erhöhte Druckbelastung des RA ist dabei eng mit einer **pulmonalen Hypertonie** vergesellschaftet und eine Volumenbelastung entsteht häufig infolge einer **Trikuspidalklappeninsuffizienz** (TI) (62, 103, 104). Veränderungen der RA-Geometrie und eine Reduktion der RA-Funktion im Sinne einer atrialen Myopathie werden deshalb häufig auch bei diesen Krankheitsbildern beobachtet (62, 103, 104).

Neuere Daten liefern außerdem Erkenntnisse in Bezug auf die Bedeutung rechtsatrialer Myopathien für verschiedene **Herzinsuffizienzphänotypen**, so konnte man beispielsweise in einigen wenigen Studien eine reduzierte RA-Reservoirfunktion unter HFrEF- und HFpEF-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden feststellen (58). Jain et al. konnten außerdem eine stärkere Beeinträchtigung der RA-Funktion bei HFrEF-Patienten im Vergleich zu HFpEF-Patienten nachweisen (105). Eine Studie von Gorter et al. belegte, dass das Vorliegen von AF bei HFpEF-Patienten mit einer zusätzlichen Reduktion der RA-Reservoirfunktion einhergeht (106). Daten zur RA-Kontraktionsfunktion bei HI-Patienten sind jedoch nicht eindeutig und weisen je nach Studie auf eine reduzierte oder eine erhaltenen RA-Kontraktionsfunktion unter HI-Patienten hin (58). Borlaug et al. führen das vor allem auf Unterschiede in den zugrundeliegenden HI-Stadien zurück (58).

2.5.5 Prognostische Relevanz atrialer Myopathien

Die prognostische Bedeutung atrialer Myopathien ist in vieler Hinsicht bereits gut erforscht. Bezogen auf die Allgemeinbevölkerung zeigte sich über verschiedene

Studien hinweg ein enger Zusammenhang zwischen Veränderungen der LA-Größe und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie z.B. akuter Myokardinfarkt, AF, chronische HI, transienten ischämische Attacke oder kardiovaskulären Tod (61, 107-109). Schon im Jahr 1995 berichteten Benjamin et al. in einer prospektiven Studie über einen Zusammenhang zwischen einer LA-Dilatation und dem Auftreten von Schlaganfällen bei Männern, sowie einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei Männern und Frauen (110). Mit der Entwicklung neuartiger Untersuchungsmethoden zur Analyse der Vorhoffunktion konnte nun auch eine reduzierte LA-Funktion als Prädiktor für eine erhöhtes kardiovaskuläres Risiko identifiziert werden. Eine Studie von Modin et al. an 385 gesunden Studienteilnehmern aus dem Jahr 2019 zur Untersuchung der prognostischen Bedeutung der LA-Reservoir-Strain in der gesunden Bevölkerung wies einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten LA-Funktion und einem erhöhten kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko nach (111). Limitiert wurde die prognostische Aussagekraft durch die Adjustierung der Regressionsmodelle nach Geschlecht und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren. So erwies sich die LA-Reservoir-Strain nach Adjustierung nur noch in der weiblichen gesunden Bevölkerung als unabhängiger prädiktiver Marker für den in der Studie verwendeten zusammengesetzten Endpunkt aus ischämischer Herzerkrankung, HI und kardiovaskulärem Tod (111). In diesem Zusammenhang betont auch Hoit in seinem Review aus dem Jahr 2014, dass „die Stärke der Assoziation zwischen dem atrialen Remodeling (z.B. einem vergrößerten LAVi) und dem kardiovaskulären Risiko durch die Eigenschaften der Studienpopulation beeinflusst wird“ (61).

Eine große Meta-Analyse von Froehlich et al. aus dem Jahr 2019 untersuchte die prognostische Aussagekraft von LA-Geometriedaten von 91 Studien an mehr als 65.000 Probanden, darunter knapp 15.000 Personen mit AF und 51.000 Personen ohne AF. Die Autoren fanden heraus, dass eine vergrößerte LA-Geometrie, sowohl bei Probanden mit AF als auch bei Probanden ohne AF, mit dem Eintreten verschiedenster kardiovaskulärer Ereignisse zusammenhängt. Viele dieser Zusammenhänge waren unter den Probanden ohne AF sogar stärker als unter den Probanden mit AF, wodurch sich die prognostische Aussagekraft atrialer Myopathien auch in gesunden Studienpopulationen nochmals hervorheben lies (109).

Besondere Aufmerksamkeit vieler Studien richtet sich jedoch auf die Untersuchung des prädiktiven Wertes atrialer Myopathien für verschiedene kardiale Komorbiditäten. Wie oben bereits erwähnt, können Veränderungen der LA-Geometrie und LA-Funktion beispielsweise frühzeitige Hinweise auf das Vorliegen bzw. die Entstehung einer LVDD und damit auch auf eine HFpEF sein (19, 77, 79). Neben der Tatsache, dass das Auftreten einer LVDD bzw. einer HFpEF mit einer insgesamt erhöhten Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung einhergeht, konnte auch unter HFpEF-Patienten eine negative Korrelation zwischen LA-Strain-Parametern und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, wie z.B. Hospitalisation oder Tod, vorgefunden werden (19, 112-114). Ebenso zeigte eine Studie von Rossi et al. von 2009, dass eine vergrößerte LA-Geometrie (in Form einer vergrößerten LA-Fläche) auch unter Patienten mit einer reduzierten systolischen Pumpfunktion mit einer erhöhten Mortalitäts- und Hospitalisationsrate einhergeht (115). Neuere Untersuchungen von Rossi et al. belegten auch eine Korrelation zwischen einer reduzierten LA-Funktion (gemessen an einer reduzierten LA-Strain) und einer erhöhten Gesamtmortalität und Hospitalisationsrate unter HFrEF-Patienten (116).

Auch in Bezug auf andere kardiale Krankheitsbilder wird der prädiktive Wert atrialer Myopathien deutlich. So zeigte sich beispielsweise unter Patienten mit akutem Koronarsyndrom ein enger Zusammenhang zwischen einem vergrößerten LAVi und einer erhöhten Gesamtmortalität, einer erhöhten Hospitalisationsrate und einem erhöhten Auftreten schwerwiegender kardialer Ereignisse (117, 118). Auch stellte sich in einer Meta-Analyse von Bajraktari et al. aus dem Jahr 2020 heraus, dass bei Überschreitung gewisser Schwellenwerte der LA-Geometrie und der LA-Funktion das Wiedereintreten von AF nach Katheterablation vorhergesagt werden kann, wodurch sich eine unmittelbare klinische Relevanz atrialer Myopathien erkennen lässt (119).

Betrachtet man neben den zahlreichen Daten zu linksatrialen Myopathien auch Daten zum RA, so erkennt man, dass auch rechtsatriale Myopathien einen hohen prädiktiven Wert in Bezug auf verschiedenste kardiale Erkrankungsbilder haben können. Beispielsweise belegten Jain et al. in einer prospektiven Studie an 608 erwachsenen Probanden (darunter 407 gesunde Studienteilnehmer, 105 HFrEF-Probanden und 96 HFpEF-Probanden), dass eine verminderte RA-Reservoirfunktion und eine verminderte RA-Leitungsfunktion auch nach Adjustierung für verschiedenste

kardiovaskuläre Risikofaktoren mit einem erhöhten Gesamtmortalitätsrisiko einhergehen (105). Die RA-Kontraktionsfunktion hingegen erwies sich nicht als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität, ebenso wenig wie das RAV (105). Darüber hinaus zeigten D'Alto et al., dass auch bei Patienten mit einer pulmonalen arteriellen Hypertonie eine verminderte RA-Funktion mit einem verkürzten Überlebenszeit einhergeht (73). Nicht zuletzt belegten auch Xie et al. in einer prospektiven Studie an mehr als 3000 gesunden Probanden, dass auch das Vorliegen vergrößerter RA-Volumenparameter in der kardialen MRT mit inzidentem AF assoziiert ist (120).

2.6 Strain-Analyse

Der Begriff Strain bezeichnet die Deformation eines Objektes in Bezug auf seine vorausgegangene Form und Größe. Ursprünglich stammt der Begriff aus dem Bereich der Kontinuumsmechanik und bezeichnete dort eine dreidimensionale Deformation eines kleinen Würfels über ein bestimmtes Zeitintervall hinweg (12). Seit etwa zwei Jahrzehnten wird die Strain-Analyse auch in der transthorakalen Echokardiographie angewandt, um die Verkürzung, Verdickung oder Verlängerung von Herzmuskelgewebe über eine gewisse Zeit hinweg zu beschreiben. Mit der Strain können somit Aussagen über die systolische und auch die diastolische Pumpfunktion getätigt werden (13).

Mathematisch gesehen handelt es sich bei der Strain um eine dimensionslose Größe, die die Deformation der Myokardareale prozentual zu deren Ausgangsformation „in Ruhe“ angibt. Als Referenzwert dient dabei konventionell die Formation der Kardiomyozyten zum Zeitpunkt der Enddiastole bzw. zum Zeitpunkt des QRS-Komplexes in der EKG-Ableitung (12, 121, 122). Für die Berechnung der Strain (ε) lässt sich folgende Formel aufstellen:

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

L bezeichnet die Formation (z.B. Länge) der Kardiomyozyten nach der Deformation und L_0 die Ausgangsformation. Eine zweite wichtige Größe neben der Strain ist die

Strain-Rate. Sie bezeichnet die Änderung der Strain über die Zeit und wird in der Einheit s^{-1} angegeben (123). Eine positive Strain oder Strain-Rate sind gleichbedeutend mit einer Elongation und eine negative Strain bzw. Strain-Rate mit einer Verkürzung der Herzmuskelfasern (121).

Die myokardiale Strain kann entlang der longitudinal, zirkumferentiell und radial verlaufenden Herzachse gemessen werden. Zu beachten ist, dass in der 2D-Echokardiographie nur jeweils zwei Strain-Achsen pro Kammerblick gleichzeitig gemessen werden können: z.B. die longitudinale und radiale Strain aus der langen Achse und die zirkumferentielle und radiale Strain aus der kurzen Achse. In der dreidimensionalen Echokardiographie ist es möglich, für jeden Punkt im Myokard alle drei Strainvektoren gleichzeitig zu bestimmen. Jedoch ist dies (Stand heute) mit einer geringeren räumlichen und zeitlichen Auflösung verbunden (124).

In der zweidimensionalen Echokardiographie existieren im Allgemeinen zwei Methoden, um die Strain zu berechnen: zum einen mittels Gewebedoppleruntersuchung (TDI) und zum anderen mittels Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE). Beim TDI werden mithilfe der Gewebedopplerfunktion des Ultraschallgeräts an bestimmten Myokardregionen die Geschwindigkeitsgradienten der Myokardbewegung während der Herzaktion bestimmt. Die Verkürzungsgeschwindigkeit des Gewebes in Bezug auf die Ausgangslänge der Herzmuskelfasern ist dabei äquivalent zur Strain-Rate (125). Daraus lässt sich wiederum durch Bildung des Integrals die Strain herleiten. Einige Studien zeigten jedoch, dass Strain-Messungen mittels TDI stark vom Einfallswinkel der Ultraschallwellen abhängen und sehr fehleranfällig gegenüber Störgeräuschen und Artefakten sind (121, 125).

Im Gegensatz zur TDI-Methode basiert die Strain-Analyse mittels Speckle-Tracking-Echokardiographie auf der Identifizierung und Nachverfolgung charakteristischer Graumuster im Ultraschallbild. Es handelt sich hierbei, anders als beim TDI, um eine computerassistierte, nachträglich durchgeführte Analyse an einem bereits bildmorphologisch dargestellten Herzzyklus. Die Theorie hinter der Methode ist wie folgt: einzelne Graupunkte im Myokard (engl.: *speckles*) lassen sich über den Abgleich mehrerer aufeinanderfolgender Bilder in kleinere Einheiten (engl.: *kernels*) gruppieren

(12, 126). Diese Einheiten sind durch die Zusammensetzung ihrer Graustufen so einzigartig, dass sie sich sehr genau über den gesamten Herzzyklus hinweg verfolgen lassen. Daraus lässt sich die Dislokation, die Rate der Dislokation, die Deformation sowie die Deformationsrate jeder einzelnen Einheit bestimmen (13, 126). Wichtige Voraussetzungen für eine genaue und robuste Strain-Analyse mittels STE sind eine gute Bildqualität in einer standardisiert erhobenen Bildebene und eine möglichst hohe Bildwiederholungsrate (Bildfrequenz [Hz]) (122).

Die STE ist eine halbautomatische, computerunterstützte Untersuchungsmethode, bei der der Untersucher, der die Strain-Analyse durchführt, eine *Region Of Interest* (ROI, Region von Interesse) über dem Myokard definieren muss. Diese ROI wird anschließend vom Computer in sechs oder mehr Untersegmente unterteilt, für die separate Strainwerte ausgegeben werden können. Zusammengenommen kann dann aus dem Mittelwert aller Segmente die globale (longitudinale/zirkumferentielle/radiale) Strain bzw. Strain-Rate bestimmt werden (12, 122).

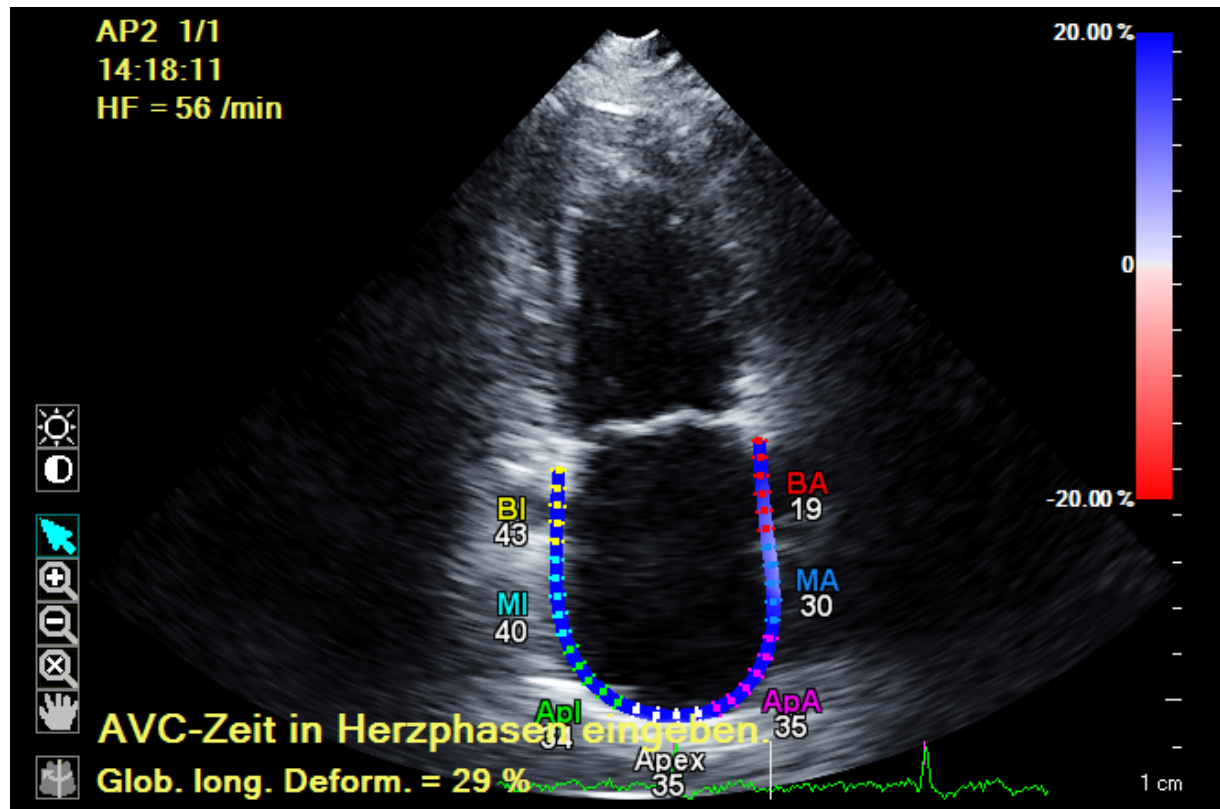


Abbildung 3: Bestimmung der LA-GLS im apikalen Zweikammerblick

Wichtig zu betonen ist, dass zu jedem Zeitpunkt während des Herzzyklus für jedes Segment ein eigener Strainwert angegeben werden kann. Spricht man von „der Strain“ ist jedoch meist die globale, longitudinale Peak-Strain gemeint, d.h. die maximal gemessene Strain während eines Herzzyklus über die gesamte ROI.

Aufgrund einiger Vorteile der STE gegenüber der TDI (geringere Abhängigkeit vom Einfallswinkel der Ultraschallwellen, geringere Empfindlichkeit gegenüber Störgeräuschen (121)) kam es in den letzten zwei Jahrzehnten zur Entwicklung zahlreicher unterschiedlicher Softwareprogramme für die STE, die sich jedoch in Bezug auf das Myokardtracking sowie in der Darstellung und Berechnung der Strain zum Teil deutlich unterscheiden (122, 127). Aus diesem Grund kommt es beim Vergleich von Softwareprogrammen immer wieder zu großen Abweichungen zwischen den Strainwerten. Ein Konsensuspapier der *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI, Europäische Gesellschaft für kardiovaskuläre Bildgebung), der *American Society of Echocardiography* (ASE) und der *Industry Task Force to*

Standardize Deformation Imaging (Industrielle Arbeitsgruppe zur Standardisierung der Deformationsbildgebung) aus dem Jahr 2015 sollte die anwendungsbezogenen Unterschiede in der Strain-Analyse minimieren und als einheitlicher Standard für zukünftige Studien dienen (122).

Es hat sich herausgestellt, dass die globale radiale und globale zirkumferentielle Strain, sowie im Allgemeinen die regionalen Strainparameter, besonders stark zwischen den Softwareprogrammen variieren (12, 128). Im Gegensatz dazu erwies sich die globale longitudinale Strain (GLS) als ein relativ robuster Parameter in Bezug auf die softwarespezifische Variabilität (128-130). Abgesehen davon konnten einige Studien bereits eine gute Reproduzierbarkeit der GLS in Bezug auf die Inter- und Intra-Observer-Variabilität nachweisen (12, 130-132). Verglichen dazu lässt sich die LVEF deutlich schlechter reproduzieren, insbesondere dann, wenn sie durch weniger erfahrene Untersucher bestimmt wird (131).

In den vergangenen Jahren haben sich internationale Studien deshalb besonders stark auf die Erforschung der (LV-)GLS in verschiedenen Patientenkollektiven konzentriert. Es gestaltete sich jedoch als schwierig, geeignete und allgemeingültige Referenzwerte für die LV-GLS zu finden. Die *American Society of Echocardiography* (ASE) und die *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) betonten im Jahr 2015, dass die Unterschiede zwischen den Softwarefirmen zu groß seien, um allgemeingültige Referenzwerte zu empfehlen. Lediglich eine Peak-GLS des LV von etwa -20% könnte als Richtwert bei gesunden Personen dienen (39). Im Jahr 2016 postulierten Smiseth et al. in einem Review zur myokardialen Strainbildgebung, dass gesunde Individuen i.d.R. eine LV-GLS von -18% bis -25% aufweisen. Die große Diskrepanz unter den gesunden Individuen führten diese Autoren abermals auf die Unterschiede zwischen den Softwareanbietern zurück (12). Erst im Jahr 2020 legten D'Elijah et al. anhand einer großen Meta-Analyse mit 2396 Individuen Grenzwerte für eine LV-GLS explizit fest und definierten eine LV-GLS von weniger als -18% als normal, eine LV-GLS von -18% bis -16% als grenzwertig und eine LV-GLS größer als -16% als pathologisch. Diese Daten seien softwareunabhängig und unabhängig von klinischen Variablen zu interpretieren (69). Die aktuelle ESC-Leitlinie zur HI von McDonagh et al. aus dem Jahr 2021 kommt zu ähnlichen Erkenntnissen. Die Autoren

erwähnen, dass ein Betrag der LV-GLS von weniger als 16 % eine Sensitivität von 62 % und eine Spezifität von 56 % in Bezug auf die Diagnose einer HFpEF aufweise (7).

Die LV-GLS unterliegt jedoch vielen Einflussfaktoren. Als wichtigste Einflussfaktoren auf die LV-GLS gelten im Allgemeinen Alter, Geschlecht und Körpergewicht. Es gibt Hinweise darauf, dass Frauen eine etwas höhere absolute LV-GLS aufweisen als Männer und dass die absolute LV-GLS mit dem Alter kontinuierlich abnimmt (133). Außerdem ist die Strain, wie auch die LVEF, vom Füllungsvolumen der Kammer und dem systolischen Blutdruck abhängig (12, 69, 121).

Es hat sich gezeigt, dass die LV-GLS, und damit die Strain-Analyse allgemein, als eine wichtige klinische Determinante in Bezug auf verschiedenste kardiovaskuläre Erkrankungen dienen kann, wie z.B.

- bei **koronaren Herzerkrankungen (KHK)**. Eine verminderte LV-GLS ist ein unabhängiger Prädiktor für eine signifikante KHK bei Patienten mit stabiler Angina pectoris (AP) (134, 135). Insbesondere die Analyse der systolischen Verlängerung und postsystolischen Verkürzung der Myokardzellen (*postsystolic shortening*, PSS) kann Hinweise auf regionale Kontraktilitätsstörungen geben (12, 136). Außerdem zeigte sich in Studien, dass die LV-GLS mit der Infarktgröße bei einem Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) korreliert (126, 137).
- bei **Kardiomyopathien**. Insbesondere bei der Diagnostik einer hypertrophen Kardiomyopathie liefert die LV-GLS gegenüber der LVEF entscheidende Vorteile. In Herzkammern, die eine Hypertrophie aufweisen, liegt die LVEF für lange Zeit im Normbereich, dabei ist die systolische Funktion bereits deutlich reduziert (12). Im Frühstadium der Erkrankung kann die LV-GLS deshalb systolische Funktionsstörungen demaskieren. Dies gelingt in manchen Fällen sogar schon bevor sich echokardiographisch eine Myokardhypertrophie zeigt (138). Auch in der Differenzierung zwischen primärer und sekundärer LV-Hypertrophie kann die LV-GLS von Bedeutung sein (139).
- bei der Feststellung **kardiotoxischer Nebenwirkungen unter Chemotherapie**. Zahlreiche Studien konnten belegen, dass bei kardiotoxischen Nebenwirkungen unter Chemotherapie Veränderungen der LV-

GLS im Vergleich zu Veränderungen der LVEF früher eintreten (126, 140-142). Plana et al. beschreiben die LV-GLS in ihrem Review deshalb als „optimalen Parameter für die frühe Detektion einer subklinischen LV-Dysfunktion“ unter und nach Chemotherapie (143). Eine relative Reduktion der GLS um >15% in Bezug auf die Baseline-GLS vor Chemotherapie gilt dabei als klinisch signifikant (12, 143).

- bei **Herzklappenerkrankungen**. Auch bei Erkrankungen der Herzklappen wie der Aortenklappenstenose ist eine niedrige GLS mit einem erhöhten Bedarf an Klappeninterventionen, hohem postoperativen kardiovaskulären Risiko und einem reduzierten Überleben assoziiert – unabhängig der LVEF, die oft unverändert bleibt (121, 144). Gerade in Bezug auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit asymptomatischer Aortenklappenstenose und normaler LVEF erwies sich die LV-GLS als guter prognostischer Prädiktor (145). Vergleichbare Erkenntnisse zeigten sich in Bezug auf eine Mitralklappeninsuffizienz (121).
- bei **Herzinsuffizienz**. Gerade in der Diagnostik der HI, die als Syndrom aus vielen kardiovaskulären Erkrankungen hervorgehen kann, hat sich die LV-GLS als großer innovativer Faktor in der echokardiographischen Bildgebung hervorgetan. Tröbs et al. untersuchten im Jahr 2021 erstmals anhand einer groß angelegten prospektiven klinischen Studie bei 2.440 Probanden mit symptomatischer und asymptomatischer chronischer HI, wie die LV-GLS durch verschiedene klinische Determinanten beeinflusst wird und welchen Zusammenhang eine erhöhte (und damit eingeschränkte) LV-GLS mit dem Schweregrad der HI und dem kardiovaskulären Outcome besitzt (11). Als wichtigste Determinanten einer erhöhten LV-GLS stellten sich die Variablen männliches Geschlecht, Adipositas, HbA_{1c}, AF, koronare Herzerkrankung und vorangegangener Myokardinfarkt heraus (11). Eine erhöhte LV-GLS war gleichzeitig mit einem erhöhten NT-proBNP-Spiegel im Blut, als Zeichen einer linksventrikulären Druckerhöhung, assoziiert (11). Solch ein Zusammenhang blieb selbst nach multivariabler Adjustierung für CVRF, Komorbiditäten, NYHA-Stadium sowie kardiale Funktions- und Strukturparameter bestehen. Außerdem zeigte sich, dass die Ausprägung der LV-GLS mit dem Gesamtmortalitätsrisiko sowie dem Risiko für einen kardialen Tod innerhalb der mittleren

Nachbeobachtungszeit von 3,2 Jahren (Interquartilsabstand: 2,0-4,0 Jahre) korrelierte (11). Auch nach multivariabler Cox-Regression erwies sich dieser Zusammenhang als unabhängig vom klinischen Profil, der kardialen Struktur und Funktion. Nach Adjustierung für NT-proBNP-Werte blieb der Zusammenhang zwischen LV-GLS und kardialem Tod, nicht jedoch der zwischen LV-GLS und Gesamtmortalität, bestehen (11).

Zahlreiche weitere Studien betonen und belegen, dass mithilfe der GLS selbst niederschwellige Veränderungen in der LV-Funktion detektiert werden können, die nicht mit einer Reduktion der LVEF feststellbar sind und damit vor allem für HFpEF-Patienten von Bedeutung sind (12, 13, 37, 146-148). Auch kommen einige Autoren zu dem Ergebnis, dass die LV-GLS nicht nur als ein guter, sondern auch im Vergleich zur LVEF als ein besserer prognostischer Marker in Bezug auf verschiedene kardiovaskuläre Endpunkte gesehen werden kann (13, 38, 54, 148-150).

2.7 Linksatriale Strain-Analyse bei Herzinsuffizienz

Die Bedeutung linksatrialer Myopathien für die Herzfunktion im Rahmen verschiedener kardialer Erkrankungen wurde bereits in Kapitel 2.5 beschrieben. Daraus geht auch hervor, dass im Rahmen einer Herzinsuffizienzerkrankung, die als Folgestadium zahlreicher kardiovaskulärer Erkrankungen verstanden werden muss, linksatriale Myopathien eine bedeutende Rolle einnehmen (15, 18, 151). Neben zahlreichen bildgebenden Untersuchungsmethoden steht mit der linksatrialen Strain-Analyse in der zweidimensionalen Echokardiographie mittels Speckle-Tracking-Technologie eine vielversprechende moderne Methode zur Evaluation der LA-Funktion zur Verfügung. Ein Konsensuspapier zwischen der *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), der *American Society of Echocardiography* (ASE) und der *Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging* aus dem Jahr 2018 legte bereits allgemeingültige Qualitätsstandards für eine LA-Strain-Analyse fest. Diese sollen in Zukunft eine standardisierte Vorgehensweise und daraus eine verbesserte Vergleichbarkeit von LA-Strain-Daten, auch in Bezug auf die HI, garantieren. Aus diesem Konsensuspapier geht u.a. hervor:

- eine konkrete Handlungsanweisung zur korrekten Erfassung der ROI,
- eine Festlegung auf die globale longitudinale Strain (LA-GLS), als den am besten geeigneten LA-Strain-Parameter,
- eine konkrete Empfehlung zur Untersuchung der LA-Strain im apikalen Vierkammerblick, ggf. in Kombination mit einer Untersuchung im apikalen Zweikammerblick,
- eine Empfehlung zur getrennten Erfassung der LA-GLS in den jeweiligen Phasen der LA-Funktion (Reservoir- (LASr), Conduit- (LAScd) und Contraction-Strain (LASct)) sowie
- die Festlegung der linksventrikulären Enddiastole als den zeitlichen Nullpunkt in der LA-Strainkurve (20).

Pathan et al. postulierten im Jahr 2017 anhand einer Metaanalyse folgende Referenzwerte für die mittels STE ermittelten LA-Strain-Parameter in der gesunden Bevölkerung (68):

- LA-Reservoir Strain: 39,4% (95%-KI: 38,0-40,8 %)
- LA-Conduit-Strain: 23,0% (95%-KI: 20,7-25,2%)
- LA-Contraction-Strain: 17,4% (95%-KI: 16,0-19,0 %)

Verglichen dazu lassen sich bei HI-Patienten reduzierte LA-Strain-Parameter erkennen, sowohl unter HFrEF- als auch unter HFpEF-Patienten (16, 68). Auf die Zusammenhänge zwischen LA-Strain und verschiedenen HI-Phänotypen, systolischer und diastolischer LV-Funktion, sowie Morbidität und Mortalität unter HI-Patienten soll im Folgenden näher eingegangen werden.

2.7.1 LA-Strain in verschiedenen Herzinsuffizienzphänotypen

Eine große Meta-Analyse von Jin et al. aus dem Jahr 2022 führte erstmals zu einem umfassenden Vergleich der LA-Strain zwischen Patienten mit erhaltener (HFpEF) und reduzierter LVEF (HFrEF) (16). Dabei wurden neben Daten zur LA-Funktion auch Parameter zur LA-Struktur aus insgesamt 61 Studien an mehr als 8800 HFrEF- und 9900 HFpEF-Probanden analysiert. Bei Betrachtung der LA-Reservoir-Strain (LASr) enthielten von den insgesamt 61 Studien zehn Studien Daten aus dem HFrEF- und 17

Studien Daten aus dem HFpEF-Kollektiv. Der gepoolte Mittelwert der LASr unter hospitalisierten Studienteilnehmern lag bei HFrEF-Probanden bei 9,0 % und bei HFpEF-Probanden bei 12,8 %. Studien, welche nicht-hospitalisierte Personen untersuchten, zeigten bei HFrEF-Probanden eine durchschnittliche LASr von 18,9 % und bei HFpEF-Probanden eine durchschnittliche LASr von 23,4 % (16). Im Vergleich zur LA-Reservoir-Strain ließen sich deutlich weniger Daten zur LA-Conduit- (LAScd) und LA-Contraction-Strain (LASct) sammeln. Nur fünf der 61 Studien lieferten Daten zur LAScd bei ambulant behandelten HFpEF-Patienten (Mittelwert = 15,8 %), keine einzige der eingeschlossenen Studien enthielt Daten zur LAScd bei HFrEF-Patienten (16). Einige Daten mehr liegen zur LA-Contraction-Strain (LASct) vor, so ließ sich aus zwei Studien an HFrEF- und zehn Studien an HFpEF-Probanden eine mittlere LASct von 7,7 % in der HFrEF- und von 13,9 % in der HFpEF-Population ermitteln (16). Alle letztgenannten Daten zur LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain stammen von nicht-hospitalisierten Studienteilnehmern.

Aus den aufgezeigten Daten ziehen Jin et al. mehrere Rückschlüsse: zum einen erkennen die Autoren an, dass mithilfe der LA-Strain-Analyse studienübergreifend eine allgemeine Einschränkung der mechanischen LA-Funktion in beiden HI-Phänotypen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erkennbar ist und dass diese unter HFrEF-Patienten stärker ausgeprägt ist als unter HFpEF-Patienten. Die Autoren stellen hier einen Zusammenhang mit unter HFrEF-Patienten häufiger vorherrschenden funktionellen (ventrikulären) Mitralklappeninsuffizienzen her und nennen die dadurch entstehende Volumenbelastung im LA als eine mögliche Ursache für die Unterschiede in der LA-Funktion zwischen den beiden Phänotypen (16, 101). Zum anderen stellen Jin et al. fest, dass sich eine deutlich größere Anzahl an Studien auf die Untersuchung der LA-Dysfunktion unter HFpEF-Patienten als unter HFrEF-Patienten fokussierten. Dies sei möglicherweise darauf zurückzuführen, dass eine HI mit reduzierter LVEF vor allem als eine linksventrikuläre und nicht als eine atriale Erkrankung angesehen werde (16).

Khan et al., die eine Meta-Analyse zur Untersuchung der LA-Strain bei HFpEF-Individuen durchführten, betonen, dass „die biologische Basis und die Pathogenese der HFpEF [bis heute] unvollständig verstanden bleibt“ und LA-Dysfunktionen bereits als einer der „multifaktoriellen Mechanismen“ einer HFpEF identifiziert wurde (152).

Auch Khan et al. weisen nach Untersuchung von 22 Studien an knapp 2000 Probanden eine signifikant verringerte LASr (gewichtete Mittelwertdifferenz (WMD) = -13,38 %), LAScd (WMD = -4,09%) sowie LASct (WMD = -3,53%) unter HFpEF-Patienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung nach (152). Die Autoren betonen den potenziellen diagnostischen Wert der LA-Strain für HFpEF-Patienten, treffen jedoch keine Aussage darüber, ob sich hierdurch auch die Diskriminationsfähigkeit in der Diagnose und Prognose der HFpEF erhöhen lässt und formulieren den Bedarf an weiterführenden umfassenderen Studien für die Zukunft (152).

Telles et al. führten eine Studie zur Untersuchung des diagnostischen Wertes der LA-Reservoir- und LA-Contraction-Strain bei Patienten mit Belastungsdyspnoe und einer LVEF von ≥ 50 % durch. Dabei stellte sich heraus, dass die LA-Reservoir- und die LA-Contraction-Strain als unabhängige Marker für einen erhöhten PCWP bei Belastung fungierten und sich damit eine verschlechterte hämodynamischen Belastungssituation bei HFpEF-Patienten vorhersagen ließ (153). Außerdem sagte in dieser Studie eine LA-Reservoir-Strain von ≤ 33 % eine invasiv diagnostizierte HFpEF mit einer Sensitivität von 88 % und einer Spezifität von 77 % vorher (153). Die mittels Rechtsherzkatheter diagnostizierte HFpEF lag bei einem Lungenkapillar-Verschlussdruck (PCWP) von ≥ 15 mmHg in Ruhe oder ≥ 25 mmHg unter maximaler Belastung vor.

Auch Obokata et al. bekräftigen mit dem Verweis auf Telles et al. und weiterführende Studien die Relevanz von LA-Dysfunktionen in der HFpEF-Population, insbesondere auch die Assoziation einer reduzierten LA-Funktion mit der Symptomschwere, pulmonal-vaskulären Erkrankungen, RV-Dysfunktionen und einer reduzierten Belastungsfähigkeit unter HFpEF-Patienten (112, 114, 154-156). Darüber hinaus habe die LA-Deformationsanalyse mittels Speckle-Tracking-Technologie einen potentiell größeren Nutzen in der Untersuchung der LA-Funktion gezeigt als andere Untersuchungsmethoden (154).

Für die beiden verbliebenen HI-Phänotypen, d.h. für die HI mit mild reduzierter LVEF (HFmrEF) und die HI mit verbesserter LVEF (HFimpEF), ist die LA-Strain-Analyse bis dato wenig erforscht. Eine Studie von Al Saikhan et al. aus dem Jahr 2019 kam zu dem Schluss, dass auch HFmrEF-Patienten im Vergleich zu HFpEF-Patienten eine

verminderte LA-Strain als Zeichen einer reduzierten LA-Funktion aufweisen (157). Allerdings handelte es sich bei dieser Studie um eine Untersuchung an lediglich 61 HFmrEF- und 110 HFpEF-Probanden, ohne Betrachtung der HFrEF-Subgruppe (157). Maffei et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine reduzierte LA-Reservoir-Strain über alle HI-Phänotypen hinweg mit einer reduzierten kardiopulmonalen Belastungsfähigkeit, bemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO_2), einhergeht. Allerdings wurden auch in dieser Studie neben 86 HFpEF-Teilnehmern und 58 HFrEF-Teilnehmern lediglich 27 Probanden mit einer nachgewiesenen HFmrEF eingeschlossen (158). Daten zur LA-Strain bei HFimpEF-Patienten sind bis dato nicht veröffentlicht.

2.7.2 Zusammenhang zwischen LA-Strain und systolischer und diastolischer LV-Funktion

Neben Assoziationen mit verschiedenen HI-Phänotypen können Veränderungen der LA-Strain auch bedeutsame Hinweise auf Störungen der LV-Funktion geben – insbesondere in Bezug auf eine Störung der **diastolischen LV-Funktion** (LVDD). Die bei einer LVDD beobachtbare Reduktion der Kammerrelaxationsfähigkeit sowie die Erhöhung der Kammersteifigkeit haben eine relative Zunahme der LA-Kontraktionsfunktion und eine Abnahme der LA-Leitungsfunktion an der Vorhofaktion zur Folge (19). Ebenso kommt es zu einer Erhöhung des LVEDP, die zu einer Reduktion der LA-Reservoirfunktion führt (19, 40). Brecht et al. konnten diese Veränderungen der LA-Funktion bei Voranschreiten der LVDD bereits anhand von LA-Strain-Daten abbilden (19, 159).

Studien belegen, dass mit der LA-Strain-Analyse selbst kleinste Abweichungen der LA-Funktion bei Patienten mit einer LVDD nachgewiesen werden können (67). Singh et al. identifizierten für die Peak-LA-Strain (*Peak Atrial Longitudinal Strain*; PALS), die in etwa der LA-Reservoir-Strain entspricht, einen Cut-off von 20% als optimal, um einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck zu diagnostizieren (79). Außerdem zeigte eine retrospektive Kohortenstudie von Singh et al. aus dem Jahr 2017 an Individuen mit einer LVEF $\geq 50\%$, dass das Ausmaß einer Reduktion der Peak-LA-Strain mit dem Schweregrad der LVDD korreliert (160). Auch Frydas et al. belegten

anhand einer Stichprobe, die sowohl Probanden mit erhaltener als auch Probanden mit reduzierter LVEF einschloss, dass es einen linearen negativen Zusammenhang zwischen der LA-Strain und den Schweregraden der LVDD gibt, unabhängig von der LVEF (78).

Betrachtet man traditionelle echokardiographische Parameter, die zur Diagnose einer LVDD verwendet werden (z.B. e' , E/e' , LAVi und TRV), so bescheinigten bereits viele verschiedene Studien der LA-Strain einen zusätzlichen diagnostischen Wert für die Diagnose von diastolischen LV-Dysfunktionen (19, 40). Morris et al. stellten beispielsweise fest, dass sich unter Hinzunahme der LA-Strain zum LAVi die Detektionsrate einer LVDD bei Risikopatienten um etwa zehn Prozentpunkte steigern ließ (80). Ebenso konnte für die LA-Strain in dieser Studie eine stärkere Assoziation mit dem Schweregrade der LVDD nachgewiesen werden als für das LAVi (80). In der bereits oben erwähnten Studie von Frydas et al. (s.o.) eignete sich die LA-Strain ebenfalls besser für die Detektion einer schwerwiegenden diastolischen LV-Dysfunktion als das LAVi, das E/e' -Ratio oder die totale Entleerungsfraction (78).

Kommt es nun durch eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapie zu einer Verbesserung der diastolischen LV-Funktion und damit auch zu einer Reduktion der LVEDP, so können in einigen Fällen Anzeichen eines sogenannten umgekehrten LA-Remodelings festgestellt werden, das mit einer Reduktion der LA-Größe und einer Verbesserung der LA-Funktion einhergeht (161). Eine Studie an 195 Probanden mit LA-Dilatationen zeigte, dass eine Reduktion der LV-Füllungsdrucks stark mit einer Verbesserung der LA-Strain assoziiert ist, und das unabhängig von möglichen strukturellen Veränderungen des LA, die in dieser Studie nur in geringem Ausmaß festgestellt werden konnten (19, 162).

Zusammenhänge zwischen der LA-Strain und der **systolischen LV-Funktion** wurden bisher hauptsächlich in Bezug auf die LVEF, dem bis heute wichtigsten Parameter zur Einschätzung der systolischen LV-Funktion, untersucht. Wie in Kapitel 2.7.1 beschrieben, kamen zahlreiche Studien zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer reduzierten LVEF durchschnittlich auch eine geringere LA-Strain aufzeigen (16). Umgekehrt gilt es jedoch zu bedenken, dass eine erhaltene LVEF nicht gleichbedeutend mit einer erhaltenen systolischen LV-Funktion ist (siehe Kapitel 2.4.4)

(10, 21, 36). Ein wichtiges Zeichen einer systolischen LV-Dysfunktion kann auch eine verminderte linksventrikuläre globale longitudinale Strain (LV-GLS) sein, die auch bei einigen HFpEF-Patienten festgestellt werden kann (37). Eine Studie von Santos et al. aus dem Jahr 2014 zeigte dahingehend, dass unter 135 eingeschlossenen HFpEF-Probanden, Probanden mit einer verminderten LA-Reservoir-Strain durchschnittlich auch geringere LV-GLS-Werte aufwiesen, wodurch abseits der LVEF ein Zusammenhang zwischen der LA-Strain und der systolischen LV-Funktion ersichtlich ist (163). In einer weiteren Studie von Santos et al. aus dem Jahr 2016 zeigten die Autoren, dass das mit einer verminderten LA-Strain assoziierte erhöhte Risiko für HI-Hospitalisationen nicht unabhängig von der LV-Strain und dem LV-Füllungsdruck ist (114). Carluccio et al. zeigten, dass selbst bei HFrEF-Patienten eine verminderte LA-Reservoir Strain (PALS) mit einer reduzierten LV-GLS einhergeht (164). Auch Bouwmeester et al. betonen unter Verweis auf eine Studie von Barbier et al. aus dem Jahr 1999, dass gerade die LA-Reservoir-Strain, die die Reservoirfunktion des LA während der LV-Systole abbildet, stark von der Dislokation der Herzbasis während der LV-Systole abhängig ist (165, 166). Badano et al. bekräftigen in ihrer Leitlinie zur Standardisierung der Deformationsbildgebung des LA, RA und RV mittels STE, dass Messungen der LA-Strain oftmals durch Strain-Messungen im LV erklärt werden können und verweisen u.a. auf eine Studie von Margulescu et al., die einen Zusammenhang zwischen der LA-Deformation und der LV-Deformation nachwies, wenn auch nur anhand einer kleinen Studienpopulation (20, 167). Nichtsdestotrotz kann man sagen, dass die Abhängigkeiten der einzelnen LA-Strain-Parameter (LASr, LAScd, LASct) von der LV-Strain vor dem Hintergrund einer systolischen LV-Dysfunktionen in großen Studienpopulationen und über verschiedenen HI-Phänotypen hinweg noch weitgehend unerforscht sind.

2.7.3 Prädiktiver Wert der LA-Strain bei Herzinsuffizienz

Einer der wichtigsten Schwerpunkte zahlreicher Studien in Bezug auf die LA-Strain-Analyse bei Herzinsuffizienzpatienten beruht auf der Untersuchung des prädiktiven Wertes der LA-Strain für verschiedene kardiovaskuläre Endpunkte, wie beispielsweise kardiale Hospitalisation, Hospitalisation aufgrund einer HI, Progression der HI, kardiale

Mortalität oder Gesamtmortalität. Jia et al. belegten im Jahr 2022 erstmals anhand einer Metaanalyse von 17 Studien und insgesamt 7.787 Studienteilnehmern, dass ein Zusammenhang zwischen der linksatrialen Spitzen-Strain (PALS) und dem kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und kardialer Hospitalisation besteht (168). Dabei zeigte sich, dass es mit Zunahme (und damit Verbesserung) der PALS um jede prozentuale Einheit zu einer Reduktion des Mortalitäts- und Hospitalisationsrisikos kommt (Hazard Ratio (HR): 0,96, 95%-CI: 0,94-0,98, $p < 0,001$) (168). Dieser Zusammenhang ließ sich über alle HI-Phänotypen (HF_rEF, HF_mrEF und HF_pEF) hinweg nachweisen (168). Darüber hinaus konnten Jia et al. feststellen, dass es durch Hinzunahme der PALS zu verschiedenen konventionellen Risikomodellen zu einer signifikanten Verbesserung der prognostischen Aussagekraft dieser Modelle für kardiovaskuläre Endpunkte kommt (168). Als eine der Limitationen dieser Studie führen die Autoren jedoch an, dass aufgrund mangelnder Daten noch kein studienübergreifender Vergleich des prädiktiven Wertes der LA-Strain mit dem der LV-Strain möglich war. Außerdem konnten studienübergreifend noch keine geeigneten, allgemeingültigen Cut-Offs für die PALS festgelegt werden, mithilfe derer eine sichere Identifikation von Hochrisikopatienten möglich wäre (168).

Einen ersten Vergleich prädiktiver Werte von verschiedenen Strain-Parametern führten Freed et al. im Jahr 2016 anhand einer Studie an 308 Individuen mit HF_pEF durch. Dabei untersuchten die Autoren die prognostische Aussagekraft der LA-Reservoir-, LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain sowie der linksventrikulären und auch der rechtsventrikulären Strain (112). Dabei zeigte sich zum einen, dass alle LA-Strain-Parameter Prädiktoren für den kombinierten Studienendpunkt aus kardiovaskulärer Hospitalisation und Tod darstellten (112). Außerdem erwies sich dieser Zusammenhang, insbesondere für die LA-Reservoir-Strain, selbst nach multivariabler Adjustierung für AF, LA-Volumen, LV-Masse, MAGGIC-Risiko-Score, LV-Strain sowie RV-Strain als robust (112). Zum anderen zeigten Freed et al., dass alle LA-Strain-Parameter für sich genommen stärker mit dem Outcome der HF_pEF-Probanden korrelierten als die LV- und RV-Strain-Parameter (112). LV- und RV-Strain-Parameter zeigten nach multivariabler Regression, im Vergleich zu den LA-Strain-Parametern, keinen signifikanten Zusammenhang mehr mit dem Outcome und

erwiesen sich daher als weniger geeignete Prädiktoren in diesem Studienkollektiv (112).

Betrachtet man wie Freed et al. die HFpEF-Population allein, so konnten bereits zahlreiche weitere Studien den prädiktiven Wert der LA-Strain belegen (80, 114, 152, 169). Santos et al. kamen in ihrer Studie zur LA-Strain bei HFpEF-Patienten zu dem Ergebnis, dass die LA-Reservoir-Strain zwar einen Zusammenhang mit dem Outcome besitzt, dieser Zusammenhang jedoch nicht mehr besteht, wenn für die LV-GLS, das E/e'-Ratio oder für Parameter der systolischen und diastolischen LV-Funktion adjustiert wurde (114). Aus diesem Grund führen die Autoren den prädiktiven Wert der LA-Strain vor allem auf deren Abhängigkeit von der LV-Funktion zurück (114). Khan et al. wiesen auch studienübergreifend in einer Metaanalyse den prädiktiven Wert der LA-Strain nach, betonen jedoch, dass die Studien zu sehr heterogenen Ergebnissen kamen, möglicherweise aufgrund verschiedener Diagnosekriterien, unterschiedlicher Symptompräsentationen der Patienten oder softwarespezifischer Unterschiede in der Strain-Analyse (152).

Des Weiteren weisen Khan et al. darauf hin, dass das gleichzeitige Vorliegen von Vorhofflimmern (AF) in der HFpEF-Population besonders hoch ist, der prädiktive Nutzen von LA-Funktionsanalysen für HFpEF-Patienten mit AF jedoch noch weitgehend unerforscht ist (152). Hier stellt sich insbesondere die Frage, ob und wie eine LA-Strain-Analyse bei AF durchführbar ist. Ein Beispiel stellt die Studie von Weerts et al. aus dem Jahr 2021 dar. Die Autoren untersuchten 258 Personen mit HFpEF und kategorisierten diese nach Vorliegen und Art des AF (169). Dabei hatten 112 Probanden keine Vorgeschichte zu AF, bei 56 Probanden konnte ein paroxysmales und bei 90 Probanden ein persistierendes oder permanentes AF (akut oder anamnestisch) festgestellt werden. Fokus der Studie lag auf der Untersuchung des prädiktiven Wertes der LA-Reservoir-Strain, welche ungeachtet des vorliegenden Herzrhythmus bei allen Probanden standardisiert erhoben wurde. Interessanterweise stellte sich auch in diesem Kollektiv die LA-Reservoir-Strain als unabhängige Determinante für den kombinierten Endpunkt aus HI-Hospitalisation und Gesamtmortalität heraus, ungeachtet der Tatsache, ob AF vorlag oder nicht (169). Eine Aussage zum prädiktiven Wert der LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain bei HFpEF-Probanden mit AF treffen die Autoren jedoch nicht. Weerts et al. erwähnen,

dass die LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain nur bei Vorliegen eines Sinusrhythmus während der echokardiographischen Untersuchung erhoben wurde (169). Eine Aussage, bei wie vielen der 146 HFpEF-Probanden mit AF (in der Vorgeschichte) dies möglich war, machen die Autoren jedoch nicht. Andere Autoren wie Voigt et al. erklären dagegen, dass die LA-Conduit-Strain auch bei akutem Vorliegen von Vorhofflimmern erhoben werden könnte (170). Die LA-Conduit-Strain würde unter AF-Patienten die LA-Funktion vom Öffnen bis zum Schluss der Mitralklappe abbilden. Somit habe die LA-Conduit-Strain denselben Wert wie LA-Reservoir-Strain, jedoch mit negativem Vorzeichen (170). Die separate Bestimmung der LA-Conduit-Strain bei AF scheint daher jedoch entbehrlich zu sein. Folglich liegen bis heute keine Daten zum prädiktiven Wert der LA-Conduit-Strain unter HFpEF-Patienten mit AF vor. Aufgrund des Verlustes der geordneten Vorhofkontraktion ist eine Bestimmung der LA-Contraction-Strain bei HI-Patienten mit vorliegendem AF generell nicht möglich (170). Insgesamt scheint somit die LA-Reservoir-Strain der einzige sinnvoll zu bestimmende LA-Funktionsparameter bei prävalentem AF zu sein. Umfassende Daten zu dessen prädiktivem Wert an großen HFpEF-Populationen gibt es bisher jedoch nicht.

Unabhängig von AF gewinnt die Untersuchung der LA-Strain auf ihr prognostisches Potential aber auch in der HFrEF- und HFmrEF-Population zunehmende Bedeutung (116, 164, 171). Rossi et al. wiesen an 626 Probanden mit HFrEF nach, dass die PALS – sowohl bei Probanden mit normalem als auch bei Probanden mit vergrößertem LAVi – signifikant mit den Endpunkten Gesamtmortalität und HI-Hospitalisation zusammenhängt (116). Carluccio et al. wiesen nach, dass bei HFrEF-Patienten die prognostische Aussagekraft der PALS anderen LA-Funktionsparametern (wie dem LAVi, der volumetrisch bestimmten LA-TEF oder dem linksatrialen Funktionsindex (LAFI)) überlegen ist (AUC: 0,75, Sensitivität: 73%, Spezifität: 76%) (164). Auch unter Einbezug der HFmrEF-Subgruppe konnten Bytyçi et al. für die PALS einen unabhängigen Zusammenhang mit kardialen Ereignissen (HI-Hospitalisation, kardialer Tod) nachweisen, auch wenn sich in dieser Studie die linksatriale Steifigkeit, definiert durch das Verhältnis aus E/e' und PALS, als ein noch besserer Prädiktor herausstellte (171).

Neben Studien, die isoliert einzelne HI-Phänotypen betrachteten, wurden bereits auch zahlreiche weitere Studien veröffentlicht, die den prädiktiven Wert der LA-Strain in allen HI-Phänotypen gemeinsam untersuchten und diesen belegten (165, 172-174). Auch Jia et al. ließen solche in ihre oben genannte Metaanalyse miteinfließen (168). Interessante Erkenntnisse aus diesem Patientenkollektiv lieferten beispielsweise Park et al. Sie wiesen anhand einer Untersuchung an 3.818 Personen, die aufgrund einer akuten HI hospitalisiert waren, einen für alle HI-Phänotypen vergleichbaren prognostischen Wert der PALS für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und HI-assoziiertes Hospitalisation nach (172). Jedoch konnten die genannten Autoren bei 1113 Teilnehmern mit akutem oder vorangegangenen AF keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der PALS und dem genannten Endpunkt nachweisen. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Studienergebnissen von Weerts et al., welche jedoch nur eine Untersuchung an HFpEF-Probanden durchführten (s.o.) (169, 172). Park et al. kamen in einer weiteren Studie darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass, selbst nach Adjustierung für die Variablen Alter, Diabetes mellitus, LA-Durchmesser und inzidenten AF, mit jeder Verringerung der LA-Reservoir-Strain um 1% auch das Schlaganfallrisiko bei HI-Patienten um 3,8% steigt (HR: 1,038, CI: 1,013-1,065, p=0,003) (173). Basierend auf den Daten stellten die Autoren fest, dass bei der LA-Reservoir-Strain ein Cut-Off von 14,5% am besten geeignet sei, um Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko zu identifizieren. So wiesen Patienten mit einer LA-Reservoir-Strain von <14,5% ein nahezu doppelt so hohes Schlaganfallrisiko auf, als Patienten mit einer LA-Reservoir-Strain von 14,5% oder mehr (173). Darüber hinaus konnten Sugimoto et al. bereits für die unter Belastung gemessene LA-Strain bzw. LA-Strain-Rate über alle HI-Phänotypen hinweg eine negative Korrelation mit dem kombinierten Studienendpunkt aus HI-Hospitalisation und Mortalität nachweisen (174).

Als vielversprechend sind auch einige wenige Studien zu sehen, die die prognostische Aussagekraft der LA-Strain in Bezug auf die Vorhersage von HI bei gesunden Personen oder bei Risikopatienten untersuchten (80, 175). Cameli et al. veröffentlichten hierzu im Jahr 2012 eine prospektive Studie an 312 gesunden Erwachsenen (mittleres Alter: 71 ± 6 Jahre, 56% männlich), in der sie die prognostische Aussagekraft der PALS in Bezug auf das Auftreten von verschiedenen

kardiovaskulären Ereignissen, darunter auch Herzinsuffizienz, mit anderen LA-Parametern verglichen (175). Dabei zeigte sich zwar, dass die PALS dem LAVi, der LA-Ejektionsfraktion, der LA-Fläche, sowie dem LA-Durchmesser in der Vorhersagekraft des gemeinsamen Endpunktes (=kardiovaskuläres Ereignis) überlegen ist, leider wurde der explizite Zusammenhang zwischen der Baseline-PALS und dem Auftreten von HI jedoch nicht untersucht (175). Morris et al. stellten außerdem in einer retrospektiven Post-hoc-Analyse fest, dass Veränderungen der LA-Strain bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine LVDD und erhaltener LVEF mit einem erhöhten Risiko für eine HI-Hospitalisation innerhalb von zwei Jahren einhergeht (80).

Insgesamt kann man sagen, dass die LA-Strain als prognostische Determinante bei HI bereits gut untersucht ist. Limitationen der genannten Studien bestehen vor allem darin, dass die unterschiedlichen LA-Strain-Parameter für die jeweiligen LA-Funktionsphasen, d.h. LA-Reservoir-, LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain, in den allermeisten Studien nicht vollumfänglich betrachtet worden sind und oftmals nur ein Bezug zwischen der LA-Reservoir-Strain (oder der PALS) und dem Outcome hergestellt wurde (80, 114, 164, 165, 168, 169, 171-173, 175). Während HI-Patienten in den genannten Studien meist nach deren LVEF stratifiziert wurden, sind Daten zum prädiktiven Wert der LA-Strain in verschiedenen HI-Stadien, insbesondere in den Stadien B, C und D, unzureichend erforscht. Darüber hinaus sind einige wichtige Endpunkte, wie z.B. die Progression der HI (116), im Zusammenhang mit der LA-Strain deutlich weniger untersucht worden als andere Endpunkte (wie z.B. Mortalität oder Hospitalisation (112, 114, 152, 164, 165, 168, 169, 171, 172, 174)).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die MyoVasc-Studie ist eine epidemiologische, prospektive, monozentrische Kohortenstudie an der Universitätsmedizin Mainz in Deutschland. Ihr Ziel ist es, die Entstehung und die Progression des Herzinsuffizienz-Syndroms ganzheitlich zu erfassen und zu erforschen. Der Schwerpunkt der Studie liegt hierbei auf der Suche nach klinischen, biomolekularen, sozioökonomischen und umweltbedingten Faktoren, die ursächlich und relevant für das Voranschreiten der Herzinsuffizienz sein können. Außerdem hat es sich die Studie zum Ziel gesetzt, eine umfassende und nachhaltige Datenbank für zukünftige Forschungsprojekte zu etablieren. Hierdurch sollen in Zukunft die Diagnose und die Risikostratifikation von Individuen mit Herzinsuffizienz erleichtert und bestenfalls neue Ansätze für die Therapie dieser heterogenen Erkrankung gefunden werden.

Um das zu ermöglichen, wurden alle Teilnehmer nach deren Studieneinschluss in den Jahren 2013 bis 2018 zu einer umfassenden fünfstündigen Eingangsuntersuchung in das eigens dafür eingerichtete Studienzentrum geladen. Während einer mehrjährigen Nachbeobachtungszeit ist es vorgesehen, die gleiche Untersuchung alle 2 Jahre bis aktuell einer Verlaufszeit von 12 Jahren zu wiederholen. Zusätzlich erfolgt ein jährliches computer-assistiertes Telefoninterview (CATI).

3.1.1 Studienkollektiv und Rekrutierung

Insgesamt wurden 3.289 Probanden im Alter von 35 bis 84 Jahren zwischen 2013 und 2018 in die MyoVasc-Studie eingeschlossen. Gemäß dem Studiendesign wurden sowohl Teilnehmer mit asymptomatischer (ACCF/AHA Stadium A/B) als auch symptomatischer Herzinsuffizienz (ACCF/AHA Stadium C/D) sowie gesunde Probanden in die Studie aufgenommen (ACCF/AHA Stadium 0).

Die Rekrutierung erfolgte durch die Mitarbeiter des MyoVasc-Studienzentrums, welche in Frage kommende Personen kontaktierte. Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte auf Basis einer von Einwohnermeldedaten gewonnenen, zehntausend

Individuen umfassenden Stichprobe. Im Anschluss an die Kontaktaufnahme und im Falle einer positiven Rückmeldung wurden potenzielle Teilnehmer auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie überprüft und im Falle einer normalen Herzfunktion, die anhand einer initialen transthorakalen echokardiographischen Untersuchung ermittelt wurde, der Kontrollgruppe zugewiesen. Falls eine kardiale Dysfunktion festgestellt wurde und keine Symptome seitens des Teilnehmers bestanden, wurden die Teilnehmer der Kohorte für asymptomatische Herzinsuffizienzpatienten zugeordnet. Bei Vorliegen einer kardialen Dysfunktion in Begleitung von Herzinsuffizienz-typischen Symptomen erfolgte eine Zuweisung der Probanden zur Kohorte für symptomatische Herzinsuffizienzpatienten.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für den Einschluss in die MyoVasc-Studie kamen prinzipiell alle Personen in Frage, die sich im Alter zwischen 35 und 84 Jahren befanden und über ausreichende Deutschkenntnisse zur Beantwortung der Fragebögen verfügten. Ausschlusskriterien waren:

- eine akute Endokarditis, Myokarditis oder Perikarditis innerhalb der letzten sechs Monate vor Studieneinschluss,
- ein akuter Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate (NSTEMI) bzw. vier Monate (STEMI) vor Studieneinschluss,
- eine akute Infektionserkrankung,
- eine akute dekompensierte Herzinsuffizienz und
- eine Unfähigkeit zur schriftlichen Einwilligung.

3.1.3 Einwilligungserklärung, Ethik und Datenschutz

Von allen Studienteilnehmern wurde im Vorfeld des Studieneinschlusses eine informierte, schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt. Inhalt dieser Einwilligungserklärung waren:

- die Teilnahme an der MyoVasc-Studie, die Gewinnung und Speicherung von Biomaterialien sowie die Entbindung der behandelnden Ärzte von der ärztlichen Schweigepflicht im Falle des Eintretens studienrelevanter Erkrankungen, wodurch eine Endpunktrecherche und -validierung ermöglicht wurde
- die Weitergabe pseudonymisierter Daten und Biomaterialien zur Untersuchung oder weiterführenden Analyse an Kooperationspartner
- die Durchführung von genetischen Untersuchungen
- der Datenabgleich mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz

Alle Teilnehmer wurden darüber informiert, dass eine Widerrufung ihrer Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich ist. Alle persönlichen Daten sowie die gewonnenen Biomaterialien sind in diesem Fall zu vernichten.

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz sowie durch den Datenschutzbeauftragten der Universitätsmedizin Mainz mit positiven Voten bewertet. Für die Durchführung der Studie wurden die Vorgaben des Landesdatenschutzgesetzes Rheinland-Pfalz eingehalten. Die Ziehung der populationsbasierten Studienstichprobe wurde durch den Landesdatenschutzbeauftragten des Landes Rheinland-Pfalz geprüft und bewilligt.

Alle gesammelten Studiendaten wurden pseudonymisiert, sodass eine Zuordnung der Daten zu den jeweiligen Teilnehmern nur durch die Studienleitung und einige berechnigte Mitarbeiter der Studie möglich ist. Jeder Teilnehmer erhielt hierfür eigens ihm zugewiesene Studienidentifikationsnummern, unter denen alle Daten gesammelt und gespeichert sind. Alle Mitarbeiter der MyoVasc-Studie unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Studie wurde gemäß den Regeln der „*Good Clinical Practice*“ (GCP, Gute Klinische Praxis) und der „*Good Epidemiological Practice*“ (GEP, Gute Epidemiologische Praxis) konzipiert und durchgeführt. Die ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki sowie die Regeln der EU-Datenschutz-Grundverordnung wurden eingehalten.

3.2 Klinisch-technische Untersuchung

Alle im Rahmen dieser Studie durchgeführten Untersuchungen wurden von speziell ausgebildeten Mitarbeitern in den eigens dafür bereitgestellten Räumlichkeiten des MyoVasc-Studienzentrums in Mainz, Rheinland-Pfalz durchgeführt. Verfahrensgrundlage der jeweiligen Untersuchungen waren sogenannte *Standard Operating Procedures* (SOPs, Standardarbeitsanweisungen), welche verbindliche, schriftlich festgelegte Arbeitsanweisungen darstellten. Die im folgenden aufgezeigten Untersuchungsmethoden sind Bestandteil der zu Studienbeginn durchgeführten Eingangsuntersuchung sowie der in zweijährigen Abständen stattfindenden Verlaufsuntersuchung:

- Computer-assistierte persönliches Interview und Befragung mittels Fragebogen
- Körperliche Untersuchung
- Anthropometrie
- Messung der Körpertemperatur
- 2D- und 3D-Echokardiographie
- Ganzkörperplethysmographie
- Beurteilung des Gefäßstatus
- Bestimmung der Knöchel-Arm-Index (*Ankle-Brachial-Index*, ABI)
- Sonographie die Karotiden
- Bestimmung der kardiopulmonalen Belastungsfähigkeit
- Messung des Ruheblutdrucks und der Ruheherzfrequenz
- Aufzeichnung eines Ruhe-EKG
- Aufzeichnung eines Langzeit-EKGs und einer Langzeit-Blutdruckmessung
- Beurteilung einer chronisch venösen Insuffizienz
- Strukturierte Erfassung der Medikation
- Erfassung der Wetterdaten zum Untersuchungszeitpunkt
- Venöse Blutentnahme
- Gewinnung einer Urinprobe

Im Folgenden soll nun explizit auf die für diese Arbeit relevanten Untersuchungen eingegangen werden.

3.2.1 Computer-assistiertes persönliches Interview

Alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurden im Rahmen der Baseline-Untersuchung einem umfassenden Computer-assistierten persönlichen Interview (CAPI) zugeführt. Ziel war es, in standardisierter Art und Weise umfassende Informationen zum Gesundheitszustand, dem Gesundheitsverhalten sowie den Lebensumständen der Probandinnen und Probanden zu erheben. Hierzu behandelte das Interview verschiedene Themenkomplexe, welche in Verbindung mit der Ätiologie, Symptomatik und Progression einer Herzinsuffizienz stehen konnten.

Das CAPI wurde anhand standardisierter, vorprogrammierter Fragebögen mithilfe der DAIMON-Software (Dateneingabe Im Online-Betrieb) in einem Vier-Augen-Gespräch zwischen Studienteilnehmerin oder -teilnehmer und einem Studienarzt, bzw. einer Studienärztin durchgeführt. Das Interview untergliederte sich in einen allgemeinen Teil, welcher etwa 15 Minuten in Anspruch nahm, und einen speziellen Teil, für den etwa 40 Minuten zur Verfügung standen. Die Probandinnen und Probanden wurden so zu ihrer medizinischen Vorgeschichte und ihrem aktuellen Gesundheitsstatus befragt. Die Erfragung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten stand hierbei im Vordergrund. Zusätzlich wurden geschlechtsspezifische Erkrankungen erfragt, soziodemographische Parameter erhoben und Daten zum individuellen Gesundheitsverhalten – u.a. in Bezug auf den Konsum von Genussmittel wie Nikotin oder Alkohol – gesammelt. Daten zur psychischen Gesundheit wurden mithilfe von Fragebögen, welche die Teilnehmerinnen und Teilnehmer selbst ausfüllten, erhoben.

3.2.2 Medikamentenerfassung

Im Anschluss an das CAPI erfolgte eine standardisierte Erfassung der Medikation jedes Teilnehmers. Dokumentiert wurden nur solche Medikamente, welche in den letzten vier Wochen eingenommen wurden. Alle Teilnehmer wurden angehalten, die Verpackungen ihrer Medikamente zum Tag der Eingangsuntersuchung mitzubringen, sodass diese dann mithilfe eines Barcode-Scanners (Modell USB/KBW/RS232) über ihre Pharmazentralnummer (PZN) erfasst werden konnten. Zur zentralen Datenspeicherung diente die IDOM-Software (Instrument zur datenbankgestützten Online-Erfassung von Medikamentendaten). Neben dem Medikamentennamen

wurden außerdem die zugehörige Einnahmeform, Dosierung und Einnahmedauer dokumentiert. Darüber hinaus wurde zwischen ärztlich verordneten Medikamenten und Selbstmedikation unterschieden.

Konnten die Teilnehmer nur unzureichende oder keine Angaben zu ihrer Medikation machen, wurden diese nach dem Untersuchungstermin nochmals telefonisch kontaktiert. Im Rahmen des Telefonats war der Fragebogen „Nacherhebung der Medikation“ durch den Untersucher auszufüllen. Medikamente, die in der IDOM-Software nicht aufgeführt waren, wurden mittels elektronischer *Case Report Form* (eCRF), einer standardisierten Maske zur Datenerhebung, separat dokumentiert.

3.2.3 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung im Rahmen der Baseline-Untersuchung fokussierte sich auf die Detektion typischer klinischer Zeichen und damit verbundenen Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz. Hierzu erfolgte zuerst eine Inspektion und Palpation des Teilnehmers, um bspw. einen Jugularvenenstau, Knöchel- oder Beinödeme zu erkennen. Anschließend kam es zur Auskultation von Herz und Lunge. Bei der pulmonalen Auskultation stellte sich insbesondere die Frage nach dem Vorhandensein von Rasselgeräuschen, die Hinweise auf eine pulmonalvenöse Stauung geben konnten. Ein basal abgeschwächtes Atemgeräusch konnte in Verbindung mit Pleuraergüssen stehen. Die Auskultation des Herzens konzentrierte sich auf die Detektion von tachykarden und bradykarden Herzrhythmusstörungen sowie auf das Erkennen von Herzklappenvitien. Außerdem stellte sich die Frage nach dem Vorhandensein eines dritten Herztons als weiteres mögliches Zeichen einer Herzinsuffizienz.

3.2.4 Anthropometrie

Die anthropometrische Untersuchung der Probanden im Rahmen der Baseline-Untersuchung hatte das Ziel, Körpergröße, Körpergewicht, Taillen-, Hüft- und Beinumfang standardisiert zu erheben. Hierzu wurden folgende Geräte und Materialien verwendet:

- Eine digitale Personenwaage (Modell Seca 709, Seca Deutschland)
- Ein Messstab mit Messlatte (Modell Seca 220, Seca Deutschland)
- Ein Maßband

Zur Vorbereitung auf die Anthropometrie mussten die Teilnehmer sich bis auf leichte Unterwäsche entkleiden und ihre getragenen Schuhe ausziehen.

Zuerst erfolgte die Messung der Körpergröße. Falls Teilnehmer ein Korsett trugen, wurde dies dokumentiert. Der Teilnehmer stellte sich mit dem Rücken zur Wand und mit geschlossenen Füßen unter die Messlatte. Kopf und Rücken wurden gerade ausgerichtet und die Messlatte auf den Kopf der Teilnehmer geschoben. Nach Wegtreten des Teilnehmers konnte die Körpergröße bis auf 0,1 cm genau abgelesen werden. Der senkrechte Stand sowie die Höhe der Messlatte wurden vor Beginn eines Untersuchungstages mithilfe einer Wasserwaage und eines Maßbandes kontrolliert.

Zur Messung des Körpergewichtes stellte sich der Teilnehmer auf die Mitte der Waage, während der Hinterkopf zur Wand gerichtet war. Das Körpergewicht wurde bis auf 0,1 kg genau abgelesen. Zur korrekten Messung des Körpergewichts fand täglich die Kontrolle der Funktionstüchtigkeit der Körperwaage statt. Hierzu wurde die Waage vor Beginn des Untersuchungstages händisch austariert und mittels Wasserwaage auf ihren horizontalen Stand überprüft. Eine Eichkontrolle erfolgte im Abstand von drei Monaten. Für die Wartung bestand eine Eichpflicht. Die Eichung, welche durch das staatliche Eichamt durchgeführt wurde, war für zwei Jahre gültig.

Taillen-, Hüft- und Beinumfang wurden mithilfe eines Maßbandes gemessen, welches um den jeweils zu messenden Körperabschnitt gelegt wurde. Zum Ablesen des Maßes war die Augenhöhe des Untersuchers auf die Höhe des Maßbandes herabzusenken. Somit begab sich der Untersucher bei der Vermessung des Taillen- und Hüftumfangs in eine sitzende Position, während die Vermessung des Beinumfangs in einer Hockstellung stattfand. Der Taillenumfang war definiert als die schmalste Stelle zwischen der letzten Rippe und dem obersten Rand des Beckenkamms. Die Messung erfolgte nach Expiration und in Atemruhelage. Der Hüftumfang war als weitester Umfang um das Gesäß definiert. Der Beinumfang wurde an beiden Beinen sowohl am Oberschenkel als auch am Unterschenkel gemessen. Als Referenzpunkt zur Messung des Beinumfangs am Oberschenkel diente der Mittelpunkt zwischen Trochanter major

und Kniescheibe. Die Messung des Beinumfangs am Unterschenkel erfolgte an der weitesten Stelle der Wade. Alle Maße wurden auf 0,1 cm genau abgelesen.

Alle gewonnenen Messdaten wurden mittels eCRF dokumentiert. Konnten Teilnehmer aus anatomischen oder funktionellen Gründen (z.B. Rollstuhlfahrer) nicht gewogen oder gemessen werden, wurden in Einzelfällen auch Eigenangaben der Teilnehmer akzeptiert.

3.2.5 Messung des Ruheblutdrucks und der Ruheherzfrequenz

Die Ruheblutdruckmessung erfolgte standardisiert mithilfe eines automatischen Blutdruckmessgerätes (Modell Omron 705CP-II, Omron Japan), welches auch eine Messung der Ruheherzfrequenz ermöglichte.

In Vorbereitung auf die Erhebung von Ruheblutdruck und Ruheherzfrequenz nahm der Teilnehmer eine entspannte, sitzende Position in einem angenehm temperierten Untersuchungsraum (mindestens 22 °C) ein. Die Oberarme wurden zuvor vollständig von Kleidungsstücken befreit. Der Proband ließ beide Arme entspannt herabhängen und legte beide Unterarme auf einer Stuhllehne, einem Tisch und den Oberschenkeln ab.

Mithilfe eines Maßbandes bestimmte der Untersucher den Umfang beider Oberarme, um die geeignete Manschettengröße auswählen zu können. Anschließend erfolgte die Anlage von Blutdruckmanschetten an beiden Oberarmen. Die Positionierung der Manschetten auf Herzhöhe unter Einhaltung eines Abstandes von ca. drei Zentimeter zu den Ellenbeugen musste beachtet werden. Über einen Zeitraum von elf Minuten erfolgte nun die dreimalige Messung des Ruheblutdrucks (nach fünf, acht und elf Minuten). Der Proband wurde angehalten, während dieser Zeit ruhig zu sitzen und nicht zu sprechen. Die Messergebnisse wurden dem Probanden erst im Anschluss an die Untersuchung mitgeteilt.

Die erste Blutdruckmessung nach fünf Minuten erfolgte sowohl am rechten als auch am linken Arm, um relevante Blutdruckdifferenzen auszuschließen. Die zweite und dritte Messung fand dann nur am linken Arm statt. Konnte in der ersten Messung jedoch eine signifikante Blutdruckdifferenz zwischen linkem und rechtem Arm

festgestellt werden ($> 20\text{mmHg}$ systolisch oder $> 15\text{mmHg}$ diastolisch), führte der Untersucher auch die zweite und dritte Blutdruckmessung beidseitig durch. Manuelle Nachmessungen fanden in folgenden Fällen statt:

- Systolischer Blutdruckwert $> 299\text{mmHg}$
- Herzfrequenz $< 40/\text{min}$
- Herzfrequenz $> 180/\text{min}$

Alle Messwerte wurden mittels eCRF dokumentiert. Der für diese Arbeit relevante Blutdruck war definiert als der Mittelwert, welcher aus der zweiten und dritten Blutdruckmessung gebildet wurde.

3.2.6 Venöse Blutentnahme und Analyse von Biomaterialien

Die venöse Blutentnahme bei den Teilnehmern im Rahmen der Baseline-Untersuchung diente zur Gewinnung folgender Biomaterialien: Blutserum, Blutplasma, DNA, RNA und gewaschene Erythrozyten. Insgesamt wurden den Teilnehmern hierzu $117,9\text{ ml}$ Vollblut entnommen und wie folgt verarbeitet:

- $17,9\text{ ml}$ des gewonnenen Vollbluts dienten einer Routinelabor Diagnostik, welche im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz stattfand und durch das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin durchgeführt wurde.
- 92 ml Vollblut wurden für eine Einlagerung in die Biodatenbank der MyoVasc-Studie vorbereitet. Hierzu mussten flüssige von korpuskulären Bestandteilen getrennt und das Material dauerhaft auf -80 °C gekühlt werden.
- 8 ml Vollblut dienten der Aufbereitung von genetischem Material (DNA und RNA). Auch dieses wurde in der Biodatenbank bei -80 °C gelagert.

Die venöse Blutentnahme fand am liegenden Teilnehmer statt. Bevorzugte Punktionsstellen waren die Venae cubiti, insbesondere die Vena mediana cubiti. Um eine geeignete Punktionsstelle zu finden, wurde der Teilnehmer aufgefordert, den Arm tief hängen zu lassen und einen mehrfachen Faustschluss durchzuführen. Auch ein leichtes Beklopfen der Venen war erlaubt. Die Venenpunktion fand anschließend nach gründlicher Desinfektion der Punktionsstelle statt. Im Falle von frustranen

Punktionsversuchen oder einem suboptimalen Venenstatus war auch die mehrfache Punktion an alternativen Lokalisationen möglich.

Neben der venösen Blutentnahme erfolgte auch die Gewinnung von ca. 8-10 ml Mittelstrahlurin der Teilnehmer. Hierzu mussten die Probanden selbstständig, ohne Unterbrechung des Urinstrahls, zuerst einige Milliliter Urin in die Toilette lassen und anschließend einen Urinbecher befüllen. Der restliche Urin wurde dann wieder in die Toilette geleitet. Der gewonnene Mittelstrahlurin wurde daraufhin bei -80 °C für weitere Analysen in die Biodatenbank eingelagert.

3.2.7 Bestimmung des Ankle-Brachial-Index (ABI)

Der *Ankle-Brachial-Index* (ABI, deutsch: Knöchel-Arm-Index) ist ein wichtiges Kennzeichen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) sowie einer generalisierten Atherosklerose und beschreibt das Verhältnis des systolischen Blutdrucks des Unterschenkels zum systolischen Blutdruck des Oberarmes (176). Alle Teilnehmer der MyoVasc-Studie wurden einer standardisierten Erhebung des ABI zugeführt. Folgende Materialien und Geräte wurden verwendet:

- Eine manuelle Blutdruckmanschette (Firma Boso, Deutschland)
- Ein Dopplergerät (Modell Handydop, Firma Elcat, Deutschland)
- Ein Dopplerstift (8 MHz, Firma Elcat, Deutschland)
- Kontaktgel (Firma Elcat, Deutschland)

Nach einer mehrminütigen Ruhephase erfolgte zuerst die manuelle Messung des systolischen Blutdrucks an beiden Oberarmen. Für den ABI ist der Mittelwert aus beiden Blutdruckwerten relevant. Bei einer Blutdruckdifferenz von > 10mmHg fließt allerdings der höher gemessene Blutdruckwert in die Berechnung ein.

Anschließend erfolgten die Blutdruckmessungen an beiden unteren Extremitäten. Hierzu legte der Untersucher die Blutdruckmanschette unterhalb der Wade des Teilnehmers an. Mithilfe des Dopplergerätes suchte er das Pulssignals der A. tibialis posterior (hinten oder seitlich des Innenknöchels) auf. Anschließend pumppte er die Druckmanschette auf, bis das Pulssignal verstummt war. Es erfolgte ein langsames Ablassen der Luft aus der Druckmanschette, bis das Pulssignal wieder zu hören war.

Der Blutdruck, bei dem das Pulssignal zuerst wieder zu hören war, wurde notiert. Anschließend suchte der Untersucher mithilfe des Dopplergeräts auch das Pulssignal der A. dorsalis pedis (zwischen erstem und zweitem Zehenstrahl) auf und führte erneut eine Blutdruckmessung durch. Zur Diagnosestellung einer pAVK fließt der niedrigere Blutdruckwert in die Berechnung des ABIs ein. Alle Messwerte wurden mittels eCRF dokumentiert.

3.2.8 2D-Echokardiographie

Wichtiger Gegenstand dieser Arbeit waren die im Rahmen der Eingangsuntersuchung erhobenen Bilddaten aus der zweidimensionalen, transthorakalen Echokardiographie. Für die Untersuchung mittels 2D-Echokardiographie wurden folgende Geräte und Materialien verwendet:

- ein Ultraschallgerät (Modell iE33, Philips Medical Systems, Niederlande)
- ein Sektorschallkopf (S5-1)
- eine Untersuchungsliege mit seitlicher Aussparung in Herzhöhe
- ein Ultraschallgel (Marke TMP Tüschaus, 500 ml).

Die Lagerung der jeweiligen Teilnehmer erfolgte in liegender Position und in Linksseitenlage. Der linke Arm wurde nach kranial gestreckt und hinter dem Kopf abgelegt. Der rechte Arm konnte entspannt auf der rechten Hüfte gelagert werden. Die Untersuchung erfolgte standardisiert am unbedeckten Oberkörper. Wann immer möglich wurden alle Daten von demselben Untersucher erhoben. Die Durchführung und das Erheben von Bilddateien und Messdaten erfolgte ausschließlich durch geschulte Mitarbeiter unter Kenntnis der zugehörigen SOP.

Im Folgenden soll der Untersuchungsablauf der 2D-Echokardiographie, wie er im Vorfeld dieser Arbeit stattgefunden hat, stichpunktartig wiedergegeben werden.

- (1) Zuerst erfolge die Erfassung der Teilnehmerdaten sowie das Anlegen der EKG-Elektroden. Mittels Preset wurde der Sektorschallkopf (S5-1) für die Untersuchung ausgewählt.
- (2) Die erste Darstellung des Herzens erfolgte ventrikelzentriert in der parasternal langen Achse mittels B-Bild. Eine Herzaktion wurde als Bildschleife (Loop) abgespeichert.
 - In dieser Bildebene erfolgte dann die Aktivierung des Gewebedopplers (Tissue Doppler oder TDI). Anschließend wurde eine weitere Herzaktion als Bildschleife aufgenommen.
- (3) Nachdem eine ventrikelzentrierte Darstellung des Herzens in der parasternal langen Achse stattfand, sollte nun in derselben Schnittebene eine fokussierte Darstellung der Aortenklappe erfolgen. Nach bestmöglicher Anlotung wurde eine Bildschleife abgespeichert.
 - In dieser Bildebene erfolgte nun die Aktivierung des M-Mode zur Bestimmung folgender Parameter:
 - RVIDd (rechtsventrikulärer interner Diameter, enddiastolisch)
 - IVSd (interventrikuläre Septumdicke, enddiastolisch)
 - LVIDd (linksventrikulärer interner Diameter, enddiastolisch)
 - LVPWd (linksventrikuläre hintere Wanddicke, enddiastolisch)
 - LVIDs (linksventrikulärer interner Diameter, endsystolisch)
- (4) Nach Abschluss der Messungen wurde der Schallkopf um ca. 90 ° gedreht, um eine Darstellung des Herzens in der parasternal kurzen Achse auf Höhe der Herzbasis zu erreichen. Folgende Strukturen sollten dabei abgebildet werden: Aortenklappe, rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, Pulmonalklappe, linker Vorhof, rechter Vorhof und Trikuspidalklappe. Anschließend erfolgte die Erfassung einer Herzaktion als Bildschleife.
 - In dieser Bildebene wurde nun der Farbdoppler aktiviert und hiermit die Aortenklappe, Pulmonalklappe und Trikuspidalklappe untersucht.
 - Anschließend erfolgte auch eine Aktivierung des PW-Dopplers (*Pulsed-Wave-Doppler*). Hiermit erfolgte eine Untersuchung der Pulmonal- und

Trikuspidalklappe. Das Messfenster des PW-Dopplers sollte auf Höhe der Segelspitzen positioniert werden.

- (5) Im Anschluss daran fand eine Adjustierung der Bildebene statt, sodass das Herz in der parasternal kurzen Achse auf Höhe der Mitralklappe dargestellt wurde. Eine weitere Herzaktion wurde als Bildschleife gespeichert.
- (6) Anschließend kam es zu einem weiteren Schwenken des Schallkopfes in der parasternal kurzen Achse, sodass die Papillarmuskeln abgebildet waren. Daraufhin wurde eine weitere Herzaktion als Bildschleife abgespeichert.
- (7) Die parasternalen Anlotungen wurden beendet und das Herz im apikalen Dreikammerblick dargestellt. Eine Herzaktion wurde gespeichert.
 - In einem ersten Schritt erfolgte eine Farbdoppleruntersuchung der Aortenklappe.
 - Im zweiten Schritt erfolgte die Hinzunahme des CW-Dopplers (*Continuous-Wave-Doppler*) zur Untersuchung der Aortenklappe.
 - Zum Schluss wurde auch der Gewebedoppler im apikalen Dreikammerblick eingesetzt und eine Herzaktion als Bildschleife erfasst.
- (8) Anschließend erfolgte die Einstellung des apikalen Vierkammerblicks. Eine Herzaktion wurde erfasst und gespeichert.
 - Zuerst aktivierte man den PW-Doppler. Das Messfenster wurde zwischen die geöffneten Mitralsegelspitzen gelegt. Über den Reiter „Analyse“ konnte der Button „Mitralklappe“ sowie der Button „E/A MV“ ausgewählt werden.

Anschließend erfolgte die Bestimmung folgender Parameter über der Mitralklappe:

- E-Vmax (hierbei handelte es sich um die maximale Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe während der frühdiaastolischen Ventrikelfüllung, also während der E-Welle)
 - A-Vmax (dies stellte die maximale Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe während der spätdiaastolischen Ventrikelfüllung, der A-Welle, dar)
 - E-Dezelerationszeit (dieser Wert gibt die Dauer des Druckausgleichs zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel an)
 - Zum Schluss wurde das Standbild zusammen mit den Messwerten gespeichert.
- Daraufhin erfolgte die Aktivierung des Gewebedopplers im apikalen Vierkammerblick. Im Rahmen der Gewebedoppleruntersuchung wurde eine Bildschleife abgespeichert.
 - Im Gewebedoppler-Modus kam es nun zum erneuten Heranziehen des PW-Dopplers. Das Messfenster wurde diesmal am lateralen Mitralklappenannulus angelegt. Ein Standbild wurde erfasst. Über den Reiter „Analyse“ erfolgte nun die Auswahl des Buttons „TDI“ und dann des Buttons „Geschwindigkeit/Quotient“. Anschließend kam es zur Bestimmung folgender Parameter:
 - Lat.-S-Vmax (hierbei handelte es sich um die maximale Gewebegeschwindigkeit im Messfenster zum Zeitpunkt der Systole)
 - Lat.-E'-Vmax (dies stellte die maximale Gewebegeschwindigkeit im Messfenster zum Zeitpunkt der E-Welle dar)
 - Lat.-A'-Vmax (dieser Wert beschrieb die maximale Gewebegeschwindigkeit im Messfenster zum Zeitpunkt der A-Welle)
 - Lat.-Dezelerationszeit (Dauer bis zum Erliegen der Gewebeexkursion)

- In einem nächsten Schritt wurden die Buttons „TDI“ und „IVRT&IVCT“ gewählt, sodass auch folgende Parameter bestimmt werden konnten:
 - Lat.-IVRT (dies stellte die isovolumetrische Relaxationszeit dar, gemessen anhand der Gewebeexkursion über dem lateralen Mitralklappenanulus)
 - Lat.-IVCT (korrespondierend zur IVRT handelte es sich hierbei um die isovolumetrische Kontraktionszeit, gemessen anhand der Gewebeexkursion über dem lateralen Mitralklappenanulus)
- Nach der Gewebedoppleruntersuchung kam es zur Farbdoppleruntersuchung der Mitral- und Trikuspidalklappe im apikalen Vierkammerblick. Eine oder mehrere Bildschleifen wurden gespeichert.
- Anschließend erfolgte eine geometrische, volumetrische und funktionelle Untersuchung des linken Ventrikels im apikalen Vierkammerblick. Hierzu wurde mithilfe des Cursors der Reiter „Analyse“ ausgewählt. Daraufhin mussten die Buttons „Abmessen“, „EF/Volumen“ und „Simpson“ nacheinander aktiviert werden. Um die Messung durchführen zu können, musste zuerst ein geeignetes Standbild des LV in der Diastole gefunden werden. Anschließend wurde das Endokard mithilfe des Cursors möglichst realistisch umfahren. Die Messung wurde mit „Enter“ bestätigt. Im nächsten Schritt erfolgte die Auswahl eines geeigneten Standbildes des LV in der Systole, woraufhin das Endokard mithilfe des Cursors erneut umfahren wurde. Die Messungen wurden erneut mithilfe der Enter-Taste bestätigt und die gewonnenen Messdaten (EDV, ESV, LVEF) als Standbild abgespeichert.
- Auch die Vorhöfe wurden im apikalen Vierkammerblick vermessen. Hierzu erfolgte eine Auswahl des Reiters „Analyse“ sowie des Buttons „Abmessen“.
 - Zuerst musste der linke Vorhofs zum Zeitpunkt seiner maximalen Ausdehnung während der Endsystole dargestellt werden. Anschließend wurde das Vorhofendokard mithilfe des Cursors umfahren. Die Messung wurde mittels Enter-Taste bestätigt und die

- gewonnenen Parameter (LA-Volumen, LA-Fläche) als Standbild abgespeichert.
 - Der linksatriale antero-posterioren Diameter musste separat in einer zweidimensionalen Messung bestimmt werden. Das Standbild wurde erneut gespeichert.
 - Im nächsten Schritt erfolgte die Auswahl eines Standbildes, in welchem der rechte Vorhof in seiner maximalen Ausdehnung zu sehen war. Das Vorhofendokard wurde erneut umfahren und die Messung mittels „Enter“ bestätigt. Auch diese Messwerte wurden im Standbild dokumentiert.
 - Wie auch im linken Vorhof musste der rechtsatriale antero-posteriore Diameter separat vermessen und dokumentiert werden.
- (9) Nach Abschluss der Untersuchungen im apikalen Vierkammerblick erfolgte eine Darstellung des Herzens im apikalen Zweikammerblick. Eine Herzaktion wurde als Bildschleife erfasst.
- Der Gewebedoppler wurde eingeschaltet und eine weitere Bildschleife dokumentiert.
- (10) Zum Abschluss der echokardiographischen Untersuchung erfolgte eine fokussierte Untersuchung des Herzens nach stattgehabter körperlicher Belastung. Hierzu wurde der Proband oder die Probandin aufgefordert, zehn Situps auf der Untersuchungsfläche durchzuführen. Anschließend wurde der Proband oder die Probandin erneut in der Untersuchungsposition gelagert und der apikale Vierkammerblick dargestellt.
- Es erfolgte eine Gewebedoppler- und PW-Doppleruntersuchung über der Mitralklappe, bei der folgende Parameter erneut bestimmt wurden:
 - E-Vmax
 - A-Vmax
 - Lat.-S-Vmax

Nach Beendigung der echokardiographischen Untersuchung wurden die EKG-Elektroden entfernt. Der Schallkopf wurde gereinigt und der Button „Untersuchung beenden“ betätigt. Im Anschluss an die Untersuchung erfolgte eine umgehende

Übertragung der gewonnenen Bilddaten auf eine zentrale Datenbank. Die gewonnenen Messdaten wurden entsprechend der Prüfplanvorgabe in individuelle Listen für die jeweiligen Probanden (eCRF) übertragen und ebenfalls zentral gespeichert.

3.2.9 Erhebung der LA-Funktionsparameter mittels Strain-Analyse

Zentrum dieser wissenschaftlichen Arbeit stellt die retrospektive zweidimensionale Auswertung der echokardiographischen Funktionsparameter des linken Atriums mittels Offline-Strain-Analyse dar (im Folgenden „LA-Strain-Analyse“ genannt). Gegenstand der LA-Strain-Analyse sind die anonymisierten Bilddateien aller 3.289 Teilnehmer (im Folgenden MYOIDs genannt), die im Rahmen der Eingangsuntersuchung durch die MyoVasc-Studie erhoben wurden (s.o.). Durchgeführt wurde die LA-Strain-Analyse zusammen mit der Erhebung der LA-Geometriedaten (s.u.) in den Monaten März bis September des Jahres 2020. Eine Plausibilitätskontrolle erfolgte in den Monaten Mai bis Oktober im Jahr 2021. Untersucher waren zwei geschulte Mitarbeiter, welche von einem Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie überwacht und validiert wurden. Die Untersuchungen fanden zu jedem Zeitpunkt am Studienzentrum der MyoVasc-Studie der Präventiven Kardiologie des Zentrums für Kardiologie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz statt. Folgende Materialien und Geräte wurden zur Erhebung der linksatrialen Funktions- und Strukturparameter benötigt:

- ein Windows PC (Windows 7)
- das Programm Xcelera (*Philips Medical Systems*, Niederlande)
- das Programm QLab (Version 9.0.1, *Philips Medical Systems*, Niederlande)
- Zugang zum echokardiographischen Datenarchiv
- das Auswertungsprogramm LAAuswerter (eigens für diese Studie konzipiert)

Stichpunktartig soll nun der genaue Ablauf der LA-Strain-Analyse anhand einer MYOID beschrieben werden.

- (1) Zu Beginn der Untersuchung wird das Programm „Xcelera“ auf dem Studien-PC gestartet und die Arbeitsliste „MyoVasc Heute [Unternehmen]“ ausgewählt. In

den Reitern „Studiendatum“ und „Abteilung“ werden jeweils die Begriffe „Alle“ ausgewählt.

- (2) Parallel zum Xcelera-Fenster wird das Auswertungsprogramm „LAAuswerter“ auf einem zweiten Desktop geöffnet. Hier werden alle Messdaten eingetragen und auf einer zentralen Plattform für die spätere statistische Analyse gespeichert.

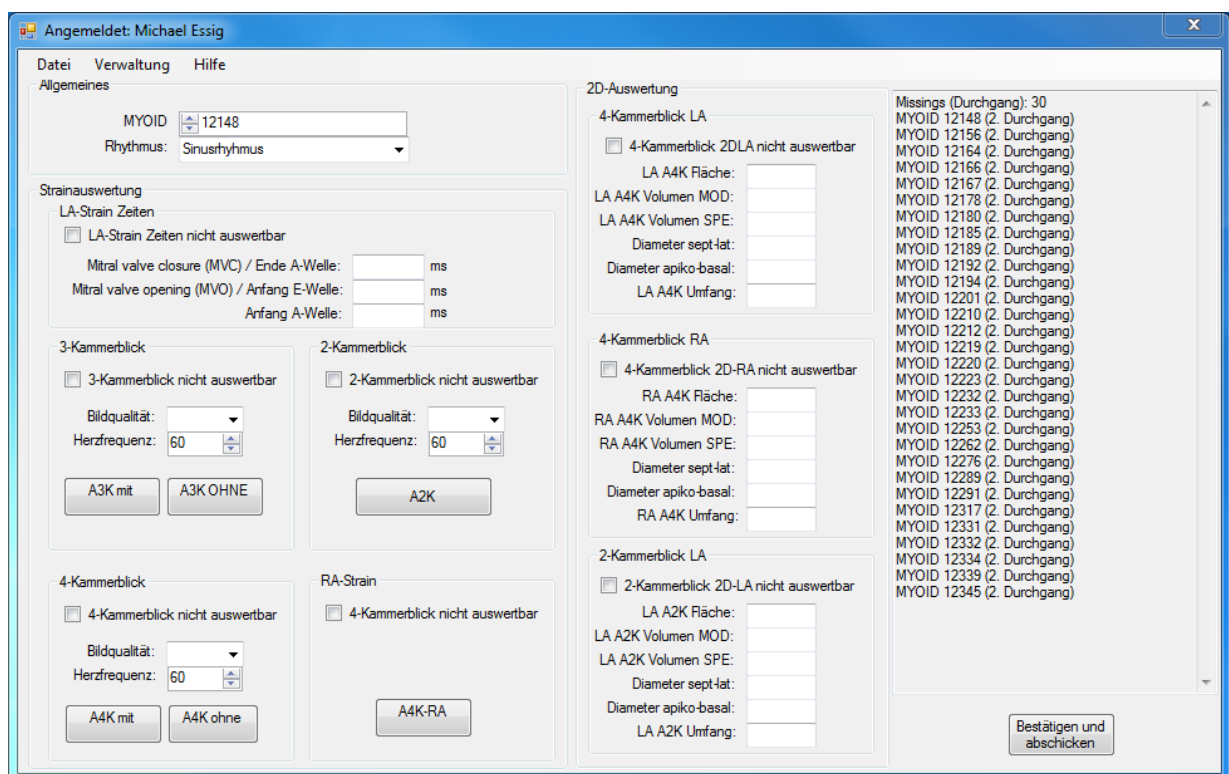


Abbildung 4: LAAuswerter

- (3) In der rechten Spalte des LAAuswerter sind die zu untersuchenden MYOIDs aufgelistet. Die nächstgelistete Teilnehmer-ID wird nun über das Feld „Pat.-Nr.“ in Xcelera gesucht. Daraufhin erscheinen zwei Untersuchungen. Die Untersuchung mit der Bezeichnung „Station 3“ wird mit Doppelklick ausgewählt, daraufhin aus dem Archiv geladen und anschließend geöffnet. Auch im LAAuswerter-Fenster ist die entsprechende MYOID oben links vor der Untersuchung einzutragen.
- (4) Nach dem Öffnen der Studie besteht der erste Untersuchungsschritt daraus, sich das Flussprofil durch die Mitralklappe mithilfe des PW-Dopplers anzuschauen. Der Untersucher legt anhand des Flussprofils und des EKGs fest, ob es sich um

einen Sinusrhythmus, ein Vorhofflimmern oder einen anderen Herzrhythmus (wie z.B. einen Schrittmacherrhythmus) handelt. Wenn es sich nicht um einen Sinusrhythmus handelt, wird keine LA-Strain-Analyse mit den Programmen durchgeführt, sodass unmittelbar mit der Untersuchung der LA-Geometrie fortgefahren wird (siehe Kapitel 3.2.3).

- (5) Handelt es sich um einen Sinusrhythmus, müssen aus dem Flussprofil des PW-Dopplers über der Mitralklappe drei Zeitintervalle bestimmt werden. Als zeitlicher Nullpunkt ist die Spitze der R-Zacke im EKG definiert.
- Das erste Intervall wird als „*Mitral Valve Closure*“ (MVC) bezeichnet und ist definiert als die Zeit zwischen der Spitze der R-Zacke und dem darauffolgenden Ende der A-Welle.
 - Das zweite Intervall wird als „*Mitral Valve Opening*“ (MVO) bezeichnet und ist definiert als die Zeit zwischen der Spitze der R-Zacke und dem Beginn der nächsten E-Welle.
 - Das dritte Intervall wird im „LAAuswerter“ als „Beginn A-Welle“ bezeichnet und ist definiert als die Zeit zwischen der Spitze der R-Zacke und dem Beginn der darauffolgenden A-Welle.

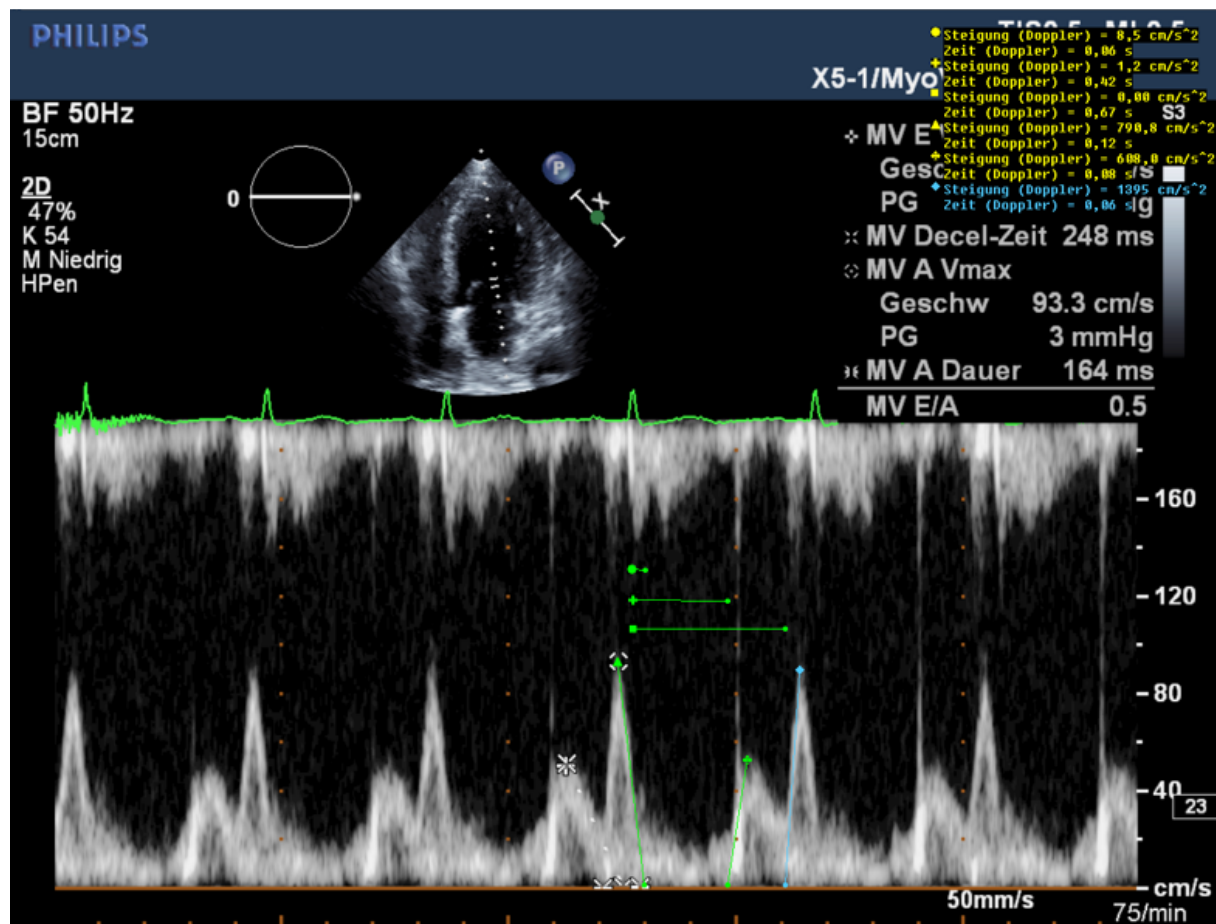


Abbildung 5: Flussprofil des PW-Dopplers und Strain-Zeiten

- (6) Im nächsten Schritt wird eine LA-Strain-Analyse im apikalen Dreikammerblick (A3K) durchgeführt.
- Im Programm Xcelera wird hierfür die aufgenommene Bildschleife im A3K ausgewählt und über das gelbe Pyramidensymbol links unten am Bildrand das Programm „QLab“ gestartet. Alle weiteren Schritte finden im QLab-Fenster statt.
 - Es wird der Button „CMQ“ und anschließend der Button „AP3/LAX“ ausgewählt.
 - Für die Bildqualität wird eine Schulnote von 1 bis 6 vergeben. Die Qualitätskriterien sind in der SOP festgehalten.
 - Neben der Schulnote ist auch die Herzfrequenz (HF) im „LAAuswerter“ festzuhalten.

- Anschließend erfolgt das Tracking der Kardiomyozyten über einen kompletten Herzzyklus. Hierzu wird in der Bildschleife ein Bild ausgewählt, in der das Endokard des LA möglichst gut abgrenzbar ist. Nacheinander werden nun drei Punkte auf dem Vorhofmyokard markiert: zuerst der vom Untersucher aus gesehene rechte, dann der linke Mitralanulus und zum Schluss das Vorhofdach am unteren Bildrand. Die dadurch erzeugte „Region Of Interest“ (ROI) sollte möglichst eng entlang des Vorhofendokards verlaufen.
- Durch Abspielen eines Herzzyklus kontrolliert der Untersucher, ob eine plausible Verfolgung der Vorhofmyokardkontraktionen stattgefunden hat. Außerdem kontrolliert er, ob das EKG richtig erkannt und ein kompletter Herzzyklus verfolgt wurde.
- Ist dies der Fall, werden die durch das Myokardtracking erzeugten Daten in einer Datei gespeichert. Die Benennung der Datei erfolgt mit Angabe der entsprechenden MYOID-Nummer und des Kürzels „LAA3KS“. Der Buchstabe S steht für den Einschluss des Vorhofseptums in die LA-Strain-Analyse.

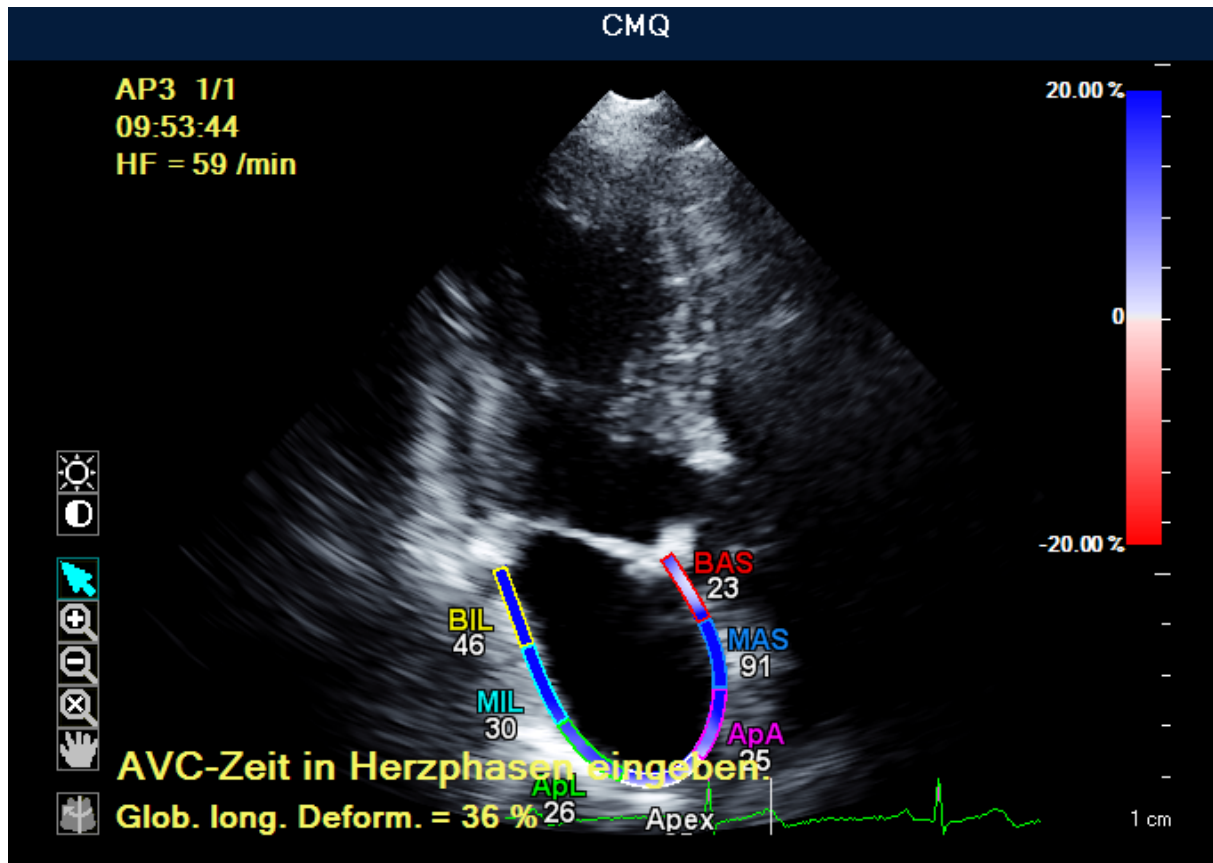


Abbildung 6: LA-Strain-Analyse mit Septum im A3K

- Eine zweite Strain-Datei ohne Vorhofseptum wird gespeichert. Dazu werden die drei entsprechenden Strain-Segmente über dem Septum (in diesem Fall „BAS“, „MAS“ und „ApA“) durch einen Rechtsklick mit der Maus entfernt. Anschließend wird die Datei unter Angabe der entsprechenden MYOID-Nummer und des neuen Kürzels „LAA3K“ (ohne S) gespeichert.

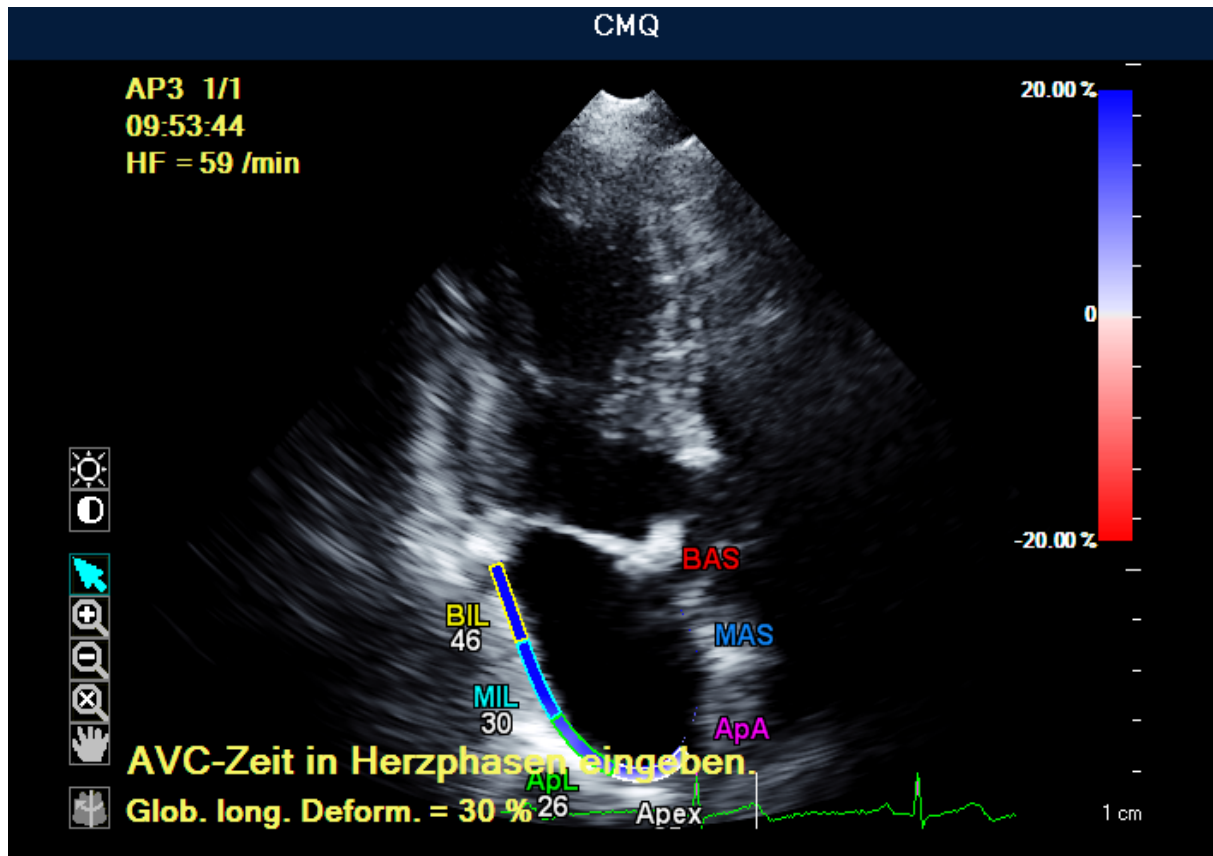


Abbildung 7: LA-Strain-Analyse ohne Septum im A3K

- Nun werden die Daten in das Programm „LAAuswerter“ eingelesen. Zuerst ist die Datei mit Septum an der Reihe. Dazu wird der Button „A3K MIT“ im „LAAuswerter“ angeklickt und die Daten mit der korrekten MYOID und dem Kürzel „LAA3KS“ ausgewählt.
- Der erste Graph, der mithilfe des „LAAuswerter“ dargestellt wird, beschreibt die absolute Veränderung der LA-Strain (genauer: LA-GLS) über die Zeit (Abb. 8). Die drei wichtigsten Zeitpunkte, zu denen die LA-GLS erhoben werden soll, wurden bereits unter Schritt (5) mithilfe der Flusskurve des PW-Dopplers bestimmt („MVC“, „MVO“, „Beginn A-Welle“). Mithilfe eines blauen, roten und grünen Reglers werden die genannten Punkte auf dem Graphen manuell markiert und in der rechten Bildleiste kontrolliert. Anschließend wird die Messung bestätigt.

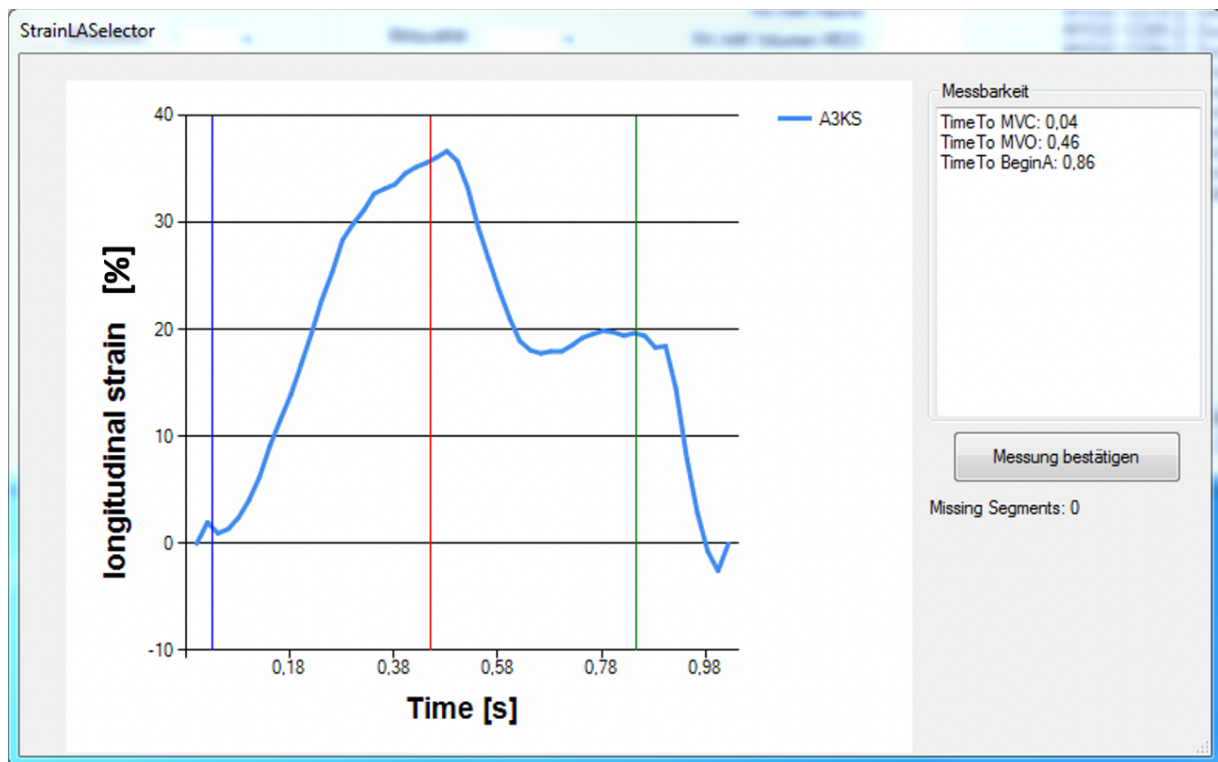


Abbildung 8: Graph der absoluten LA-GLS

- Nach Bestätigung des ersten Graphs wird ein zweiter Graph dargestellt, der die Veränderung der LA-GLS-Rate über die Zeit darstellt (Abb. 9). Es werden die maximal ermittelte LA-GLS-Rate, die LA-GLS-Rate zum Zeitpunkt der E-Welle sowie die zum Zeitpunkt der A-Welle bestimmt (grüne, rote und blaue Achse). Ist die Erhebung einer der LA-GLS-Raten nicht möglich (z.B. aufgrund eines nicht eindeutig verlaufenden Graphen), kann dies am rechten Bildrand angeklickt werden, woraufhin kein Wert ermittelt wird. Anschließend wird die Messung wieder bestätigt.

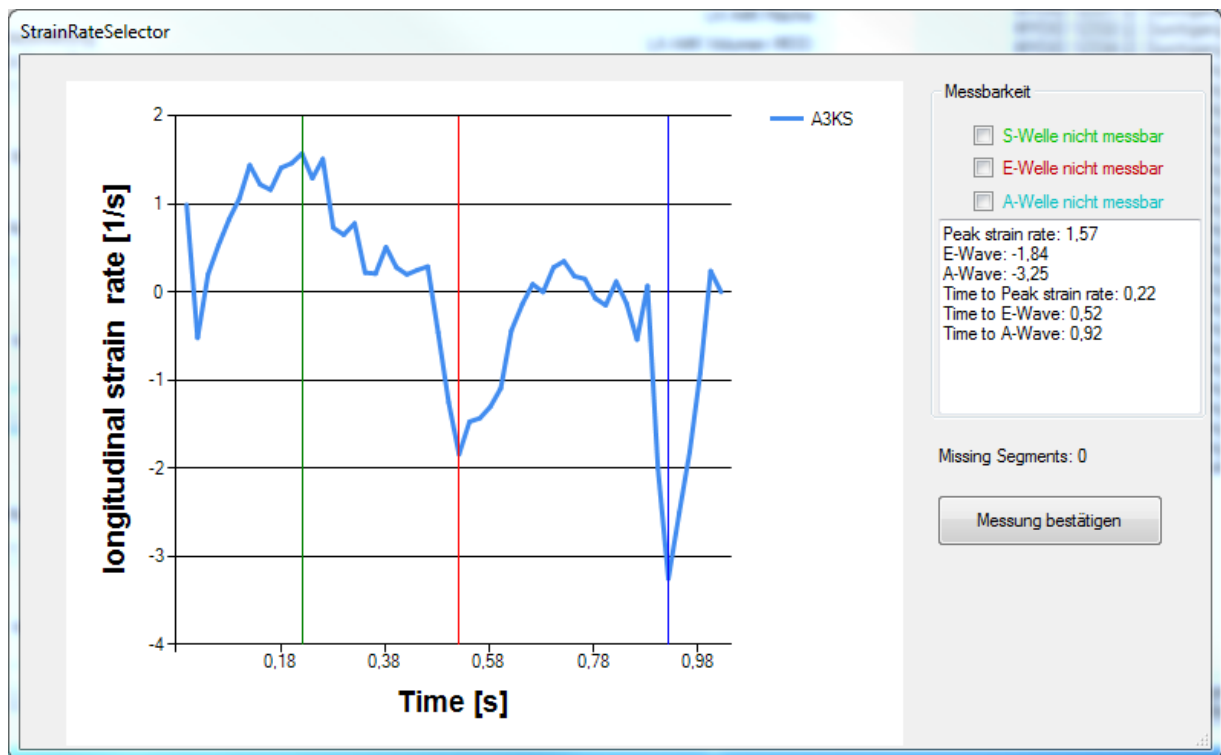


Abbildung 9: Graph der LA-GLS-Rate

- Nachdem beide Graphen aus der Datei mit Vorhofseptum eingelesen wurden, kommt es zur Übertragung der Straindaten, die das Vorhofseptum nicht miteinbezogen. Dazu wird der Button „A3K OHNE“ im „LAAuswerter“ angeklickt und die Datei mit der entsprechenden MYOID und dem Kürzel „LAA3K“ ausgewählt. Auch hier kommt es wieder zur Darstellung zweier Graphen, einer für die absolute LA-GLS und einer für die LA-GLS-Rate. Abermals werden, wie oben beschrieben, die genannten Zeitachsen zu den entsprechenden Zeitpunkten entlang der beiden Graphen verschoben. Anschließend werden die Messungen bestätigt. Die LA-Strain-Analyse im A3K ist hiermit beendet.

- In einigen Fällen kann es sein, dass die Durchführung einer LA-Strain-Analyse nicht möglich ist. In diesem Fall wird beispielsweise das Kästchen „3-Kammerblick nicht auswertbar“ angeklickt und einer der folgenden möglichen Gründe ausgewählt:
 - Die echokardiographische Studie zur entsprechenden MYOID war aus technischen Gründen nicht verfügbar
 - Das EKG wird nicht erkannt
 - QLab lädt die Bildschleife nicht richtig
 - Es ist kein „View“ (d.h. kein entsprechendes echokardiographisches Bild) in der Studie aufgenommen worden
 - Die Bildqualität ist zu schlecht
 - Es liegt kein Sinusrhythmus vor
 - Sonstiges (mit freiem Kommentarfeld)

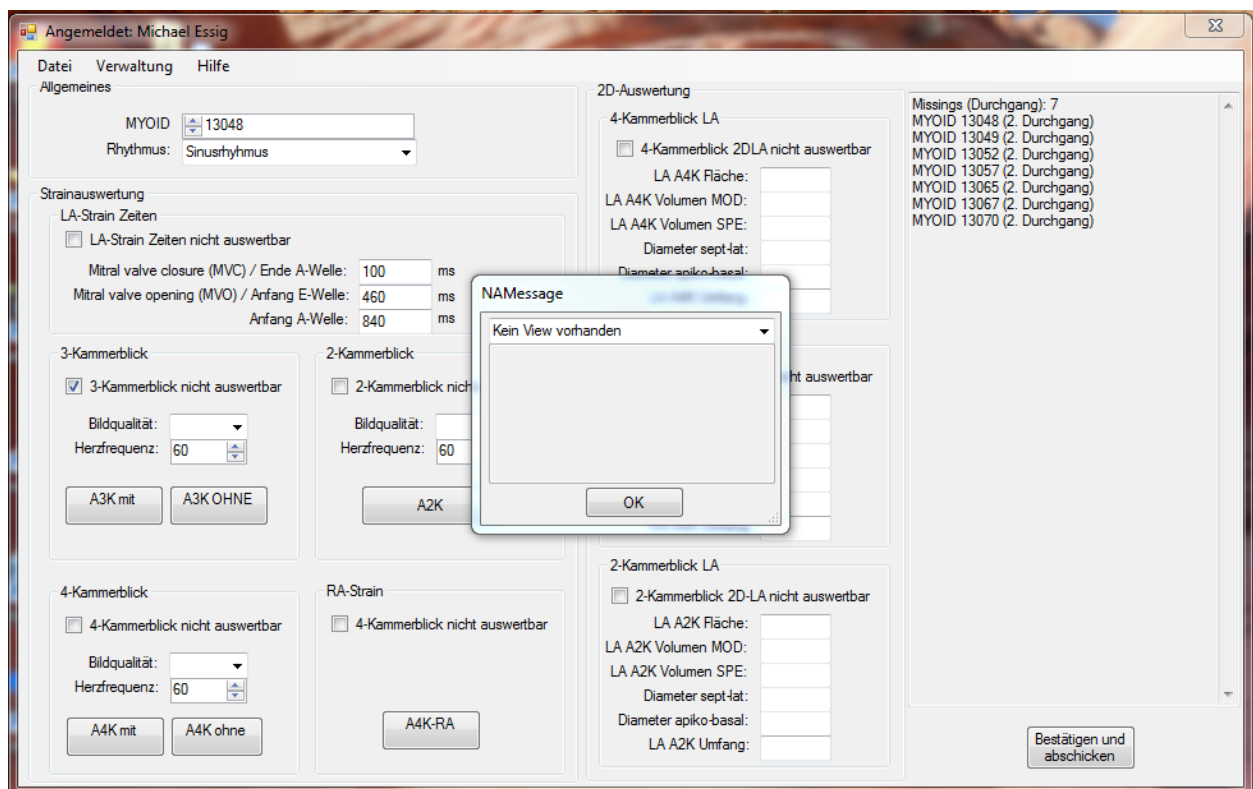


Abbildung 10: Beispiel für einen Datensatz mit nicht messbarer Strain

- (7) Nach Abschluss der LA-Strain-Analyse im A3K wird die LA-Strain im apikalen Zweikammerblick (A2K) erhoben. Das Vorgehen ist identisch zu dem im A3K

- unter Schritt (6). Im Unterschied zur LA-Strain-Analyse im A3K wird jedoch nur eine Strain-Datei gespeichert und im „LAAuswerter“ eingelesen.
- (8) Anschließend wird im apikalen Vierkammerblick (A4K) eine LA-Strain-Analyse durchgeführt. Da hier das Vorhofseptum gut ersichtlich ist, wird wie im A3K unter Ausschluss der drei septalen Strain-Segmente eine zweite LA-Strain-Messung durchgeführt und auch diese im „LAAuswerter“ eingelesen. Das Vorgehen ist identisch zu Schritt (6).
- (9) Da im A4K in vielen Fällen auch der rechte Vorhof gut ersichtlich ist, wird in diesem Kammerblick auch eine rechtsatriale Strain-Analyse durchgeführt. Hierbei wird eine einfache Strain-Messung unter Einbezug des interatrialen Septums ausgeführt. Das Vorgehen ist identisch zu Schritt (6).
- (10) Nachdem alle Strain-Daten aus QLab in den „LAAuswerter“ eingelesen und die LA-Geometriedaten vollständig übertragen wurden (siehe Kapitel 3.2.3) ist der Button „Bestätigen und Abschicken“ am rechten unteren Bildrand des „LAAuswerter“ zu klicken. Hierdurch werden die gewonnenen Daten an die zentrale Datenbank übertragen und für die statistische Analyse gespeichert.

3.2.10 Erhebung der echokardiographischen Strukturparameter des linken Vorhofs

Parallel zur Erhebung der linksatrialen Funktionsparameter mittels Strain-Analyse werden in einer weiteren Untersuchung die strukturellen Parameter der Vorhöfe untersucht. Hierbei handelt es sich um:

- die LA-, bzw. RA-Fläche
- das LA-, bzw. RA-Volumen
- den LA-, bzw. RA-Diameter in der septal-lateralen Achse
- den LA-, bzw. RA-Diameter in der apiko-basalen Achse
- den LA-, bzw. RA-Umfang

Es soll nun genau auf das Vorgehen zur Erhebung der LA-, bzw. der RA-Geometrie eingegangen werden.

- (1) Zuerst wird die LA-Geometrie im A2K untersucht. Hierzu wird die entsprechende echokardiographische Bildschleife im Xcelera-Fenster per Doppelklick aufgerufen. Die komplette Bildschleife wurde einmal visuell analysiert. Der Untersucher wählt nun einen Herzzyklus aus, der in konstant guter Bildqualität aufgenommen wurde. Zum Zeitpunkt der Terminalphase der linksventrikulären Systole wird das Bild angehalten. Der linke Vorhof befindet sich nun in der Reservoir-Phase und die Mitralklappe ist noch geschlossen. Dadurch ist das maximale LA-Volumen erreicht.
- Über die obere Menüleiste wird der Reiter „Messung“ und dann der Button „2D Volumen“ ausgewählt. Ein erster Klick auf einen der beiden Mitralanuli führt zum Beginn der Messung. Mit möglichst vielen Klicks wird nun das Vorhofendokard umfahren, bis der andere Mitralanulus erreicht ist. Anhängsel des LA, wie das linke Herzohr oder die Pulmonalvenen, sollen nicht in die Messung integriert werden. Mit einem Doppelklick wird die Messung beendet und bestätigt. Die Parameter LA-Fläche, LA-Volumen, apikobasaler Diameter und LA-Umfang wurden nun erhoben.
 - Der septal-laterale Diameter muss extra bestimmt werden. Hierzu wird wieder über die obere Menüleiste der Reiter „Messungen“ ausgewählt und der Button „2D Länge“ angeklickt. Mittig im Vorhof erfolgt nun durch zweimaligen Klick eine Längenmessung von septal nach lateral über die größtmögliche Distanz zwischen den beiden Endokardlinien.
 - Nachdem nun alle sechs LA-Geometrieparameter im A2K erhoben wurden (Abb. 11), erfolgt die manuelle Übertragung der Werte aus dem Programm Xcelera in das Programm LAAuswerter.

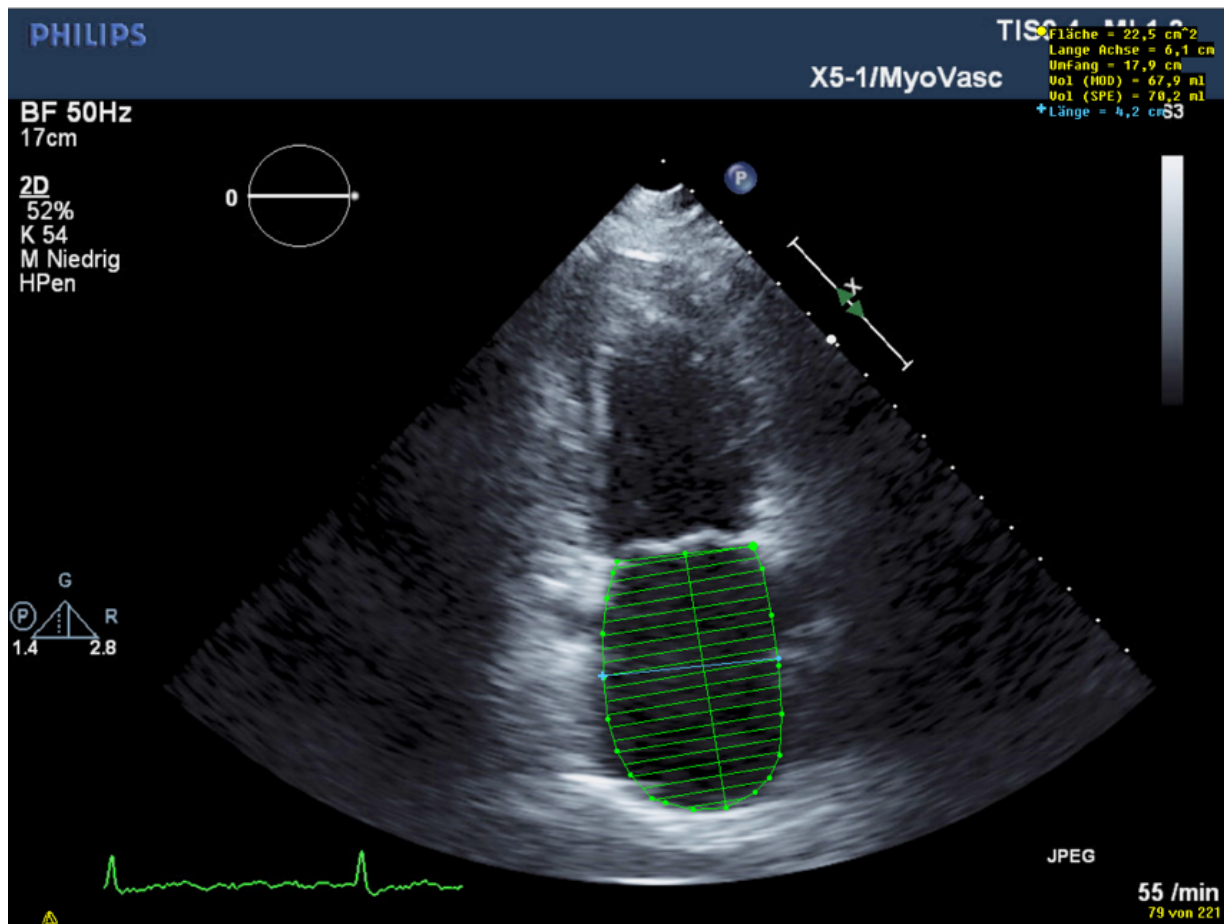


Abbildung 11: Bestimmung der LA-Geometrieparameter im A2K

- (2) Anschließend wird die LA-Geometrie im A4K bestimmt. Es wird analog zu Schritt (1) verfahren. Konventionell wird die Messung „2D Volumen“ im A4K am septalen Mitralanulus begonnen und am lateralen Mitralanulus beendet. Auch die Messung „2D Länge“ wird von der septalen zur lateralen Vorhofbegrenzung durchgeführt. Nach Abschluss der Messungen werden die gewonnenen Werte wieder in den LAAuswerter übertragen.

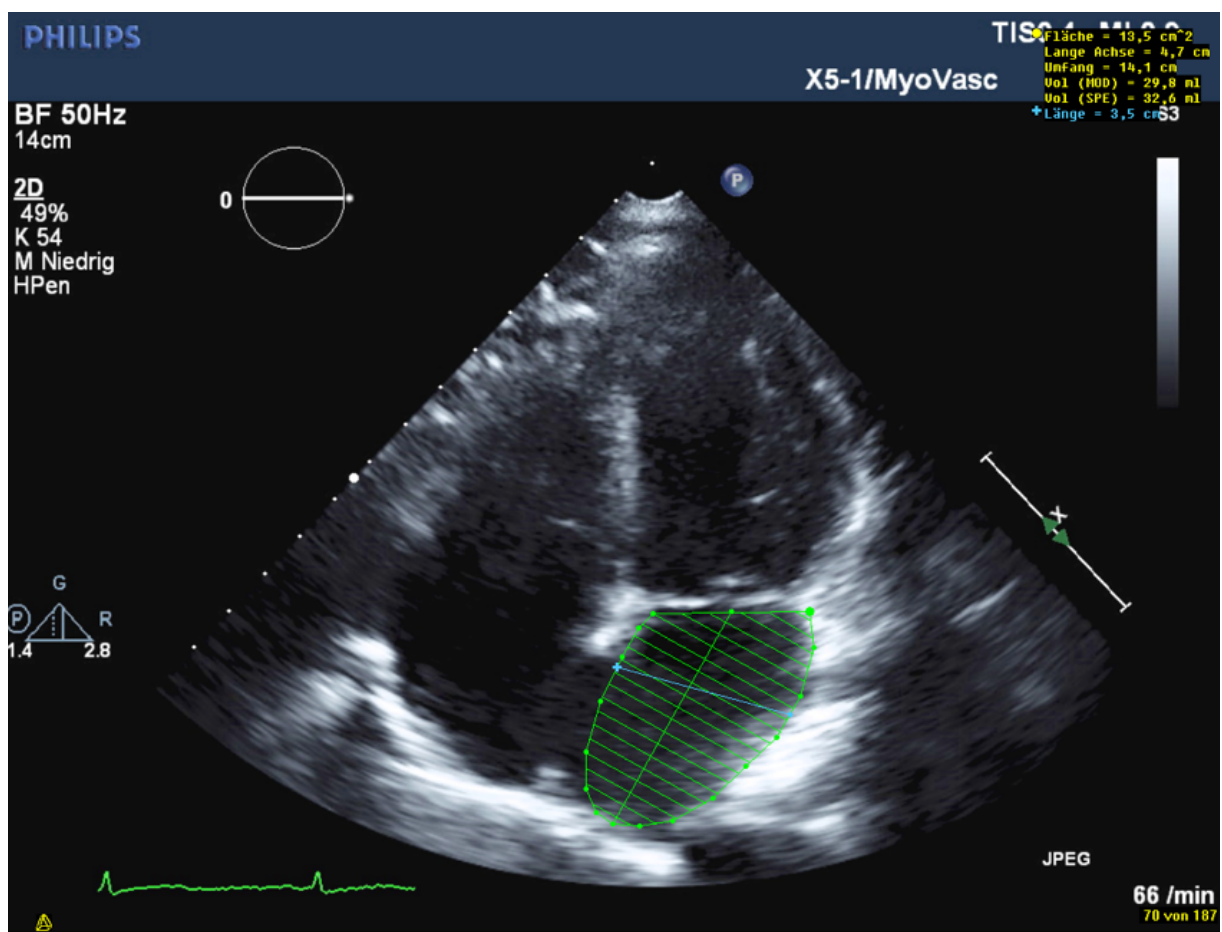


Abbildung 12: Bestimmung der LA-Geometrieparameter im A4K

- (3) Abschließend wird auch die RA-Geometrie im A4K bestimmt. Es wird analog zu Schritt (1) und Schritt (2) verfahren. Nach Abschluss der Messungen werden die gewonnenen Werte in den „LAAuswerter“ übertragen.

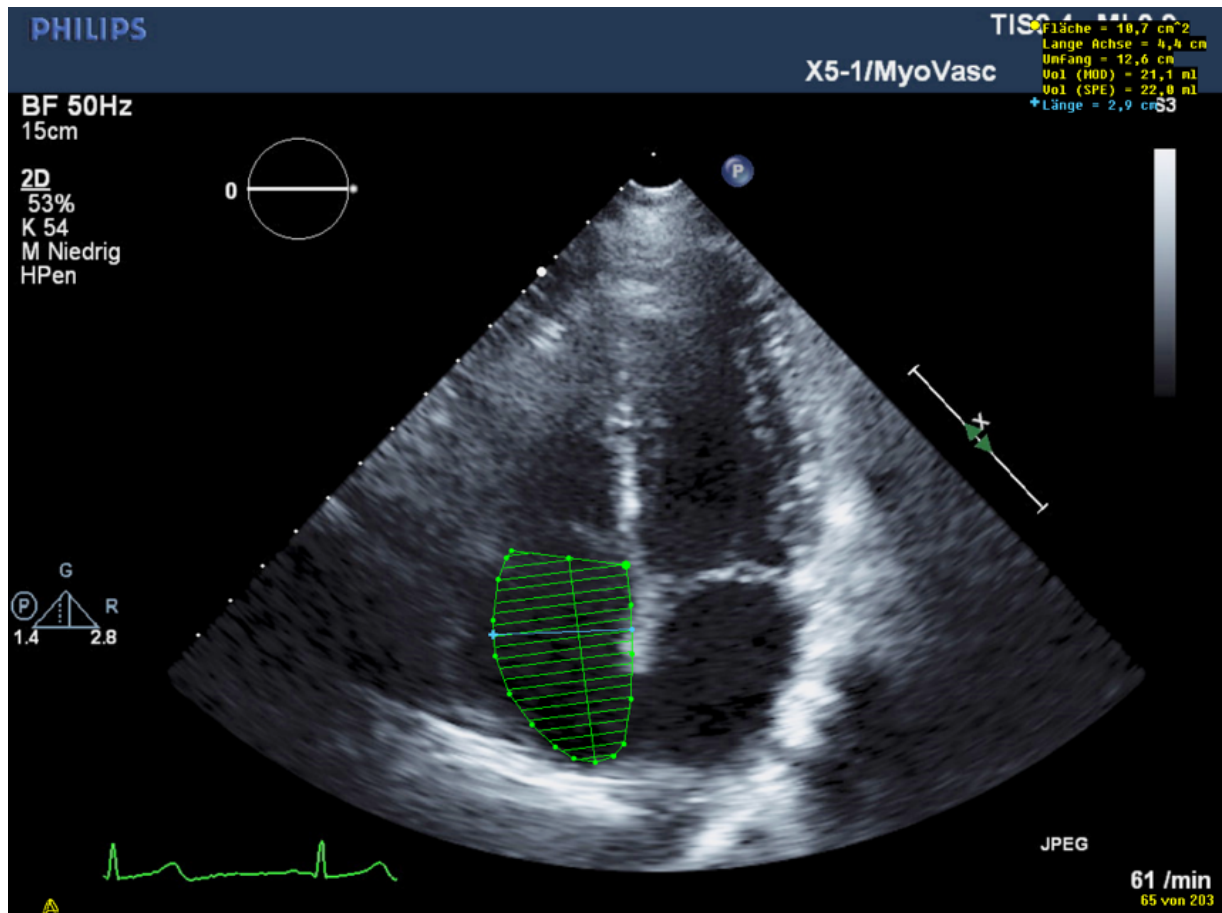


Abbildung 13: Bestimmung der RA-Geometrieparameter im A4K

- (4) Sind alle Geometrieparameter übertragen und alle Strain-Dateien in den „LAAuswerter“ eingespielt, so kann die Messung über den Button „Bestätigen und Abschicken“ im LAAuswerter beendet und an die Datenbank gesendet werden.

3.2.11 Untersuchung der LV-Funktion mittels Strain-Analyse

Analog zur Untersuchung der LA-Funktion erfolgte anhand der gewonnen Bilddaten aus der transthorakalen Echokardiographie während der Eingangsuntersuchung auch eine Strain-Analyse des linken Ventrikels. Bedeutsam für diese Arbeit war die daraus gewonnene linksventrikuläre globale longitudinale Strain (LV-GLS). Durchgeführt wurde die LV-Strain-Analyse mithilfe des Programms QLab (Version 9) der Firma Philipps, das auf einem Windows-PC vorinstalliert war. Darüber hinaus benötigte man

die Software Xcelera (Firma Philipps) zum Aufruf der echokardiographischen Bilddaten, sowie einen Zugang zum echokardiographischen Datenarchiv.

Die LV-GLS wurde softwareunterstützt aus den im apikalen Zwei-, Drei- und Vierkammerblick gewonnenen Strain-Daten errechnet. Die Bildqualität in den jeweiligen Bildebenen wurde zuvor mittels Schulnoten bewertet. Lag in einer Bildebene keine suffiziente Bildqualität vor (Schulnote 6), wurde auf eine LV-Strain-Analyse verzichtet und dies so dokumentiert. Bei Vorliegen von Vorhofflimmern erfolgte keine Strain-Analyse. Die mittels QLab in den jeweiligen Bildebenen erzeugten *Export-Files* (exportierte Datenmengen) wurden separat unter Verwendung von eCRFs in eine zentrale Datenbank zur späteren statistischen Auswertung überführt.

3.3 Datenmanagement

3.3.1 Definition der Herzinsuffizienz im Studienkollektiv

Voraussetzung für die folgende statistische Analyse war es, Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, welche an einer Herzinsuffizienz litten, von gesunden Probandinnen und Probanden zu unterscheiden. Gemäß der universellen Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz von Bozkurt et al. aus dem Jahr 2021 war eine Herzinsuffizienz als klinisches Syndrom definiert worden, welches sich durch Symptome und/oder klinische Zeichen manifestierte, die durch eine strukturelle oder funktionelle Herzerkrankung verursacht wurden (9). Als herzinsuffizienztypische Symptome galten Dyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Knöchel- und Beinödeme, Nykturie, eine reduzierte körperliche Belastbarkeit, Fatigue und Palpitationen (9, 21). Klinische Zeichen einer HI konnten eine jugularvenöse oder pulmonalvenöse Stauung, Pleuraergüsse, Tachypnoe, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, ein dritter- und vierter Herzton, eine Kardiomegalie, Hepatomegalie und Aszites sein (9, 21). Essenziell für die Diagnose einer Herzinsuffizienz war jedoch die Detektion einer zugrundeliegenden strukturellen und/oder funktionellen Herzerkrankungen, da sich eine HI auch asymptomatisch manifestieren konnte. Die universelle Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz nach Bozkurt et al., welche in dieser Studie angewendet wurde, definierte hierzu folgende Determinanten (9, 39):

- LVEF < 50 %
- abnorme Vergrößerung der Herzhöhlen
- E/e'-Verhältnis von > 15
- ventrikuläre Hypertrophie (definiert durch einen LVMI von >95 g/m² bei weiblichen und >115 g/m² bei männlichen Studienteilnehmern)
- moderate oder schwere Herzklappenstenose oder -insuffizienz

Darüber hinaus war zur Diagnosestellung einer HI der Nachweis erhöhter natriuretischer Peptide und/oder der Nachweis einer systemischen oder pulmonalvenösen Einflusstauung notwendig (siehe Kapitel 2.1 und Abb. 1) (9).

3.3.2 Stratifikation des Studienkollektivs

Das Studienkollektiv wurde gemäß der universellen Definition und Klassifikation der HI nach Bozkurt et al. in die Herzinsuffizienzstadien A bis D eingeteilt (9). Gesunde Probandinnen und Probanden teilte man dem Stadium 0 zu.

HI-Stadium	Angewandte Definition im Studienkollektiv
0	Gesunde Probandinnen und Probanden
A	Probandinnen und Probanden mit hohem Risiko für eine HI. Keine strukturelle oder funktionelle Herzerkrankung und keine Symptome oder Zeichen einer HI vorhanden.
B	Strukturelle oder funktionelle Herzerkrankung, jedoch ohne Symptome oder klinische Zeichen einer HI. Bisher keine Hospitalisation aufgrund einer HI in der Vorgeschichte.
C	Strukturelle oder funktionelle Herzerkrankung, begleitet von vorangegangenen oder aktuellen HI-typischen Symptomen
D	Therapierefraktäre HI mit Notwendigkeit spezieller Interventionen

Tabelle 12: Definition der Herzinsuffizienzstadien im Studienkollektiv. Einteilung gemäß „Universeller Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz“ nach Bozkurt et al. (9).

Neben der Stratifikation des Studienkollektiv nach vorliegendem HI-Stadium erfolgte auch eine Phänotypisierung der Probandinnen und Probanden nach vorliegender LVEF. Folgende Definitionen wurden hierfür angewendet:

HI-Phänotyp	LVEF
HFrEF	≤ 40 %
HFmrEF, bzw. HFpEF borderline	41-49 %
HFpEF	≥ 50 %

Tabelle 13: Definition der HI-Phänotypen im Studienkollektiv. Einteilung nach LVEF gemäß „Universeller Definition und Klassifikation der Herzinsuffizienz“ nach Bozkurt et al. (9).

3.3.3 Definitionen kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten

In dieser Arbeit wurden für kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) allgemein anerkannte Definitionen herangezogen. Als „arterielle Hypertonie“ galt ein systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg, ein diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg oder eine entsprechende ärztliche Vordiagnose. „Diabetes mellitus“ war definiert durch einen HbA1c $\geq 6,5$ %, die Einnahme von oralen Antidiabetika (ATC-Code A10B), die Applikation von Insulinpräparaten (ATC-Code A10A) oder durch eine ärztliche gestellte Vordiagnose. „Adipositas“ lag bei einem BMI von ≥ 30 kg/m² vor. Unter „Rauchen“ wurde sowohl ein regelmäßiger (> 1 Zigarette pro Tag) als auch ein unregelmäßiger (< 1 Zigarette pro Tag, mindestens 1 Zigarette in den letzten 6 Monaten) Nikotinkonsum verstanden. Ehemaliges Rauchen wurde als Nichtrauchen gewertet. Eine Dyslipidämie war gekennzeichnet durch ein LDL/HDL-Verhältnis $> 3,5$, eine Triglyceridkonzentration > 150 mg/dl im nüchternen Zustand, die Einnahme einer lipidmodifizierenden Medikation (ATC-Code C10) oder durch eine ärztlich gestellte Vordiagnose. Darüber hinaus wurde der Risikomarker „positive Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Stroke“ definiert. Dieser bezeichnete einen stattgehabten Myokardinfarkt oder Apoplex bei weiblichen Verwandten 1. Grades ≤ 65 Jahren oder bei männlichen Verwandten 1. Grades ≤ 60 Jahren.

Darüber hinaus wurde das Studienkollektiv in der folgenden statistischen Analyse auf das Vorliegen weiterer Komorbiditäten mit Bezug auf das kardiovaskuläre und kardiopulmonale System untersucht. Folgende Vorerkrankungen wurden hierbei erhoben:

- Myokardinfarkt
- Apoplex
- Koronare Herzerkrankung (KHK)
- Vorhofflimmern
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Venöse Thromboembolie (VTE)
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Chronische Nierenerkrankung (CKD)

Die Erhebung dieser Komorbiditäten erfolgte in erster Linie durch Selbstangaben der Studienteilnehmer während des CAPI. Bei fehlenden oder unzureichenden Angaben der Studienteilnehmer fand eine ausführliche Arztbriefrecherche statt. Darüber hinaus wurden für einige Komorbiditäten separate Definitionen festgelegt, die zur Vervollständigung fehlender Daten herangezogen wurden. „Vorhofflimmern“ lag nicht vor, wenn im Ruhe-EKG und in der Echokardiographie ein Sinusrhythmus vorlag und keine Antikoagulantien oder Antiarrhythmika (ATC-Codes C01BC, B01AA, B01AB, B01AE, B01AF) eingenommen wurden. Eine „pAVK“ war definiert durch einen ABI \leq 0,9. Eine „COPD“ lag bei einem FEV1/FVC-Verhältnis $<$ 0,7 unter Ausschluss eines Asthma bronchiale und nach Überprüfung der Medikation vor. Eine „chronische Nierenerkrankung“ war durch eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $<$ 60 ml/min definiert. Zur Berechnung der GFR wurde die Formel der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI, Kollaboration zur Erforschung der Epidemiologie der chronischen Nierenerkrankung) herangezogen (177).

3.3.4 Definitionen der linksventrikulären echokardiographischen Parameter

Zahlreiche strukturelle und funktionelle linksventrikuläre Parameter, welche Eingang in diese Studie fanden, wurden mithilfe der zweidimensionalen transthorakalen Echokardiographie im Rahmen der Eingangsuntersuchung erhoben. Die Bestimmung dieser Parameter erfolgte unter Berücksichtigung der gemeinsamen Leitlinie der *American Society of Echocardiography* (ASE) und der *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) zur Quantifikation der kardialen Geometrie und Funktion mittels Echokardiographie bei Erwachsenen (39).

Die LVEF-Bestimmung fand monoplan im apikalen Vierkammerblick statt und errechnete sich aus dem EDV und ESV mithilfe folgender Formel:

$$LVEF [\%] = \frac{EDV[ml] - ESV[ml]}{EDV[ml]}$$

Die Berechnung der LVEF erfolgte softwaregestützt mit dem Programm Xcelera der Firma Philips. Die zugrundeliegenden Parameter EDV und ESV wurden auf Basis der Scheibchensummationsmethode nach Simpson berechnet. Hierzu war eine manuelle Umfahrung des Kammerendokards des LV zum Zeitpunkt der Enddiastole bzw. der Endsystole notwendig.

Als weiterer Parameter für die systolische LV-Funktion wurde die LV-GLS herangezogen. Die Berechnung dieser erfolgte, genau wie die Berechnung der LA-GLS, unter Zuhilfenahme des Programms „QLab“ (Philips Medical Systems, Niederlande) und basierte auf folgender Formel:

$$GLS(LV)[\%] = \frac{(L(syst.) - L(diast.))}{L(diast.)}$$

Der Parameter L(syst.) beschreibt die myokardiale Länge zum Zeitpunkt der Endsystole, L(diast.) die Myokardlänge zum Zeitpunkt der Enddiastole. Die LV-GLS wird in Prozenteinheit angegeben und ist mit negativem Vorzeichen versehen (39).

Das E/e'-Verhältnis als Surrogatparameter für die diastolische LV-Funktion berechnete sich wie folgt:

$$\frac{E}{e'} [dimensionslos] = \frac{Vmax(E) [\frac{cm}{s}]}{Vmax(E') [\frac{cm}{s}]}$$

Es handelt sich hierbei um eine dimensionslose Größe. Zur Berechnung dieser war zum einen die Bestimmung der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe zum Zeitpunkt der frühdiastolischen Ventrikelfüllung (E) notwendig. Diese fand unter Zuhilfenahme des PW-Dopplers statt. Zum anderen war die Berechnung der Myokardrelaxationsgeschwindigkeit des LV zum Zeitpunkt der E-Welle (e') erforderlich, welche mithilfe des Gewebedopplers über dem lateralen Mitralklappenannulus bestimmt wurde. Neben dem E/e'-Verhältnis erfolgte auch eine

separate Erhebung des Parameters e' , welcher für sich allein genommen ebenfalls eine Aussage über die diastolische LV-Funktion ermöglicht.

Parameter der LV-Geometrie, welche in diese Arbeit Eingang fanden, waren die LVM (*left ventricular mass*, linksventrikuläre Masse) sowie die RWT (*relative wall thickness*, relative Wanddicke). Beide Parameter wurden in der parasternal kurzen Achse unter Zuhilfenahme des M-Modes softwaregestützt bestimmt. Die Berechnung der LVM basierte auf folgender Formel (39):

$$LVM[g] = 0,8 \times 1,04 \times [(IVSd + LVIDd + PWTd)^3 - LVID^3] + 0,6g$$

Die Parameter IVSd (*interventricular septum*, interventrikuläre Septumdicke), LVIDd (*left ventricular inner diameter*, linksventrikulärer interner Diameter) und PWTd (*posterior wall thickness*, Dicke der posterioren Wand) wurden manuell zum Zeitpunkt der Enddiastole gemessen. Um eine Vergleichbarkeit der LVM zwischen Individuen unterschiedlicher Körpergröße zu ermöglichen, wurde im Anschluss der linksventrikuläre Massenindex (LVMI) gebildet. Dieser errechnete sich wie folgt:

$$LVMI \left[\frac{g}{m^{2,7}} \right] = \frac{LVM}{Körpergröße^{2,7}}$$

Der Exponent 2,7 drückt die allometrische Beziehung zwischen LVM und Körpergröße aus (178). Die RWT berechnete sich aus der folgenden Formel:

$$RWT = \frac{2 \times PWT}{LVIDd}$$

Bei einer Erhöhung der LVM, bzw. des LVMI im Sinne einer linksventrikulären Hypertrophie ermöglicht die RWT eine Aussage darüber, ob es sich um eine exzentrische oder konzentrische Hypertrophie handelt.

3.3.5 Definitionen der linksatrialen Funktionsparameter

Die LA-Strain-Parameter (LA-Reservoir-, LA-Conduit- und LA-Contraction-GLS) berechneten sich in dieser Arbeit aus dem arithmetischen Mittel der jeweiligen LA-Strain im apikalen Zwei- und Vierkammerblick.

$$LA-GLS_{Reservoir/Conduit/Contraction} = \frac{LA-GLS(A4KS) + LA-GLS(A2K)}{2}$$

Im apikalen Vierkammerblick wurden die Messdaten unter Einbezug des interatrialen Septum (A4KS) verwendet. Als zeitlicher Referenzpunkt für die Berechnung der LA-Deformation diente der Beginn der LV-Systole, welcher durch die Spitze der R-Zacke im EKG markiert wurde. Dies hatte zur Folge, dass alle LA-Strain-Parameter mit positivem Vorzeichen versehen waren.

3.3.6 Definitionen der Studienendpunkte

Der primäre Studienendpunkt bei Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit asymptomatischer oder symptomatischer HI war die Verschlechterung der Herzinsuffizienz (*Worsening of Heart Failure, WoHF*). Dieser Studienendpunkt wurde für die HI-Subgruppen separat definiert. Bei Probanden mit asymptomatischer HI (HI-Stadium B) bedeutete eine Verschlechterung der HI entweder das Eintreten eines kardialen Todes oder der Übergang in eine symptomatische HI. Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Probanden mit symptomatischer HI (HI-Stadien C und D) war definiert durch das Eintreten eines kardialen Todes oder durch eine Hospitalisation aufgrund einer dekompensierten HI (179).

In der Kontrollgruppe (HI-Stadien 0 und A) war der primäre Studienendpunkt das Neuauftreten einer HI. Dieser Endpunkt bezeichnete das Eintreten eines kardialen Todes oder den Übergang in eine asymptomatische oder symptomatische Form der HI (179).

Die Definitionen der sekundären Studienendpunkte unterschieden sich nicht zwischen den Subgruppen. Hierbei handelte es sich um folgende Ereignisse:

Sekundäre Studienendpunkte in der MyoVasc-Studie

- Tod
- Hospitalisation
- Myokardinfarkt
- Apoplex oder transitorische ischämische Attacke (TIA)
- Kardiale Arrhythmie
- Vorhofflimmern
- Angina pectoris
- Tiefe Venenthrombose
- Lungenarterienembolie
- Arterielle Hypertonie
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Verschlechterung der Belastungstoleranz
- Objektivierbare Verschlechterung der Herzfunktion
- Interventionelle oder kardiochirurgische Revaskularisation

Tabelle 14: Sekundäre Studienendpunkte der MyoVasc-Studie (179)

Für alle Studienendpunkte wurden die entsprechenden Datenquellen (medizinische Berichte, Totenscheine, etc.) eingeholt, auf ihre Plausibilität hin überprüft und anschließend validiert.

3.3.7 Datenerhebung, Datensicherung und Qualitätskontrolle

Grundvoraussetzung für die Datenerhebung und -speicherung war die vorab eingeholte schriftlich Einwilligungserklärung eines jeden Teilnehmers (siehe Kapitel 3.1.3). Die erhobenen Daten wurden mithilfe standardisierter Datenmasken (eCRFs) digital erfasst. Für die Erhebung einiger spezieller Daten wurden gesonderte Softwareprogramme benötigt, beispielsweise wurde für die Erfassung der Medikationspläne die IDOM-Software und die Erhebung der echokardiographischen Bilddateien das Programm Xcelera (Firma Philips, Niederlande) verwendet. Die

DAIMON-Software diente zur standardisierten Erfassung der Daten aus dem CAPI. Für die Erhebung der linksatrialen Funktionsparameter (LA-Strain-Daten) wurde eigens das Auswertungsprogramm „LAAuswerter“ entwickelt.

Alle Daten wurden bereits bei Eingabe in das jeweilige Datenerfassungsprogramm durch vorab definierte Algorithmen auf ihre Plausibilität und Vollständigkeit hin überprüft. Echokardiographische Bilddaten und Messungen wurden von einem unabhängigen erfahrenen Studienarzt supervidiert und qualitätskontrolliert. Bei der Erhebung der LA-Strain-Parametern, welche zwei geschulte Mitarbeiter des Centrums für Thrombose und Hämostase (CTH) der Universitätsmedizin Mainz durchführten, wurde im Vorfeld der Datenerhebung auf eine ausreichende Inter- und Intra-Observer-Reliabilität geachtet.

Alle erhobenen Daten wurden im Anschluss an jede Untersuchung verschlüsselt, in pseudonymisierter Form auf zentralen Servern gespeichert und von Mitarbeitern des Datenmanagements verwaltet. Eine Änderung der Daten war daraufhin nur noch unter Angabe von Gründen möglich. Die Mitarbeiter des zentralen Datenmanagements führten nach Abschluss der Datenerhebung eine umfassende Plausibilitäts- und Vollständigkeitsprüfung durch. Bei unvollständigen oder fehlerhaften Daten wurden die jeweiligen Untersucher kontaktiert und auf mögliche Fehlerquellen hingewiesen. Falls notwendig fanden Kontrolluntersuchungen, bzw. Kontrollmessungen statt.

3.4 Statistische Analyse

Im Rahmen der statistischen Auswertung kam es in einem ersten Schritt zu einer rein deskriptiven Untersuchung der Studienpopulation. Hierzu wurde die Gesamtpopulation, als auch die Subgruppe der Probanden im HI-Stadium B sowie die Subgruppe der Probanden im Stadium C/D separat betrachtet und deren klinisches Profil dargestellt. Im nächsten Schritt fand eine Untersuchung der Assoziation zwischen LA-Strain-Parametern (LA-Reservoir-, LA-Conduit- und LA-Contraction-GLS) und echokardiographischen Struktur- und Funktionsparametern mittels multivariater linearer Regressionsmodelle statt. Die LA-Reservoir-, LA-Conduit- und LA-Contraction-GLS dienten hierbei als abhängige Variablen. Um die Unterschiede vergleichbar zu machen, wurden die β -Schätzer für die LA-Strain-Parameter pro

Standardabweichung der jeweiligen unabhängigen Variablen ermittelt. In einem ersten Modell wurde neben echokardiographischen Parametern für Alter und Geschlecht adjustiert. In zwei weiteren Modellen fand zusätzlich eine Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und darüber hinaus für kardiale Komorbiditäten statt.

Die prognostische Bedeutung der LA-Strain-Parameter wurde zunächst mittels Inzidenzkurven dargestellt. Mithilfe dieser konnte die Inzidenz des primären Endpunkts „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ (WoHF) nach Quartilen der jeweiligen LA-Strain-Marker analysiert und beschrieben werden. Diese Analyse wurde sowohl für die gesamte Stichprobe als auch für Probanden mit HI Stadium B und Probanden mit HI Stadium C/D separat durchgeführt.

Um die prognostische Bedeutung weiter zu charakterisieren, wurden multivariable Cox-Regressionsmodelle mit „Verschlechterung der HI“ (WoHF) als abhängige Variable für die LA-Reservoir-, LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain berechnet. In einem mehrstufigen Prozess wurde zunächst für Alter und Geschlecht (1) und dann jeweils zusätzlich für CVRF (2), Komorbiditäten (3) und für LVEF, E/E', LVM und LV-GLS (4) adjustiert. Separat wurden noch Modelle mit Adjustierungen für Alter, Geschlecht sowie LVEF, E/E', LVM und LV-GLS (5) berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung des Studienkollektivs

Von 3.289 Probanden, die die Eingangsuntersuchung der MyoVasc-Studie absolvierten, wurden 1.891 in die Studienstichprobe aufgenommen. Kriterien, die einen Einschluss in die Stichprobe verhinderten, waren:

- HI-Stadium 0 und A
- LA-GLS nicht bestimmbar (bspw. aufgrund von AF, zu schlechter Bildqualität oder Problemen in der EKG-Ableitung)

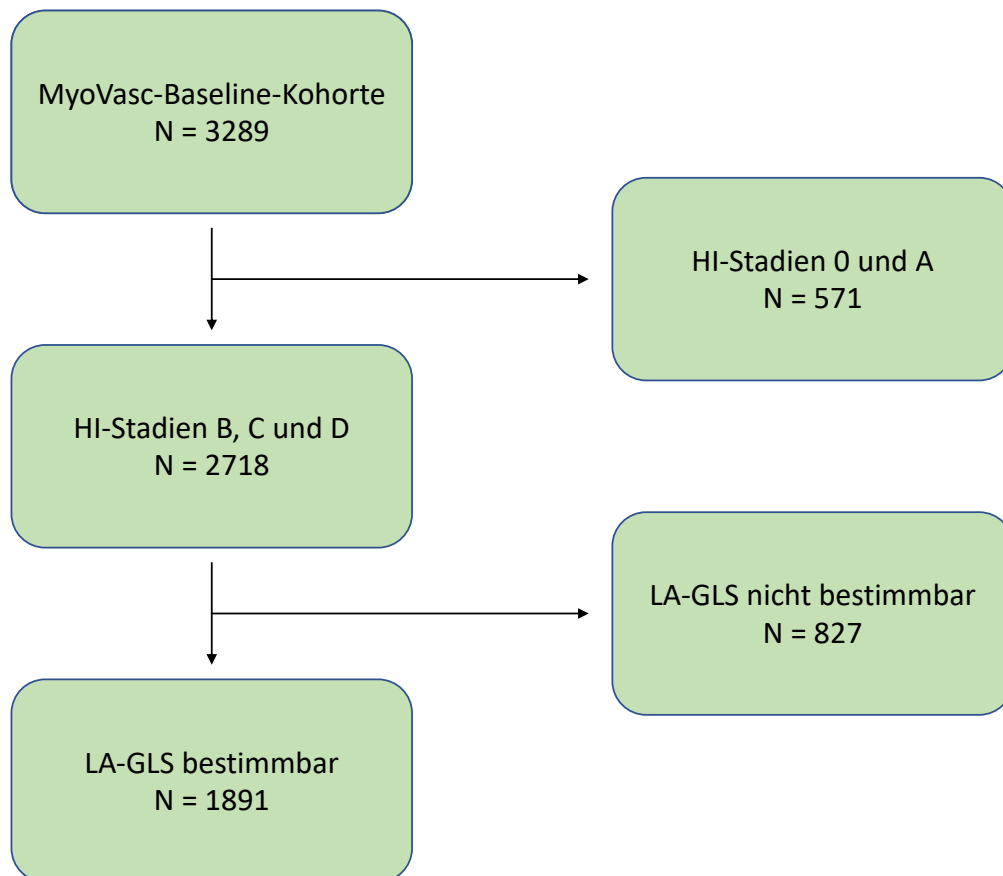


Abbildung 14: Flow-Chart zur Zusammensetzung der Stichprobe. HI: Herzinsuffizienz, LA-GLS: linksatriale globale longitudinale Strain

4.2 Klinische Charakteristika des Studienkollektivs

Für die vorliegende Analyse waren Daten von 1.891 Probanden verfügbar. Das mittlere Alter lag bei 65,8 Jahren. 36,3 % der Probanden waren weiblich. Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils dominierten die arterielle Hypertonie (76,8 %) sowie die Dyslipidämie (72,4 %). Zudem waren 24,3 % der Teilnehmer von einem Diabetes mellitus betroffen, 31,9 % der Probanden litten an einer Adipositas. 14,2 % der Probanden waren Raucher.

Der Großteil der Probanden befand sich im HI Stadium C oder D (59,4 %), während lediglich 767 Probanden (40,6 %) asymptomatisch waren. Erwartungsgemäß war das kardiovaskuläre Risikoprofil der symptomatischen Probanden (HI-Stadium C/D) ausgeprägter als das von Probanden mit asymptomatischer HI (HI-Stadium B). Probanden im HI-Stadium C/D waren häufiger von einer arteriellen Hypertonie (82,4 % vs. 68,7 %), Dyslipidämie (79,9 % vs. 61,4 %) und von Diabetes mellitus (27,8 % vs. 19,3 %) betroffen. Analog hierzu wiesen sie häufiger einen Myokardinfarkt (37,0 % vs. 15,9 %), eine KHK (52,7 % vs. 26,3 %) oder auch eine chronische Nierenkrankheit in ihrer Vorgeschichte auf (21,4 % vs. 12,4 %). Insgesamt lagen die Prävalenzen aller untersuchten CVRF und Komorbiditäten in der Subgruppe der Probanden mit symptomatischer HI höher als die in der Subgruppe der Probanden mit asymptomatischer HI. So waren Probanden im HI-Stadium C/D ebenfalls häufiger von Vorhofflimmern (23,0 % vs. 12,6 %), einer pAVK (10,9 % vs. 4,2 %), einer venösen Thromboembolie (10,6 % vs. 7,7 %), einer COPD (15,7 % vs. 10,3 %) oder einem Apoplex (10,6 % vs. 5,6 %) betroffen. Darüber hinaus war der Anteil an Rauchern in der Subgruppe „HI-Stadium C/D“ höher als in der Subgruppe „HI-Stadium B“ (14,9 % vs. 13,2 %). Ebenso lag der Anteil an Probanden mit positiver Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex höher (26,4 % vs. 21 %).

Variable	Gesamt (1891)	Herzinsuffizienzstadium	
		B (767)	C/D (1124)
Frauen, % (n)	36,3 (687)	37,5 (288)	35,5 (399)
Alter, Jahre	65,8 ± 10,3	64,1 ± 10,6	67,0 ± 10,0
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF)			
Arterielle Hypertonie, % (n)	76,8 (1453)	68,7 (527)	82,4 (926)
Diabetes mellitus, % (n)	24,3 (460)	19,3 (148)	27,8 (312)
Rauchen, % (n)	14,2 (268)	13,2 (101)	14,9 (167)
Adipositas, % (n)	31,9 (604)	24,3 (186)	37,2 (418)
Dyslipidämie, % (n)	72,4 (1369)	61,4 (471)	79,9 (898)
Familienanamnese für MI oder Apoplex, % (n)	24,2 (458)	21,0 (161)	26,4 (297)
Ausgewählte Komorbiditäten			
Myokardinfarkt, % (n)	28,5 (538)	15,9 (122)	37,0 (416)
Apoplex, % (n)	8,6 (162)	5,6 (43)	10,6 (199)
KHK, % (n)	42,0 (794)	26,3 (202)	52,7 (592)
Vorhofflimmern, % (n)	18,8 (356)	12,6 (97)	23,0 (259)
pAVK, % (n)	8,2 (155)	4,2 (32)	10,9 (123)
Venöse Thromboembolie, % (n)	9,4 (178)	7,7 (59)	10,6 (119)
COPD, % (n)	13,5 (256)	10,3 (79)	15,7 (177)
Chronische Nierenkrankheit, % (n)	17,7 (335)	12,4 (95)	21,4 (240)

Tabelle 15: Klinische Charakteristika des Studienkollektivs. N ist die absolute Zahl an Probanden, normalverteilte Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt, Stratifikation der Stichprobe nach HI-Stadium B und C/D. Z.n.: Zustand nach, KHK: koronare Herzerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

4.3 Verteilung echokardiographischer Parameter im Studienkollektiv

Das klinische Profil des Studienkollektivs wurde um die Verteilung echokardiographischer Struktur- und Funktionsparameter ergänzt. Parameter, welche die systolische LV-Funktion charakterisierten, waren die LVEF, die LV-GLS und das ESV. Die LVEF lag im Gesamtkollektiv durchschnittlich bei 54,3 %, die LV-GLS bei -16,8 % und das ESV bei 40,3 %. Probanden in einem symptomatischen Herzinsuffizienzstadium präsentierten durchschnittlich eine niedrigere LVEF (51,2 % vs. 58,8 %) sowie eine höhere LV-GLS (-15,71 % vs. -18,27 %) und ein höheres ESV (49,7 % vs. 36,0 %) im Vergleich zu Probanden in einem asymptomatischen Herzinsuffizienzstadium.

Die diastolische LV-Funktion wurde durch das E/e'-Verhältnis, e' und das EDV charakterisiert. Das E/e'-Verhältnis lag im Studienkollektiv bei durchschnittlich 8,66, e' bei 8,12 cm/s und das EDV bei 100 ml. Erwartungsgemäß wiesen Probanden im HI-Stadium C oder D ein höheres E/e'-Ratio auf als Probanden im HI-Stadium B (9,5 vs. 7,74). Ebenso verhielt es sich beim EDV (107,7 ml vs. 89 ml). E' war bei Probanden in symptomatischen HI-Stadien durchschnittlich geringer ausgeprägt (7,63 cm/s vs. 8,83 cm/s) als bei Probanden in einem asymptomatischen HI-Stadium.

Auch die Verteilung struktureller LV-Parameter wies signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen auf. Während der LVMI im Gesamtkollektiv bei durchschnittlich 46,4 g/m^{2,7} lag, wiesen Probanden in den HI-Stadium C und D eine signifikant höhere LV-Masse auf als Probanden im HI-Stadium B (50,2 g/m^{2,7} vs. 41,7 g/m^{2,7}). Im Gegensatz dazu präsentierten sie eine signifikant niedrigere RWT im Vergleich zu asymptomatischen Probanden (0,40 vs. 0,44).

Ein besonderes Augenmerk der deskriptiven Analyse lag auf der Verteilung der linksatrialen Funktionsparameter im Studienkollektiv. Die LA-Reservoir-GLS lag durchschnittlich bei 40,36 %, die LA-Conduit-GLS bei 19,02 % und die LA-Contraction-GLS bei 15,20 %. Verglichen mit anderen echokardiographischen Struktur- und Funktionsparametern waren hier besonders deutliche Unterschiede in der Ausprägung der Parameter zwischen den HI-Subgruppen zu erkennen. Die LA-Reservoir-GLS lag bei Probanden in symptomatischen HI-Stadium um durchschnittlich mehr als zehn Prozentpunkte unter der der Probanden im asymptomatischen HI-Stadium (36,25 %

vs. 46,38 %). Ebenso verhielt es sich mit der LA-Conduit-GLS. Diese lag in der Subgruppe C/D knapp sechs Prozentpunkte unter der der Subgruppe B (16,98 % vs. 22,96 %). Auch die LA-Contraction-GLS war bei Probanden in symptomatischen HI-Stadien deutlich geringer ausgeprägt als bei asymptomatischen Probanden (13,67 % vs. 17,43 %).

Variable	Herzinsuffizienzstadium			P-Wert
	Gesamt (1891)	B (767)	C/D (1124)	
Systolische LV-Funktion				
LVEF, %	54,3 ± 10,7	58,8 ± 7,4	51,2 ± 11,4	<0,0001
LV-GLS, %	-16,80 ± 4,30	-18,27 ± 3,40	-15,71 ± 4,56	<0,0001
ESV, ml	43,0 (31,0/62,2)	36,0 (27,0/48,1)	49,7 (34,9/73,0)	<0,0001
Diastolische LV-Funktion				
E/E'	8,66 (6,61/11,58)	7,74 (6,02/10,05)	9,50 (7,12/12,77)	<0,0001
E', cm/s	8,12 ± 2,63	8,83 ± 2,59	7,63 ± 2,55	<0,0001
EDV, ml	100,0 (78,0/128,7)	89,0 (72,1/112,4)	107,7 (84,0/140,0)	<0,0001
Strukturelle LV-Parameter				
LVMi, g/m ^{2,7}	46,4 (37,9/56,3)	41,7 (34,7/49,7)	50,2 (41,2/61,5)	<0,0001
RWT, mm	0,42 ± 0,12	0,44 ± 0,12	0,40 ± 0,12	<0,0001
Funktionelle LA-Parameter				
LA-GLS (Reservoir), %	40,36 ± 16,84	46,38 ± 15,87	36,25 ± 16,24	<0,0001
LA-GLS (Conduit), %	19,02 (13,09/26,88)	22,96 (15,94/31,41)	16,98 (11,77/23,26)	<0,0001
LA-GLS (Contraction), %	15,20 ± 9,74	17,43 ± 9,88	13,67 ± 9,35	<0,0001

Tabelle 16: Verteilung echokardiographischer Struktur- und Funktionsparameter im Studienkollektiv. Normalverteilte Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt, schief verteilte Daten werden als Median und (Q₂₅/Q₇₅) dargestellt, Stratifikation der Stichprobe nach HI-Stadium B und C/D, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LV-GLS: linksventrikuläre globale longitudinale Strain, ESV: endsystolisches Volumen, E: Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe in der frühen ventrikulären Füllungsphase, E': Geschwindigkeit über dem lateralen Mitralklappenannulus, EDV: enddiastolisches Volumen, LVMi: linksventrikulärer Massenindex, RWT: relative Wanddicke, LA-GLS: linksatriale globale longitudinale Strain.

4.4 Assoziation der LA-Strain mit linksventrikulären echokardiographischen Parametern

In mehreren separaten multivariablen Regressionsmodellen wurden Zusammenhänge zwischen linksventrikulären echokardiographischen Parametern und den LA-Strain-Parametern untersucht. Adjustiert wurde nach Alter, Geschlecht, kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten.

Im ersten Schritt wurden die Modelle für Alter und Geschlecht adjustiert. Während die LVEF als Parameter der systolischen LV-Funktion stärker mit der Reservoir-Strain und der Conduit-Strain assoziiert war, war das E/e'-Verhältnis stärker mit der Contraction-Strain assoziiert. Von den geometrischen Markern waren insbesondere EDV und ESV stark mit den LA-Strain-Parametern assoziiert. Die stärkste Assoziation mit allen LA-Strain-Parametern fand sich für die LV-GLS: Sie war sowohl mit der LA-Reservoir-GLS ($\beta = -0,419$) als auch mit der LA-Conduit- ($\beta = -0,321$) und der LA-Contraction-GLS assoziiert ($\beta = -0,318$). E' als einzelner Parameter, unabhängig von E/E', war dagegen nicht mit der LA-Contraction-GLS assoziiert, wies jedoch eine signifikante, wenn auch schwache Assoziation mit der LA-Reservoir- und LA-Conduit-Strain auf.

Eine weitere Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie für Komorbiditäten hatte nur geringen Einfluss auf die beschriebenen Assoziationen. Die Ausprägungen der Zusammenhänge zwischen den linksventrikulären echokardiographischen Parametern und den LA-Strain-Parametern nahmen mit zunehmender Adjustierung nur geringfügig ab und blieben auch nach vollständiger Adjustierung weitestgehend signifikant. Auch im volladjustierten Modell wies die LV-GLS die stärkste Assoziation mit den LA-Strain-Parametern auf.

	LA-GLS (Reservoir)		LA-GLS (Conduit)		LA-GLS (Contraction)	
	β	P-Wert	β	P-Wert	β	P-Wert
Adjustierung nach Alter und Geschlecht						
LVEF	0,377	<0,001	0,308	<0,001	0,266	<0,001
E/E'	-0,307	<0,001	-0,197	<0,001	-0,292	<0,001
E'	0,185	<0,001	0,247	<0,001	0,00177	0,94
LVMi	-0,292	<0,001	-0,198	<0,001	-0,210	<0,001
RWT	0,115	<0,001	0,0547	0,012	0,130	<0,001
EDV	-0,356	<0,001	-0,239	<0,001	-0,292	<0,001
ESV	-0,397	<0,001	-0,295	<0,001	-0,300	<0,001
LV-GLS	-0,419	<0,001	-0,321	<0,001	-0,318	<0,001
Adjustierung nach Alter, Geschlecht und CVRF*						
LVEF	0,369	<0,001	0,304	<0,001	0,260	<0,001
E/E'	-0,292	<0,001	-0,182	<0,001	-0,240	<0,001
E'	0,173	<0,001	0,237	<0,001	-0,00641	0,79
LVMi	-0,274	<0,001	-0,184	<0,001	-0,192	<0,001
RWT	0,112	<0,001	0,0527	0,015	0,128	<0,001
EDV	-0,333	<0,001	-0,224	<0,001	-0,272	<0,001
ESV	-0,379	<0,001	-0,283	<0,001	-0,283	<0,001
LV-GLS	-0,402	<0,001	-0,309	<0,001	-0,305	<0,001
Adjustierung nach Alter, Geschlecht, CVRF* und Komorbiditäten**						
LVEF	0,342	<0,001	0,290	<0,001	0,229	<0,001
E/E'	-0,270	<0,001	-0,169	<0,001	-0,215	<0,001
E'	0,180	<0,001	0,242	<0,001	-0,00022	0,99
LVMi	-0,260	<0,001	-0,174	<0,001	-0,177	<0,001

	LA-GLS (Reservoir)		LA-GLS (Conduit)		LA-GLS (Contraction)	
	β	P-Wert	β	P-Wert	β	P-Wert
RWT	0,0915	<0,001	0,0393	0,071	0,110	<0,001
EDV	-0,306	<0,001	-0,206	<0,001	-0,247	<0,001
ESV	-0,353	<0,001	-0,269	<0,001	-0,257	<0,001
LV-GLS	-0,386	<0,001	-0,302	<0,001	-0,286	<0,001

Tabelle 17: Separate multivariable lineare Regressionsmodelle für die Assoziation von linksventrikulären echokardiographischen Parametern (unabhängige Variablen) mit den LA-Strain-Parametern (abhängige Variablen). Darstellung der β -Schätzer pro Standardabweichung (SD) der echokardiographischen Parameter sowie deren P-Wert, signifikante Parameter sind fett gedruckt, *: kardiovaskuläre Risikofaktoren (=arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Adipositas, Dyslipidämie und Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex), **: ausgewählte Komorbiditäten (=Myokardinfarkt, Apoplex, koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, venöse Thromboembolie und chronische Nierenerkrankung), LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, E: Flussgeschwindigkeit über den Mitralklappensegeln in der frühen ventrikulären Füllungsphase, E': Geschwindigkeit über dem lateralen Mitralklappenannulus, LVMi: linksventrikulärer Massenindex, RWT: relative Wanddicke, EDV: enddiastolisches Volumen, ESV: endsystolisches Volumen, LV-GLS: linksventrikuläre globale longitudinale Strain.

4.5 Zusammenhang zwischen LA-Strain und Verschlechterung der Herzinsuffizienz

Von 1891 eingeschlossenen Probanden mit asymptomatischer und symptomatischer HI erreichten 336 den Endpunkt „Verschlechterung der HI“. Dies entsprach einem Anteil von 17,8% an der gesamten Stichprobe. Bei Betrachtung der Subgruppen erreichten von 767 Probanden mit asymptomatischer HI (HI-Stadium B) 48 diesen Endpunkt, was einem Anteil von 6,3% entsprach. Dem gegenüber standen 288 Ereignisse bei den 1124 Probanden mit symptomatischer HI (HI-Stadien C und D), entsprechend einem Anteil von 25,6%.

Im ersten Schritt wurde die Verteilung der Ereignisse anhand von kumulativen Inzidenzkurven jeweils nach Quartilen der LA-Reservoir-, LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain visualisiert (Abb. 15-17). Zuerst erfolgte eine Betrachtung der gesamten Studienstichprobe. Anhand dieser Inzidenzkurven zeigte sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen erniedrigten LA-Strain-Parametern zu Studienbeginn und dem Eintreten des Endpunktes „Verschlechterung der HI“ (Abb. 15). Insgesamt sieht man, dass bei allen LA-Strain-Parametern in der vierten Quartile (Q4), d.h. unter den Probanden mit den niedrigsten LA-Strain-Werten, am meisten Ereignisse zu finden sind. Darüber hinaus scheint die LA-Conduit-Strain in den Quartilen Q1 bis Q3 besser zu differenzieren als die anderen LA-Strain-Parameter.

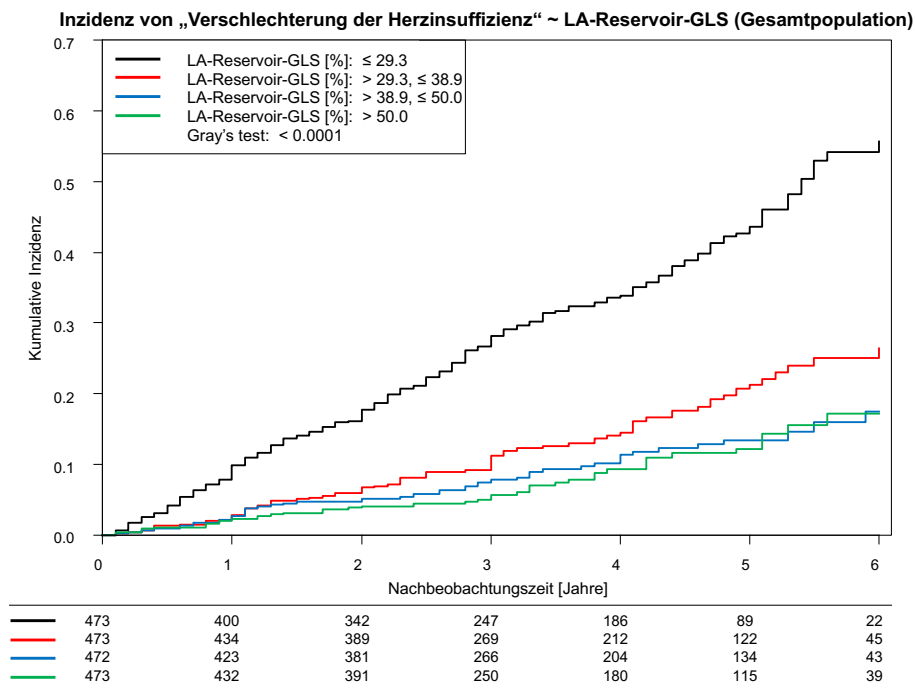


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen „Verschlechterung der HI“ (WoHF) und Ausprägung der LA-Reservoir-GLS in der gesamten Studienstichprobe

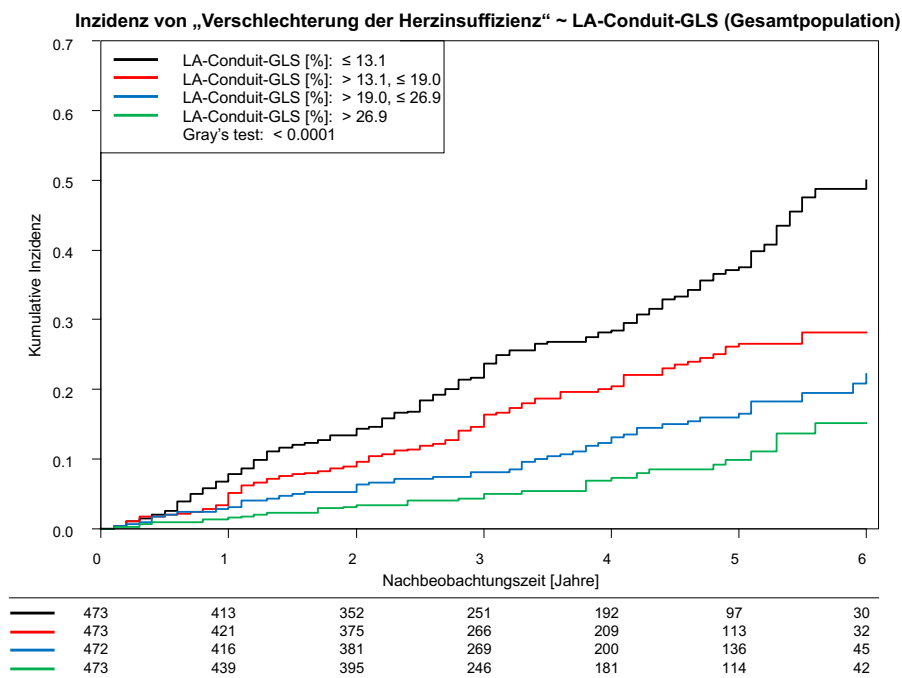


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen „Verschlechterung der HI“ (WoHF) und Ausprägung der LA-Conduit-GLS in der gesamten Studienstichprobe

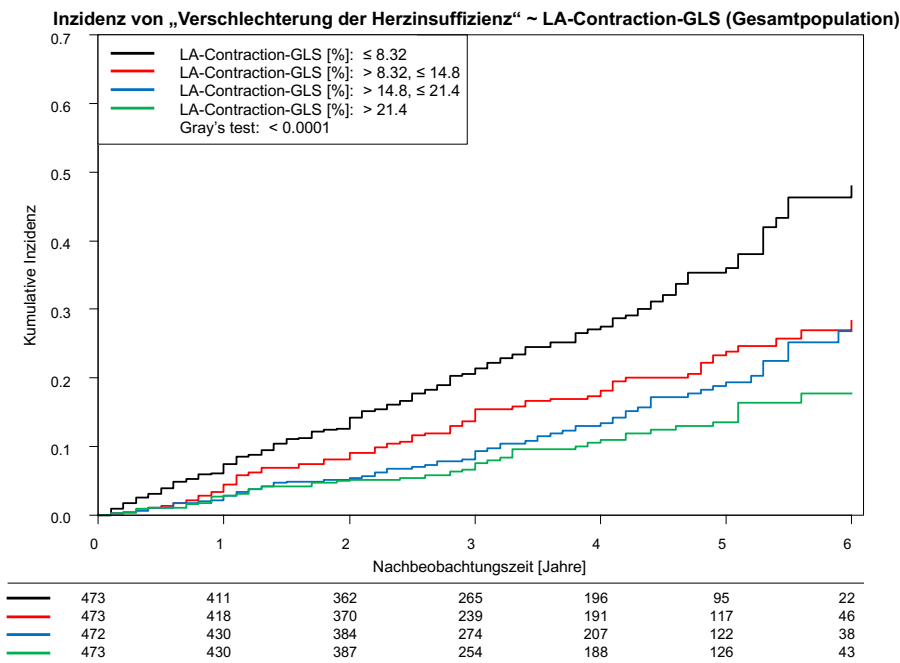


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen "Verschlechterung der HI" (WoHF) und Ausprägung der LA-Contraction-GLS in der gesamten Studienstichprobe

Die Verteilung der Ereignisse wurde auch in den HI-Subgruppen mittels Inzidenzkurven dargestellt. Im HI-Stadium B, d.h. bei den Probanden mit asymptomatischer HI, zeigte sich insgesamt kein relevanter Unterschied der kumulativen Inzidenz innerhalb der Quartilen der jeweiligen LA-Strain-Parameter (Abb. 16).

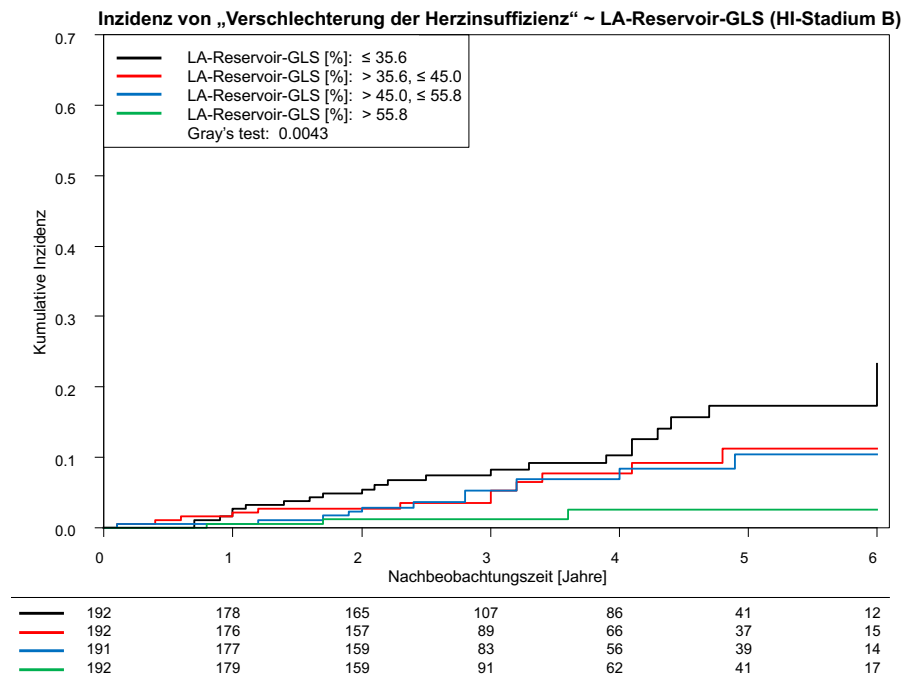


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen „Verschlechterung der HI“ (WoHF) und Ausprägung der LA-Reservoir-GLS im HI-Stadium B

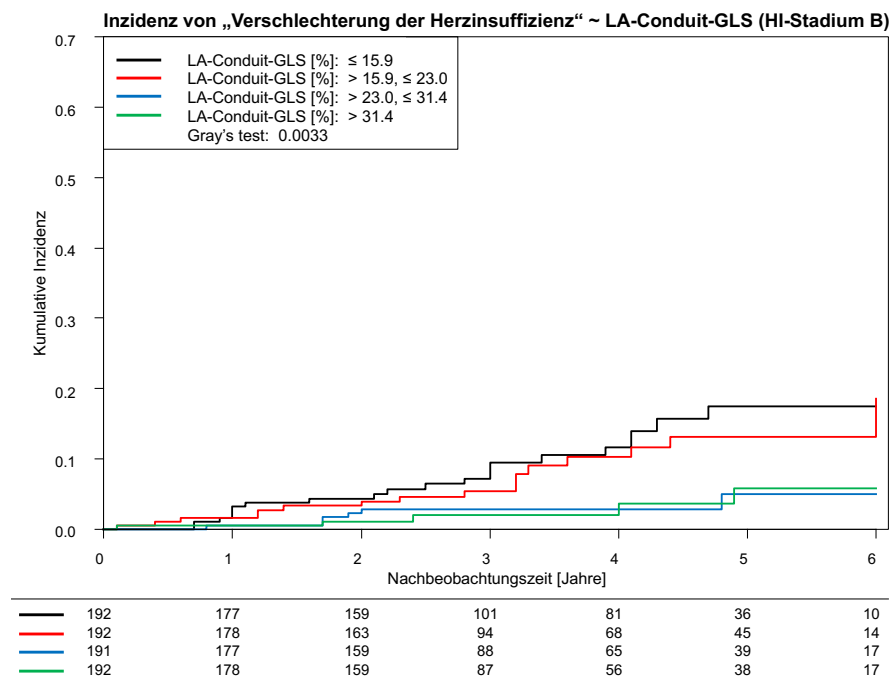


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen "Verschlechterung der HI" (WoHF) und Ausprägung der LA-Conduit-GLS im HI-Stadium B

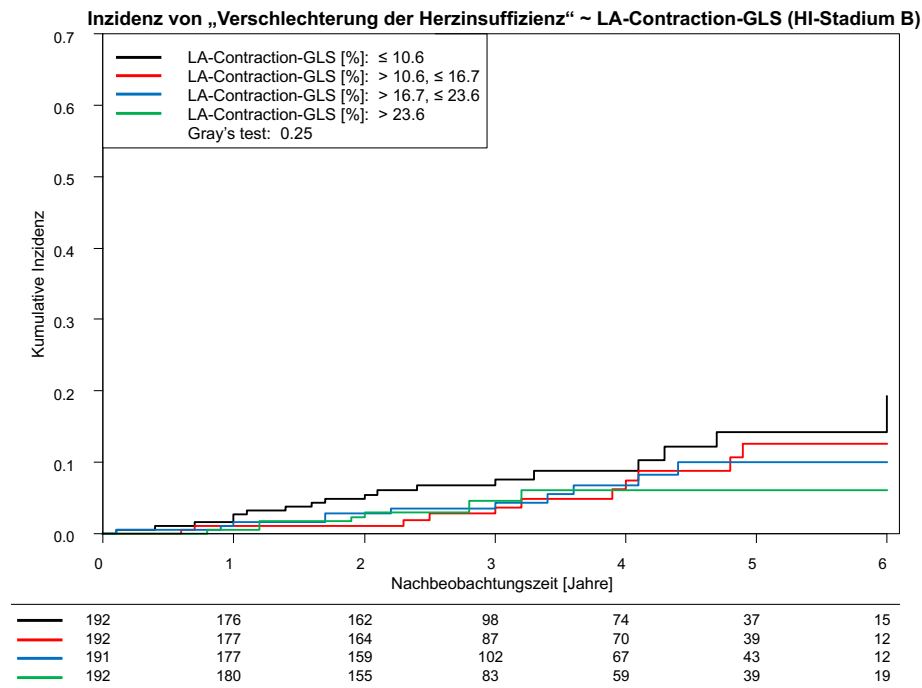


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen "Verschlechterung der HI" (WoHF) und Ausprägung der LA-Contraction-GLS im HI-Stadium B

Im HI-Stadium C/D zeigte sich hingegen über alle LA-Strain-Parameter hinweg eine deutlich bessere Diskrimination der Ereignisse innerhalb der Quartile im Vergleich zum HI-Stadium B (Abb. 17). Bei Betrachtung der Inzidenzkurven scheint die LA-Reservoir-GLS in dieser Subgruppe die beste Diskriminationsfähigkeit für den Endpunkt „Verschlechterung der HI“ aufzuweisen.

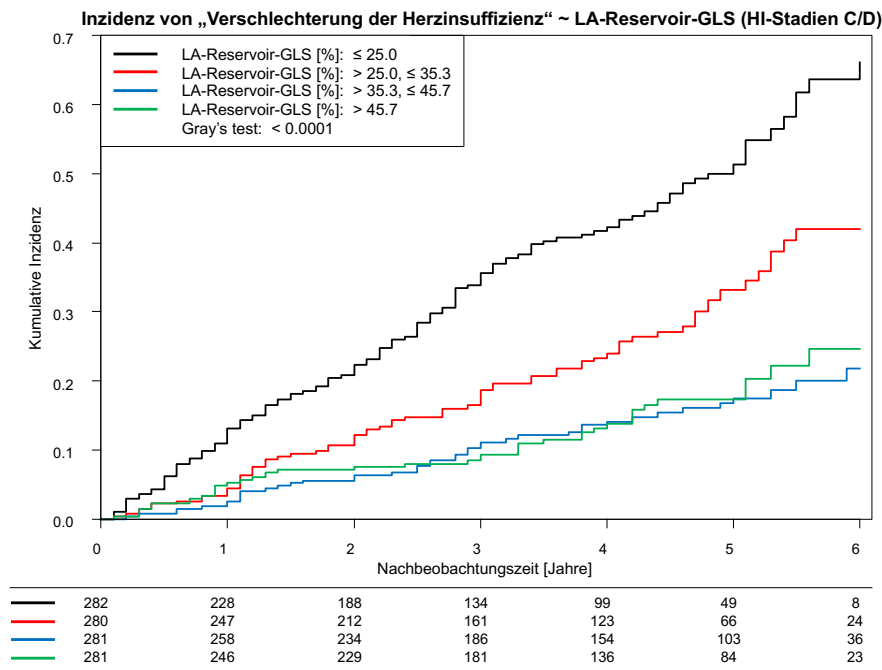


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen „Verschlechterung der HI“ (WoHF) und Ausprägung der LA-Reservoir-GLS in den HI-Stadien C und D

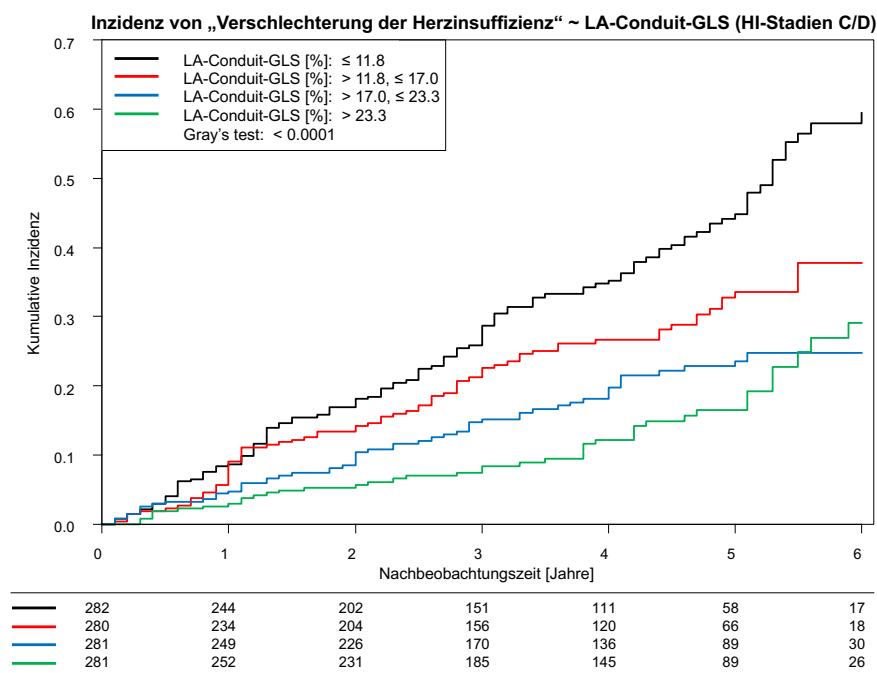


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen "Verschlechterung der HI" (WoHF) und Ausprägung der LA-Conduit-GLS in den HI-Stadien C und D

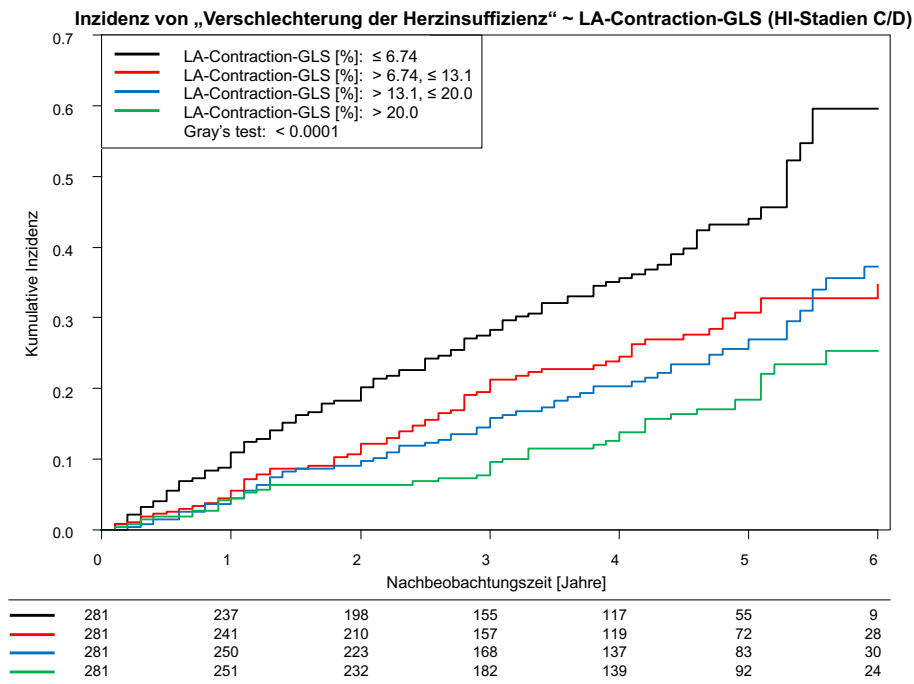


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen "Verschlechterung der HI" (WoHF) und Ausprägung der LA-Contraction-GLS in den HI-Stadien C und D

Zur weiteren Untersuchung des prädiktiven Wertes der LA-Strain-Parameter erfolgte die Anwendung multivariabler Cox-Regressionsmodelle, sowohl für die gesamte Studienstichprobe als auch für die HI-Stadien C/D. Dargestellt wurden die Hazard Ratios für das Erreichen des Endpunktes pro Standardabweichung in den jeweiligen LA-Strain-Parametern. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht waren sowohl die LA-Reservoir-Strain (HR: 2,12, 95%KI (1,84 – 2,45), $p < 0,0001$) als auch die LA-Conduit-Strain (HR: 1,87, 95%KI (1,62 – 2,16), $p < 0,0001$) und die LA-Contraction-Strain (HR: 1,62, 95%KI (1,43 – 1,84), $p < 0,0001$) mit dem Risiko für das Auftreten des Endpunktes „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ assoziiert. Eine weitere Adjustierung für CVRF und Komorbiditäten führte nur zu einer geringen Abnahme der Beta-Schätzer (HR_{LA-Reservoir-GLS}: 1,94, 95%KI (1,66 – 2,27), $p < 0,0001$; HR_{LA-Conduit-GLS}: 1,78, 95%KI (1,54 – 2,06), $p < 0,0001$; HR_{LA-Contraction-GLS}: 1,48, 95%KI (1,30 – 1,70), $p < 0,0001$). Auch nach einer weiteren Adjustierung für echokardiographische Struktur- (LVM) und Funktionsparameter (LVEF, E/E'-Verhältnis und LV-GLS) blieben die LA-Reservoir-GLS (HR: 1,32, 95%KI (1,08 – 1,60), $p = 0,0055$), die LA-Conduit-GLS (HR: 1,22, 95%KI (1,03 – 1,45), $p = 0,02$) und die LA-Contraction-GLS (HR: 1,20, 95%KI

(1,03 – 1,41), $p = 0,022$) robuste Prädiktoren für den primären Endpunkt. Die LA-Reservoir-Strain zeigte durchgehend den höchsten prädiktiven Wert von den drei untersuchten Parametern.

Endpunkt (abhängige Variable): Verschlechterung der Herzinsuffizienz	LA-Reservoir-GLS		LA-Conduit-GLS		LA-Contraction-GLS	
	HR (95%KI)	P-Wert	HR (95%KI)	P-Wert	HR (95%KI)	P-Wert
Alter, Geschlecht	2,12 (1,84/2,45)	<0,0001	1,87 (1,62/2,16)	<0,0001	1,62 (1,43/1,84)	<0,0001
zzgl. CVRF*	2,05 (1,77/2,38)	<0,0001	1,85 (1,60/2,14)	<0,0001	1,58 (1,39/1,80)	<0,0001
zzgl. Komorbiditäten**	1,94 (1,66/2,27)	<0,0001	1,78 (1,54/2,06)	<0,0001	1,48 (1,30/1,70)	<0,0001
zzgl. echokard. LV-Parameter***	1,32 (1,08/1,60)	0,0055	1,22 (1,03/1,45)	0,02	1,20 (1,03/1,41)	0,022
Alter, Geschlecht und echokard. LV-Parameter***	1,43 (1,19/1,73)	0,00020	1,26 (1,07/1,49)	0,0060	1,29 (1,11/1,51)	0,0011

Tabelle 18: Multivariable Cox-Regressionsmodelle zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Verschlechterung der Herzinsuffizienz (abhängige Variable) und Ausprägung der LA-Strain-Parameter (unabhängige Variable) in der gesamten Studienstichprobe. Darstellung der Hazard Ratios (HR) pro negative Standardabweichung [-SD] in den LA-Strain-Parametern. Adjustierung für verschiedene unabhängige Variablen, *: kardiovaskuläre Risikofaktoren (=arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Adipositas, Dyslipidämie, Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex), **: kardiovaskuläre Komorbiditäten (=Myokardinfarkt, Apoplex, koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, venöse Thromboembolie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung), ***: linksventrikuläre echokardiographische Parameter (=LVEF, E/e', LVM, LV-GLS). LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, E: Flussgeschwindigkeit über den Mitralklappensegeln, e': Geschwindigkeit über dem lateralen Mitralklappenannulus, LVM: linksventrikuläre Masse, LV-GLS: linksventrikuläre globale longitudinale Strain.

Auch bei Betrachtung der Probanden mit symptomatischer HI (Stadium C/D) waren alle drei LA-Strain-Parameter prädiktiv für das Auftreten des primären Endpunktes. Auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, CVRF und Komorbiditäten wiesen alle drei Parameter einen signifikanten Zusammenhang mit dem Endpunkt „Verschlechterung der Herzinsuffizienz“ auf ($HR_{LA-Reservoir-GLS}$: 1,74, 95%KI (1,47 – 2,07), $p < 0,0001$; $HR_{LA-Conduit-GLS}$: 1,54, 95%KI (1,33 – 1,78), $p < 0,0001$; $HR_{LA-Contraction-GLS}$: 1,39, 95%KI (1,20 – 1,61), $p < 0,0001$). Nach weiterer Adjustierung für strukturelle und funktionelle LV-Parameter (Modell 4) blieben noch die LA-Reservoir- (HR: 1,25, 95%KI (1,02 – 1,55), $p = 0,034$) und die LA-Contraction-GLS (HR 1,19, 95%KI (1,00 – 1,41), $p = 0,046$) mit dem Endpunkt assoziiert. Eine Assoziation zwischen der LA-Conduit-GLS und der „Verschlechterung der HI“ konnte in diesem Modell nicht mehr nachgewiesen werden (HR 1,11, 95%KI (0,94 – 1,31), $p = 0,20$). Ähnlich verhielt es sich in Regressionsmodellen, welche lediglich für Alter, Geschlecht und echokardiographische LV-Parameter adjustierten. Insgesamt blieb die LA-Reservoir-Strain am robustesten mit dem primären Endpunkt „Verschlechterung der HI“ assoziiert.

Endpunkt (abhängige Variable): Verschlechterung der Herzinsuffizienz	LA-Reservoir-GLS		LA-Conduit-GLS		LA-Contraction-GLS	
	HR (95%CI)	P-Wert	HR (95%CI)	P-Wert	HR (95%CI)	P-Wert
Alter, Geschlecht	1,83 (1,56/2,14)	<0,0001	1,58 (1,37/1,81)	<0,0001	1,46 (1,28/1,67)	<0,0001
zzgl. CVRF*	1,81 (1,54/2,13)	<0,0001	1,58 (1,37/1,83)	<0,0001	1,45 (1,26/1,66)	<0,0001
zzgl. Komorbiditäten**	1,74 (1,47/2,07)	<0,0001	1,54 (1,33/1,78)	<0,0001	1,39 (1,20/1,61)	<0,0001
zzgl. echokard. LV-Parameter***	1,25 (1,02/1,55)	0,034	1,11 (0,94/1,31)	0,20	1,19 (1,00/1,41)	0,046
Alter, Geschlecht und echokard. LV-Parameter***	1,33 (1,09/1,63)	0,0051	1,14 (0,97/1,34)	0,11	1,25 (1,06/1,47)	0,0091

Tabelle 19: Multivariable Cox-Regressionsmodelle zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Verschlechterung der Herzinsuffizienz (abhängige Variable) und Ausprägung der LA-Strain-Parameter (unabhängige Variable) in den HI-Stadien C und D. Darstellung der Hazard Ratios (HR) pro negative Standardabweichung [-SD] in den LA-Strain-Parametern. Adjustierung für verschiedene unabhängige Variablen, *: kardiovaskuläre Risikofaktoren (=arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Adipositas, Dyslipidämie, Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex), **: kardiovaskuläre Komorbiditäten (=Myokardinfarkt, Apoplex, koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, venöse Thromboembolie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung), ***: konventionelle echokardiographische Parameter (=LVEF, E/e', LVM, LV-GLS). LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, E: Flussgeschwindigkeit über den Mitralklappensegeln, e': Geschwindigkeit über dem lateralen Mitralklappenannulus, LVM: linksventrikuläre Masse, LV-GLS: linksventrikuläre globale longitudinale Strain.

5 Diskussion

Die Herzinsuffizienz ist ein komplexes und relevantes Syndrom, welches eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung aufweist und mit einer signifikanten Reduktion der Lebenszeit und Lebensqualität einhergeht. Es handelt sich hierbei um eine progressive Erkrankung, die zu Beginn häufig asymptomatisch verläuft und im Verlauf durch schwerwiegende Symptome wie Dyspnoe, Belastungsintoleranz und periphere Ödeme gekennzeichnet ist. Atriale Myopathien scheinen eine bisher unterschätzte Bedeutung in der Entstehung und dem Voranschreiten einer HI-Erkrankung zu haben. Mit der Strain-Analyse steht seit einigen Jahren eine moderne echokardiographische Untersuchungsmethode zur Verfügung, mithilfe der die LA-Funktion von HI-Patienten dezidiert evaluiert werden kann. Prinzipiell unterscheidet man eine LA-Reservoir-, LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain, welche die jeweiligen Funktionsphasen des LA während eines Herzzyklus widerspiegeln. Umfassende Daten zu den LA-Strain-Parametern in großen HI-Kollektiven liegen bisher jedoch nur vereinzelt vor. Weitgehend unbeantwortet ist die Frage, ob sich die Ausprägung der LA-Strain-Parameter zwischen symptomatischen und asymptomatischen HI-Patienten unterscheidet und ob einer oder sogar mehrere dieser Parameter einen unabhängigen prognostischen Wert für den weiteren Verlauf einer HI-Erkrankung besitzen.

In dieser Arbeit wurde die LA-Reservoir-, LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain in einer prospektiven Kohortenstudie mit einer Stichprobe von 1891 Probanden mit asymptomatischer und symptomatischer HI untersucht. Die Ausprägung der LA-Strain-Parameter wurde zwischen Probanden mit asymptomatischer (HI-Stadium B) und symptomatischer HI (HI-Stadien C/D) verglichen. Lineare Regressionsanalysen dienten zur Untersuchung des Zusammenhangs der LA-Strain mit strukturellen und funktionellen LV-Parametern. Mithilfe von Inzidenzkurven und multivariablen Cox-Regressionsmodellen sollte der prädiktive Wert der einzelnen LA-Strain-Parameter für den primären Studienendpunkt „Verschlechterung der HI“ ermittelt werden.

Probanden mit symptomatischer HI präsentierten durchschnittlich niedrigere LA-Strain-Werte als Probanden mit asymptomatischer HI. Dies galt sowohl für die LA-Reservoir-Strain als auch die LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain. Alle LA-Strain-

Parameter wiesen signifikante Assoziationen mit mehreren strukturellen und funktionellen LV-Parametern auf. Inzidenzkurven zeigten einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der LA-Strain-Parameter und dem Risiko für das Eintreten einer „Verschlechterung der HI“. Dies galt vor allem bei Betrachtung der gesamten Stichproben und der Subgruppe der Teilnehmer mit symptomatischer HI. In der Subgruppe der Probanden mit asymptomatischer HI fand sich kein deutlicher Zusammenhang zwischen der LA-Strain und der Verschlechterung der HI. Trotz der beschriebenen Assoziation zwischen LA-Strain und der LV-Geometrie, bzw. der LV-Funktion belegten Regressionsmodelle einen unabhängigen prognostischen Wert aller LA-Strain-Parameter in Bezug auf eine Verschlechterung der HI, der selbst nach Adjustierung für mehrere strukturelle und funktionelle LV-Parameter signifikant blieb.

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug 65,8 Jahre und war somit vergleichbar mit anderen prospektiven Kohortenstudien zu HI-Patienten (164, 165). Insgesamt handelte es sich um Individuen, welche sich in einem Alter zwischen 35 und 84 Jahren befanden. Im Gegensatz zu anderen Beobachtungsstudien zu HI-Patienten wurden somit jüngere Probanden nicht ausgeschlossen. Ein Gegenbeispiel stellt die Studie von Parveen et al. aus dem Jahr 2022 dar. Diese untersuchte das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Ereignisse bei insgesamt 400 Probanden in den HI-Stadien A bis C und schlossen hierfür lediglich solche Personen ein, die sich in einem Alter von mindestens 60 Jahren befanden und die Risikofaktoren für die Entwicklung einer HI aufwiesen (180). Hierbei handelte es sich um Individuen, bei denen bisher keine HI diagnostiziert wurde. Parveen et al. kamen zu dem Ergebnis, dass innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 3,3 Jahren mit zunehmendem HI-Stadium auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse stieg. Hierzu zählten die Autoren das Eintreten einer erstmaligen HI-assoziierten Hospitalisation, einer ischämischen Herzerkrankung, eines Schlaganfalls oder des Todes (ungeachtet der Todesursache). Die Ereignisrate für diesen kombinierten Endpunkt innerhalb der Nachbeobachtungszeit betrug im HI-Stadium A 1,1 %, im HI-Stadium B 3,4 % und im HI-Stadium C 10,0 %. Zugleich nahm aber auch die Rate an nicht-kardiovaskulären Ereignissen zu. Als ein solches Ereignis definierten die Autoren in ihrer Studie den Eintritt einer Hospitalisation aufgrund einer nicht-kardiovaskulären Ursache. Parveen et al. stellten fest, dass die Rate für nicht-kardiovaskuläre

Ereignisse in allen HI-Stadien deutlich höher ausfiel als die für kardiovaskuläre Ereignisse. Im HI-Stadium A betrug diese 37,3 %, im HI-Stadium B 49,7 % und im HI-Stadium C 54,8 % (180). Anhand dieser Daten zu vorwiegend älteren Probanden, insbesondere im HI-Stadium A, ist zu erkennen, dass nicht nur das HI-Stadium, sondern auch das Lebensalter der Patienten ein bedeutender Risikofaktor für eine generell erhöhte Morbidität und Mortalität ist. Die vorliegende Arbeit schloss daher auch jüngere Personen in die Stichprobe mit ein, bei denen das Alter keinen relevanten Einfluss auf das Eintreten schwerwiegender kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Ereignisse hat.

Das Geschlechterverhältnis in der Studienstichprobe dieser Arbeit war unausgeglichen. Der Anteil weiblicher Personen lag in diesem Kollektiv bei lediglich 36,3 Prozent. Der Anteil männlicher Teilnehmer betrug entsprechend 63,7 Prozent. Ein solches Übergewicht an männlichen Probanden konnte auch in anderen Kohortenstudien zu HI-Patienten in Europa beobachtet werden (116, 164, 165). Ursächlich für das Ungleichgewicht der Geschlechterverteilung könnte die auch in Deutschland beobachtete höhere Hospitalisationsrate aufgrund einer HI bei Männern im Vergleich zu Frauen sein (4). Viele Studien – wie auch diese Arbeit – führten eine Rekrutierung ihrer Probanden anhand von klinischen Datenbanken durch, wodurch tendenziell vermehrt männliche Personen für einen Studieneinschluss in Frage kommen. Dennoch besteht in der deutschen Gesamtbevölkerung eine ausgeglichene HI-Prävalenz zwischen Männer und Frauen (jeweils ca. 4 %) (3). Daraus lässt sich ableiten, dass männliche HI-Patienten ein erhöhtes Aggravations- und Komplikationsrisiko aufweisen. Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen daher vor dem Hintergrund einer vornehmlich männlichen Studienstichprobe gesehen werden. Im Gegensatz dazu können populationsbasierte Studien zur HI, die ihre Stichprobenziehung anhand von Einwohnermeldedaten durchführen, eine ausgewogenere und repräsentativere Geschlechterverteilung aufweisen. Dies hat jedoch zur Folge, dass vornehmlich gesündere Probanden eingeschlossen werden und niedrigere Ereignisraten für kardiovaskuläre Endpunkte zu erwarten sind (29).

Der Ausschluss von Probanden im HI-Stadium A sowie der gesunder Probanden führte in dieser Arbeit zu insgesamt hohen Prävalenzen an allen erhobenen CVRF unter den Studienteilnehmern. Verglichen mit der rheinlandpfälzischen Bevölkerung

zeigte sich in der Studienstichprobe eine mehr als doppelt so hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie (76,8 % in der Stichprobe; 33,1 % bei Männern und 32,4 % bei Frauen in RLP) (181). Auch die Prävalenzen für Adipositas (31,9 % in der Stichprobe; 17,6 % bei Männern und 17,3 % bei Frauen in RLP), Diabetes mellitus (24,3 % in der Stichprobe; 9,1 % bei Männern und 9,9 % bei Frauen in RLP) und Dyslipidämie (72,4 % in der Stichprobe; 34,7 % bei Männern und 29,0 % bei Frauen in RLP) lagen in der Studienstichprobe deutlich über dem Durchschnitt der regionalen Bevölkerung (181). Entgegen den Erwartung lag der Anteil Nikotinkonsumierender in der Studienstichprobe unter dem Durchschnitt der rheinlandpfälzischen Bevölkerung. Während der Anteil an aktiven Raucherinnen und Rauchern in Rheinland-Pfalz auf 25,7 %, bzw. 30,3 % geschätzt wird, betrug er in dieser Arbeit lediglich 14,2 % (181). Ursächlich für die Differenz könnten zum einen Unterschiede in den angewandten Definitionen sein. Zum anderen könnten Studienteilnehmer mit HI durch Beratungsgespräche dazu veranlasst worden sein, ihren Nikotinkonsum zu überdenken. Mit 24,2 % konnte beinahe jeder vierte Studienteilnehmer der Studienstichprobe eine positive Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex vorweisen.

Neben klassischen CVRF erfolgte in der Studienstichprobe auch eine Erhebung ausgewählter kardiovaskulärer Komorbiditäten. Die am häufigsten beobachtete Komorbidität in dieser Stichprobe stellte mit 42,0 % die KHK dar. Korrespondierend hierzu wiesen auch 28,5 % der Probanden einen stattgehabten Myokardinfarkt in der Anamnese vor. KHK und Myokardinfarkte gehen häufig miteinander einher und sind bedeutsame Ursachen für die Entwicklung einer HI, weshalb hohe Prävalenzen unter den Teilnehmern mit HI zu erwarten waren (21). Weitere, häufig beobachtete Komorbiditäten im Studienkollektiv waren in absteigender Reihenfolge Vorhofflimmern (18 %), chronische Nierenerkrankungen (17,7 %), COPD (13,5 %), venöse Thromboembolien (9,4 %), Apoplex (8,6 %) und pAVK (8,2 %).

Auch eine Studie aus Dänemark von Christiansen et al. aus dem Jahr 2017 untersuchte anhand von nationalen Datenbanken zu mehr als 210.000 Personen mit HI, die zwischen den Jahren 1995 und 2012 die Erstdiagnose einer HI erhielten und älter als 18 Jahre alt waren, die Prävalenzen kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (182). Von diesen Individuen wiesen, vergleichbar mit dem

Studienkollektiv dieser Arbeit, 45 % eine KHK und 20 % einen stattgehabten Myokardinfarkt auf. Unterschiede zwischen der Studie von Christiansen et al. und dieser Arbeit ergaben sich bei den Prävalenzen für Vorhofflimmern (30 %) und zerebrovaskuläre Erkrankungen, wie z.B. Apoplex (16 %). Von diesen Erkrankungen waren in dieser Arbeit lediglich etwa halb so viele Probanden betroffen (18,8 %, bzw. 8,6 %) (182). Ursächlich könnte hierfür das höhere Durchschnittsalter der Teilnehmer in der dänischen Studie sein, welches bei 74 Jahren lag.

Unterschiede zwischen dem Studienkollektiv aus Dänemark und dem dieser Arbeit ergaben sich auch im Hinblick auf die Häufigkeiten der arteriellen Hypertonie und der Adipositas. Während im Durchschnitt 44 % der dänischen HI-Patienten an arterieller Hypertonie litten, waren es im hier vorgelegten Studienkollektiv ganze 76,8 % (182). Noch deutlicher war der Unterschied in Bezug auf das Vorliegen von Adipositas. Während in Dänemark lediglich 7 % der Personen mit HI hiervor betroffen waren, waren es im Studienkollektiv dieser Arbeit mehr als viermal so viele (31,9 %) (182). Grund hierfür könnte zum einen die Selektion vornehmlich höherer HI-Stadien in der hier vorgelegten Untersuchung sein. Ebenso könnten aber auch sozioökonomische Faktoren, wie z.B. kulturelle Unterschiede und verbesserte gesundheitspräventive Maßnahmen, eine Rolle spielen.

Christiansen et al. konnten darüber hinaus belegen, dass, verglichen mit Daten aus den Jahren 1995 bis 1997, die Häufigkeiten kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten unter hospitalisierten HI-Patienten stark zugenommen haben (182). Beispielsweise stieg die Prävalenz der KHK unter HI-Patienten in Dänemark im genannten Zeitraum von 32 % auf 45 % und die eines stattgehabten Myokardinfarktes von 16 % auf 20 %. Solch ein Entwicklung konnte auch bei den Prävalenzen für arterielle Hypertonie (von 19 % auf 44 %), Vorhofflimmern (von 14 % auf 30 %), Diabetes mellitus (von 10 % auf 19 %) und Adipositas (von 2% auf 7%) beobachtet werden (182). Unter jüngeren Patienten (≤ 50 Jahre) beobachtete man vor allem eine Zunahme an Erkrankungen wie Vorhofflimmern (von 5 % auf 10 %), Adipositas (von 3 % auf 10 %) und arterielle Hypertonie (von 16 % auf 22 %). Die Prävalenzen für KHK (18 %, bzw. 22 %) und Myokardinfarkt (12 %) blieben dagegen in dieser Patientengruppe im beobachteten Zeitraum nahezu konstant (182). Insbesondere der Zuwachs an Adipositas unter jungen Erwachsenen in den westlichen Nationen könnte

mit den damit einhergehenden Folgeerkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder Vorhofflimmern, ursächlich für eine Zunahme der HI-Inzidenz in dieser Patientengruppe sein (3, 182, 183).

Eine Subgruppenanalyse in dieser Arbeit zeigte, dass sich das Risikoprofil von Individuen mit symptomatischer HI (Stadium C oder D) deutlich von dem asymptomatischer Personen mit HI (Stadium B) unterscheidet. So lagen die Prävalenzen aller untersuchten CVRF und Komorbiditäten bei Personen mit symptomatischem HI höher als bei Personen mit asymptotischem HI. Symptomatische HI-Probanden waren zudem durchschnittlich knapp drei Jahre älter als asymptotische HI-Probanden. Ebenso lag der Anteil männlicher Studienteilnehmer in symptomatischen HI-Stadien nochmals über dem der Personen im asymptotischen Stadium. Alter, Geschlecht, CVRF und Komorbiditäten scheinen daher eine wichtige Rolle für die Schwere einer HI-Erkrankung zu spielen. Zugleich sind aufgrund des ausgeprägteren Risikoprofils in der Subgruppe symptomatischer HI-Probanden höhere Ereignisraten für den Endpunkt „Verschlechterung der HI“ zu erwarten.

Bisher gibt es wenige vergleichbare Studienpopulationen, die die Verteilung CVRF und Komorbiditäten zwischen Probanden in verschiedenen HI-Stadien untersucht haben. Shah et al. untersuchten im Jahr 2017 in den USA anhand einer multizentrischen Studie an 6118 Probanden die Prävalenzen der HI-Stadien in der Bevölkerung (184). Die HI und deren Stadien wurden, entgegen dieser Arbeit, nach der AHA/ACCF-Leitlinie aus dem Jahr 2013 definiert. Ein weiterer Unterschied zwischen der erwähnten Studie und dieser Arbeit ergab sich auch in der Definition des HI-Stadiums C. Während das HI-Stadium C von den Autoren in die Subgruppen C1 (keine vorangegangene HI-assoziierte Hospitalisation) und C2 (vorangegangene HI-assoziierte Hospitalisation) untergliedert wurde, konnten Probanden im HI-Stadium D nicht von Probanden im Stadium C2 unterschieden werden. Grund war, dass die Symptomschwere der Teilnehmer gemäß dem Studiendesign nicht erfragt wurde (184). Dennoch konnte in dieser Studie, wie auch in der hier vorgelegten Arbeit, mit aufsteigendem HI-Stadium höhere Prävalenzen an arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, chronischer Nierenerkrankung, KHK, Myokardinfarkt, pAVK, Apoplex und Vorhofflimmern festgestellt werden (184). Auch lag das

Durchschnittsalter bei Probanden in höheren HI-Stadien über dem von Probanden in niedrigen HI-Stadien. Abweichungen gab es im Anteil männlicher Probanden, welcher im HI-Stadium B und C2 bei jeweils weniger als 50% war, was wohl dadurch zu begründen ist, dass es sich – entgegen dieser Arbeit – um eine populationsbasierte Stichprobe handelte (184).

Bedeutsam für das klinische Profil von HI-Patienten scheint auch deren zugrundeliegende Ethnie zu sein. Dies legen bspw. Daten aus dem Jahr 2021 zu hospitalisierten Patienten in China nahe. Zheng et al. untersuchten hierbei anhand einer multizentrischen Kohortenstudie mit 1068 Personen, welche aufgrund unterschiedlichster Krankheitsbilder hospitalisiert waren, die Prävalenz der HI und der HI-Stadien (definiert nach AHA/ACCF) (185). Dabei unterschied sich das klinische Profil chinesischer Individuen in den HI-Stadien B und C/D von dem der Probanden in der hier vorgelegten Stichprobe aus dem Rhein-Main-Gebiet. Beispielsweise waren chinesische Studienteilnehmer im HI-Stadium B und C/D entgegen den Probanden in dieser Stichprobe etwa gleich häufig von einer arteriellen Hypertonie betroffen (78,5% vs. 77,2 %). Darüber hinaus waren symptomatische Personen mit HI in China seltener adipös (16,2 % vs. 22,3 %) und seltener Raucher (7,2 % vs. 8,5 %) als asymptomatische Personen mit HI (185). Ähnlichkeiten zwischen den Studienkollektiven fanden sich dagegen in der Verteilung der Prävalenzen von Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Myokardinfarkt und KHK zwischen den HI-Stadien B und C/D (185).

Neben dem klinischen Profil erfolgte in dieser Arbeit auch eine Charakterisierung der LV-Geometrie und LV-Funktion der Studienteilnehmenden. Hierzu wurde die Verteilung echokardiographischer Geometrie- und Funktionsparameter des LV im Studienkollektiv dargestellt. Dabei fiel auf, dass Teilnehmer mit symptomatischer HI eine im Vergleich zu Teilnehmer mit asymptomatischer HI durchschnittlich verminderte systolische und diastolische LV-Funktion aufweisen. Die verminderte systolische LV-Funktion bei symptomatischen HI-Probanden charakterisierte sich insbesondere durch eine im Vergleich zu asymptomatischen HI-Probanden deutlich reduzierte LVEF und LV-GLS. Zugleich konnte bei symptomatischen HI-Probanden ein durchschnittlich höheres ESV nachgewiesen werden. Darüber hinaus machte sich die verminderte diastolische LV-Funktion bei symptomatischen HI-Probanden durch ein

durchschnittlich höheres E/e' -Verhältnis, eine reduzierte Mitralanulusgeschwindigkeit (e') und ein höheres EDV im Vergleich zu asymptomatischen HI-Probanden bemerkbar. Außerdem konnten Unterschiede in der LV-Geometrie zwischen den HI-Subgruppen festgestellt werden. So lag die LV-Masse (LVMI) bei symptomatischen HI-Probanden deutlich über der von asymptomatischen HI-Probanden, während die relative Wanddicke (RWT) durchschnittlich niedriger war als die bei asymptomatischen HI-Probanden.

Ähnliche Unterschiede in der LV-Geometrie und LV-Funktion zwischen verschiedenen HI-Stadien konnten auch Benfari et al. im Jahr 2022 beobachten, als sie 745 Personen in den HI-Stadien 0 bis C auf deren Ausprägung verschiedener echokardiographischer LV-Parameter untersuchten (186). Auch hier zeigte sich im symptomatischen HI-Stadium C eine verringerte systolische LV-Funktion im Vergleich zum asymptomatischen HI-Stadium B. Diese stellte sich durch eine verminderte LVEF (53 % vs. 58 %), einer verminderten LV-GLS (16 % vs. 18 %) sowie ein erhöhtes indexiertes ESV (28 ml/m² vs. 24 ml/m²) dar. Auch die diastolischen LV-Parameter waren im HI-Stadium C im Vergleich zu niedrigeren HI-Stadien reduziert und wiesen auf eine verringerte diastolische LV-Funktion in fortgeschrittenen HI-Stadien hin. Das Verhältnis E/e' lag beispielsweise im HI-Stadium C bei 12,9, während es im HI-Stadium B durchschnittlich 9,2 betrug. Ebenso verhielt es sich mit dem indexierten EDV (60 ml/m² vs. 55 ml/m²) (186). Die Mitralanulusgeschwindigkeit e' wurde im Gegensatz zu dieser Arbeit jedoch nicht erhoben.

Benfari et al. bestimmten in ihrer Analyse auch mehrere strukturelle LV-Parameter unter den Studienteilnehmenden. Analog zu dieser Arbeit konnte bei Zunahme des HI-Stadiums auch eine Zunahme des LVMI als Zeichen einer LV-Hypertrophie beobachtet werden (186). Entgegen den Ergebnissen der hier vorgestellten Daten beobachteten Benfari et al. jedoch in höheren HI-Stadien eine höhere RWT, was für eine Tendenz zu konzentrischen LV-Hypertrophien in höheren HI-Stadien spräche (186).

Auch wenn es sich bei den Untersuchungen von Benfari et al. um eine kleinere Stichprobe an vornehmlich gesünderen Probanden (Einschluss gesunder Probanden und des HI-Stadiums A; Ausschluss des HI-Stadiums D) handelte, so untermauern sie dennoch in mehrerlei Hinsicht die Daten der hier vorliegenden Arbeit. In dieser Arbeit

konnte anhand einer mehr als doppelt so großen Studienpopulation festgestellt werden, dass sich in den auf klinischen Symptomen und Zeichen basierenden HI-Stadien kardiale Dysfunktionen und strukturelle Aberrationen mithilfe der Echokardiographie objektivieren lassen. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass es sich bei der HI um eine dynamische und progressive Erkrankung handelt, bei der HI-Stadien regelmäßig ineinander übergehen, stellte sich deshalb die Frage, ob Alterationen einiger echokardiographischer Parameter möglicherweise frühzeitig eine beginnende Verschlechterung der HI anzeigen können (9, 10, 30). Dies ist besonders bedeutsam, wenn man bedenkt, dass es bei einem Übergang in höhere HI-Stadien auch zu einem signifikanten Anstieg der kardial und nicht-kardial bedingten Morbidität und Mortalität kommt (29, 180, 187). Besonders relevant ist hierbei das Eintreten von HI-typischen Symptomen, die den Übergang von einem HI-Stadium B in das HI-Stadium C markieren. Xanthakis et al. belegten, dass bei Personen im HI-Stadium B im Vergleich zu gesunden Probanden ein zweifach erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht. Im Gegensatz dazu war das Mortalitätsrisiko unter Probanden in symptomatischen HI-Stadien C oder D im Vergleich zu gesunden Probanden achtfach erhöht (187).

Das Potential, frühzeitige Veränderungen der kardialen Funktion echokardiographisch zu detektieren, scheint mithilfe der Strain-Analyse besonders groß zu sein. Zahlreiche Studien wiesen bereits darauf hin, dass mithilfe der LV-GLS niederschwellige Einschränkungen der LV-Funktion detektiert werden können, die mithilfe anderer Parameter, wie z.B. der LVEF, nicht messbar sind (11-13, 37, 146, 147). Aufgrund sich stetig weiterentwickelnder Softwareapplikationen erfuhr die Strain-Analyse in den vergangenen Jahren eine zunehmende Relevanz und breitflächigere Anwendung. Zugleich ergab sich aufgrund des technischen Fortschritts auch die Möglichkeit, neben einer Untersuchung der LV-Funktion auch die LA-Funktion mittels Strain-Analyse zu quantifizieren.

Verstanden ist bereits, dass Veränderungen der atrialen Struktur und Funktion eine große Rolle in der Pathophysiologie der HI spielen (15, 16, 18, 19). Zwar können Alterationen der LA-Geometrie und LA-Funktion häufig auf eine pathologischen LV-Geometrie und LV-Funktion zurückgeführt werden, wie z.B. im Rahmen einer LVDD. Dennoch werden atriale Myopathien im wissenschaftlichen Diskurs immer mehr als eigenständige Entitäten angesehen (14, 15, 19, 72, 78, 151). So ist es nicht

verwunderlich, dass bereits zahlreiche Studien zur LA-Strain und deren Zusammenhang mit verschiedenen Aspekten der HI, wie z.B. der LV-Funktion, der Symptomatik oder deren Prognose publiziert wurden (114, 152, 163, 164, 168). Beispielsweise konnte mithilfe der LA-Strain-Analyse belegt werden, dass sowohl Individuen mit eingeschränkter LVEF (HFrEF) als auch Personen mit erhaltener LVEF (HFpEF) eine reduzierte LA-Reservoir-Funktion besitzen (16, 152).

Neben einer Bestimmung der linksatrialen Reservoir-Funktion ermöglicht die LA-Strain-Analyse auch eine Quantifizierung der Leitungs- (Conduit) und Kontraktionsfunktion (Contraction) des linken Vorhofs. Daten zur LA-Conduit- oder LA-Contraction-Strain unter HI-Patienten wurde bisher deutlich weniger publiziert als Daten zur LA-Reservoir-Strain. Dabei lassen sich auch diese beiden Parameter gut reproduzieren. Bedeutsam ist die Erhebung der LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain deshalb, da Leitungs- und Kontraktionsfunktion des LA für die diastolische LV-Funktion von entscheidender Bedeutung sind und ebenso Hinweise auf eine LVDD geben können (19, 40).

Vor dem Hintergrund des progressiven Charakters einer HI stellte sich diese Arbeit der Frage, ob neben Veränderungen der LV-Geometrie und LV-Funktion auch Unterschiede in der LA-Funktion zwischen asymptomatischen und symptomatischen HI-Patienten beobachtet werden können.

Nach aktuellem Wissensstand handelt es sich bei der hier vorliegenden Arbeit um die erste groß angelegte Studie an mehr als 1800 Personen mit HI, welche die Ausprägung verschiedener LA-Strain-Parameter in unterschiedlichen und insbesondere fortgeschrittenen HI-Stadien untersuchte. Anhand dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass alle drei LA-Strain-Parameter, die die verschiedenen Phasen der LA-Funktion abbilden, in der Subgruppe der Personen mit symptomatischer HI (Stadien C/D) im Vergleich zur Subgruppe der Personen mit asymptomatischen HI (Stadium B) signifikant geringer ausgeprägt waren. So lag die LA-Reservoir-GLS im HI-Stadium B bei durchschnittlich 46,38 %, in den HI-Stadien C und D hingegen bei 36,25 %. Die Standardabweichung in beiden Subgruppen war vergleichbar und lag bei etwa 16 %. Die Ausprägungen der LA-Conduit- und LA-Contraction-GLS unterschieden sich in den Subgruppen ebenfalls, wenn auch nicht so deutlich wie die

der LA-Reservoir-GLS. Die vorliegenden Daten legen insgesamt nahe, dass symptomatische HI-Patienten im Vergleich zu asymptomatischen Patienten eine ausgeprägte und global reduzierte LA-Funktion aufweisen.

Bisher existiert nur eine geringe Anzahl an Studien, die sich diesem Sachverhalt genähert haben. Die bereits oben beschriebene Studie von Benfari et al. aus dem Jahr 2022 analysierte anhand einer kleineren Studienpopulation von lediglich 745 Teilnehmern die Ausprägung der linksatrialen Spitzenstrain (*peak atrial longitudinal strain*, PALS) in unterschiedlichen HI-Stadien (186). Die PALS entspricht der Differenz zwischen maximaler Ausdehnung und Kontraktion der Kardiomyozyten und ist Korrelat der LA-Reservoir-GLS. Eine Betrachtung der LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain führten Benfari et al. im Gegensatz zu dieser Arbeit nicht durch.

Wie auch in der hier vorgelegten Arbeit konnten Benfari et al. mit zunehmendem HI-Stadium (von 0 bis C) eine Abnahme der LA-Reservoir-Funktion beobachten. Interessanterweise waren jedoch die absolut gemessenen Werte der PALS in der Studie von Benfari et al. signifikant niedriger als die in dieser Arbeit gemessenen Werte (mittlere PALS im HI-Stadium B bei Benfari et al.: 24 % [19-31]; LA-GLS-Reservoir im HI-Stadium B in dieser Arbeit: 46,38 % ± 15,87) (186). Sowohl in der hier vorgestellten Arbeit als auch in der Studie von Benfari et al. diene als Referenzwert der Strain-Messung die Ausdehnung der Kardiomyozyten zum Zeitpunkt der R-Zacke im EKG, weshalb ein systematischer Unterschied unwahrscheinlich scheint. Pathan et al. postulierten anhand einer 40 Studien umfassenden Metaanalyse eine LA-Reservoir-Strain von 39,4 % (95% CI: 38%-40,8 %) als physiologischen Referenzwert (68). Analog dazu wurde eine LA-Conduit-Strain von 23,0 % (95% CI: 20,7-25,2 %) und LA-Contraction-Strain von 17,4 % (95% CI: 16,0-19,0 %) als physiologisch definiert (68). Wendet man diese postulierten Referenzwerte auf die Studie von Benfari et al. an, so müsste festgestellt werden, dass mit einer mittleren PALS von 33 % auch die Subgruppe der gesunden Probanden und Studienteilnehmer im HI-Stadium A eine reduzierte LA-Funktion aufwiesen (186). Im Gegensatz Benfari et al. konnte die vorliegende Arbeit vor dem Hintergrund der postulierten Referenzwerte von Pathan et al. darlegen, dass Personen im HI-Stadium B eine im Durchschnitt erhaltene linksatriale Reservoirfunktion aufweisen (68). Auch die linksatriale Leitungs- und Kontraktionsfunktion der Teilnehmer im HI-Stadium B lag im Bereich der

Referenzwerte. Im Gegensatz dazu konnte bei Studienteilnehmer in den HI-Stadien C und D vor dem Hintergrund der Metanalyse von Pathan et al. neben einer relativen (im Vergleich zum HI-Stadium B) auch eine absolute LA-Dysfunktion beobachtet werden.

Als potenzielle Ursache für die Messwertdifferenzen in der LA-Strain zwischen Benfari et al. und dieser Arbeit könnten Unterschiede in den verwendeten Softwareprogrammen sein, die bis dato einen studienübergreifenden Vergleich absoluter Strain-Werte erschweren. Benfari et al. verwendeten in ihrer Studie beispielsweise das Programm „EchoPAC“ der Firma „GE-HealthCare“, während in dieser Forschungsarbeit die LA-Strain-Analyse mithilfe der Software „QLab“ der Firma „Philips“ durchgeführt wurde. Zugleich muss auch bedacht werden, dass es sich bei den HI-Stadien um eine klinische Klassifikation handelt, die gemäß ihrer Definition auf der Präsentation kardialer Risikofaktoren, klinischen Zeichen und der Symptomatik der Personen basiert. Inhomogenitäten innerhalb der HI-Stadien und zwischen verschiedenen Stichproben sind daher möglich und könnten auch zu Messwertdifferenzen geführt haben.

Dies könnte auch einer der Gründe sein, weshalb die Mehrzahl aller bisher publizierten Studien zur Untersuchung der LA-Funktion in der HI-Population eine Stratifikation der Stichproben entsprechend der LVEF der Studienteilnehmer durchführten. Zahlreiche Daten zur LA-Strain in der HI-Population, insbesondere zur Verteilung der LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain, liegen deshalb nur stratifiziert nach HFpEF und HFrEF vor, nicht aber in Bezug auf die Grundgesamtheit aller HI-Probanden oder auf deren HI-Stadium (116, 152, 188). Betrachtet man Studien, die eine LVEF-Stratifikation vornahmen, fällt auf, dass deutlich mehr Daten zur LA-Reservoir-Strain als zur LA-Conduit- oder LA-Contraction-Strain erhoben wurden. Jin et al. publizierten im Jahr 2022 erstmalig eine Metaanalyse zur Verteilung verschiedener LA-Strain-Parameter unter HFpEF- und HFrEF-Patienten (16). Von den 61 betrachteten Studien untersuchten lediglich zwölf die LA-Contraction-Strain und lediglich fünf die LA-Conduit-Strain. Keine dieser 17 Studien schloss sowohl HFpEF- als auch HFrEF-Probanden ein. Hinzu kommt, dass keine der insgesamt 61 betrachteten Studien die LA-Conduit-Strain in der HFrEF-Population untersuchte (16).

Abgesehen vom Mangel an differenzierten LA-Strain-Daten in der HFpEF- und HFrEF-Population gilt es zu betonen, dass auch eine Stratifikation nach LVEF zu Inhomogenitäten in den Vergleichsgruppen führen kann. Bozkurt et al. kritisieren, dass es aufgrund der nicht allzu geringen Inter- und Intraobservervariabilität bei der LVEF-Bestimmung zu fehlerhaften Zuordnungen zu den Subgruppen kommen kann (9, 55). Außerdem sind Vor- und Nachlast starke Einflussgrößen, die anhand einer LVEF-Bestimmung nur unzureichend erfasst werden und die Vergleichbarkeit von Subgruppen verschiedener Studien einschränkt (9, 54, 55). Zudem werden aufgrund der Tatsache, dass häufig eine Gegenüberstellung von Probanden mit erhaltener LVEF ($\geq 50\%$) gegen Probanden mit eingeschränkter LVEF ($< 40\%$) erfolgt, Individuen mit einer mild reduzierten LVEF (41-49%) nicht ausreichend in Studien repräsentiert (9). Daten zur LA-Strain-Expression in der HFmrEF-Subgruppe liegen deshalb bis dato nur wenige vor. Untersuchungen anhand kleinere Stichproben weisen jedoch darauf hin, dass wohlmöglich auch in diesem Patientenkollektiv eine im Vergleich HFpEF-Subgruppe durchschnittlich reduzierte LA-Reservoir-, LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain vorliegt (157).

Ungeachtet der LVEF stratifizierte diese Arbeit die untersuchte HI-Population gemäß dem Vorliegen des jeweiligen HI-Stadiums und unterschied in der Datenauswertung zwischen symptomatisch und asymptomatischen HI-Probanden. Eine Betrachtung asymptomatischer Teilnehmer im HI-Stadium A erfolgte in dieser Studie jedoch nicht, da die potenzielle klinische Anwendbarkeit einer LA-Strain-Messung in diesem Kollektiv als grundlegend gering erschien. Auch Bozkurt et al. mussten feststellen, dass das HI-Stadium A unter klinisch tätigen Ärzten terminologisch unzureichend verwendet wird (9). Das mag u.a. auch daran liegen, dass aktuelle Leitlinien keine dem Stadium gerechte Therapieempfehlungen aussprechen (9). Aufgrund der hohen Gesamtprävalenzen an CVRF und kardiovaskulären Komorbiditäten in der Gesellschaft, die das HI-Stadium A definieren (u.a. arterielle Hypertonie, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und Adipositas), ist eine routinemäßige Zuführung dieser Personen zu einer Echokardiographie – und damit auch zu einer LA-Strain-Analyse – nicht möglich und sinnvoll.

Neben einer Charakterisierung der LA-Funktion bei Personen mit asymptomatischer und symptomatischer HI erfolgte in dieser Arbeit auch eine Untersuchung der LA-

Strain-Parameter auf mögliche Assoziationen mit der LV-Geometrie und der LV-Funktion. Insbesondere stellte sich die Frage, wie sich die LA-Funktion bei Veränderung der LV-Geometrie und der LV-Funktion verhält und welche Einflussgrößen hierbei besonders stark sind.

Zur Untersuchung dieses Sachverhaltes wurden gleich mehrere multivariable lineare Regressionsmodelle aufgestellt, bei denen die LA-Reservoir-GLS, die LA-Conduit-GLS und die LA-Contraction-GLS jeweils als abhängige Variablen fungierten. Die bereits oben erläuterten strukturellen und funktionellen LV-Parameter (LVEF, E/E' , E' , LVMi, RWT, EDV, ESV und LV-GLS) stellten dabei unabhängige Variablen dar. Um den Einfluss möglicher Störgrößen auf die Assoziationen herauszurechnen, wurden insgesamt drei Regressionsmodelle aufgestellt. Nach aktuellem Wissensstand handelt es sich bei der hier vorgelegten Arbeit um die erste umfassende Untersuchung zum Einfluss der LV-Geometrie und LV-Funktion auf die LA-Strain-Parameter. Die multivariablen Regressionsanalysen ergaben nach Adjustierung für Alter und Geschlecht signifikante Assoziationen zwischen allen drei LA-Strain-Parametern und jeweils nahezu allen untersuchten strukturellen und funktionellen LV-Parametern. Diese beobachteten Zusammenhänge nahmen mit zunehmender Adjustierung geringfügig ab, blieben jedoch fast alle auch im volladjustierten Modell signifikant. Lediglich zwischen E' und der LA-Contraction-GLS konnte über alle drei Modelle hinweg kein entsprechender Zusammenhang nachgewiesen werden. Zugleich fand sich im volladjustierten Modell zwischen RWD und LA-Conduit-Strain kein Zusammenhang mehr.

Der LV-Parameter, welcher insgesamt die stärkste Assoziation mit den LA-Strain-Parametern aufwies, war die LV-GLS. Verglichen mit den anderen LA-Strain-Parametern war die LA-Reservoir-GLS am stärksten mit der LV-GLS assoziiert. Die Assoziationen der LV-GLS mit der LA-Conduit-GLS und der LA-Contraction-GLS waren schwächer ausgeprägt. Der hier beobachtete Zusammenhang ließ annehmen, dass systolische LV-Dysfunktionen mit einer insgesamt verminderten LA-Funktion assoziiert sind. Diese Vermutung wurde auch durch die beobachteten Assoziationen zwischen anderen systolischen LV-Parametern und der LA-Strain bestärkt. So konnte auch für die LVEF und das ESV signifikante Zusammenhänge mit den drei LA-Strain-

Parametern dargestellt werden, die selbst im volladjustierten Modell signifikant blieben.

Neben systolischen LV-Dysfunktionen konnten in dieser Arbeit auch diastolischen LV-Dysfunktionen als bedeutsame Determinanten einer reduzierten LA-Funktion ausgemacht werden. So zeigten sich für das E/e'-Verhältnis und das EDV in allen drei Regressionsmodellen negative Zusammenhänge mit den LA-Strain-Parametern. Die Betaschätzer für das EDV lagen im Vergleich zum E/e'-Verhältnis etwas höher. E' stellte sich nur für die LA-Reservoir- und LA-Conduit-GLS als signifikanter Prädiktor heraus. Verglichen mit den systolischen LV-Parametern war die Korrelation zwischen diastolischen LV-Parametern und den LA-Strain-Parametern etwas geringer ausgeprägt. In diesem Studienkollektiv gingen somit systolische LV-Dysfunktionen stärker mit LA-Dysfunktionen einher als diastolische LV-Dysfunktionen.

Dass Veränderungen der LV-Funktion die LA-Funktion beeinflussen, ist allgemein erwiesen und auch logisch nachvollziehbar (18, 20). Beide Herzkammern stehen über die Mitralklappe in enger funktioneller Beziehung, weshalb Veränderungen des LV-Schlagvolumens, der LV-Relaxationsfähigkeit oder des LVEDP direkte Auswirkungen auf das LA und dessen Funktion und Geometrie haben (19, 40, 76). Andererseits haben auch in umgekehrter Weise Veränderungen der LA-Funktion einen Einfluss auf die LV-Funktion. So betonen Thomas et al., dass ein Verlust der LA-Kontraktionsfunktion, wie es bspw. im Rahmen eines VHF auftritt, das LV-Schlagvolumen um schätzungsweise 20-30 % reduziert (19).

Auswirkungen einer LVDD auf das LA sind besonders gut erforscht. In der Diagnostik der LVDD stellte sich die Erhebung der LA-Strain mittels Echokardiographie bereits als hoch sensitiver Marker heraus (19, 80). Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass kein einzelner echokardiographischer Parameter allein die Diagnosestellung einer LVDD ermöglicht, konnten mehrere Autoren, wie bspw. Morris et al. oder Frydas et al., feststellen, dass sich durch die Hinzunahme von LA-Strain-Parametern zu anderen diagnostischen Parametern die Detektionsrate von Patienten mit LVDDs steigern ließ (78, 80). Insbesondere in frühen Stadien der LVDD hat sich die LA-Strain als sensitiver Parameter herausgestellt. Brecht et al. untersuchten hierzu anhand einer Bevölkerungsstichprobe aus 473 weiblichen Probandinnen den Zusammenhang

zwischen den verschiedenen LA-Strain-Parametern und unterschiedlichen Stadien der LVDD (159). Die Autoren stellten fest, dass es mit einer Verschlechterung der LVDD zu charakteristischen, graduellen Veränderungen der LA-Strain kommt. In frühen Stadien der LVDD konnte so bereits ein Abfall der LA-Reservoir- und LA-Leitungsfunktion beobachtet werden. Zugleich kam es zu einer Zunahme der LA-Kontraktionsfunktion. Dies kann dadurch erklärt werden, dass mit Zunahme des LV-Füllungsdruck eine linksatriale Kompensationsreaktion eintritt, die durch Zunahme der LA-Kontraktion die Aufrechterhaltung der Ventrikelfüllung gewährleisten soll. In fortgeschrittenen Stadien der LVDD konnte jedoch beobachtet werden, dass auch dieser Kompensationsmechanismus zum Erliegen kommt. Bei Probandinnen mit höhergradigen LVDDs konnten die Autoren deshalb im Vergleich zu Probandinnen mit geringgradigen LVDDs einen Abfall aller LA-Strain-Werte feststellen (159). Auch eine Studie von Singh et al. beobachtete eine distinktive Eigenschaft der LA-Strain in Bezug auf die diastolische LV-Funktion und unterstreicht damit die Ergebnisse von Brecht et al. und die dieser Arbeit. Allerdings schlossen Singh et al. lediglich 90 Probanden mit erhaltener LVEF (HFpEF) in ihre Studie ein, eine Betrachtung der HFrEF-Subgruppe erfolgte durch die Autoren nicht (160).

Genau wie Brecht et al. und Singh et al. konnte auch diese Arbeit den engen Zusammenhang zwischen LA-Dysfunktionen und diastolischen LV-Dysfunktionen untermauern. Erstmals konnte so anhand einer großen, mehr als 1800 Personen mit HI umfassenden Stichprobe gezeigt werden, dass LVDDs, quantifiziert durch ein pathologisches E/e' -Verhältnis, E' oder EDV, Auswirkungen auf alle Phasen der linksatrialen Funktion haben. Die LA-Strain stellte sich hierbei in einem breiten Studienkollektiv aus asymptomatischen und symptomatischen HI-Probanden als bedeutsame Determinante einer diastolischen LV-Dysfunktion heraus.

Nicht nur diastolische, sondern auch systolische LV-Dysfunktionen zeigten in der hier vorgestellten Arbeit eine signifikante Assoziation mit der LA-Funktion. LVEF, LV-GLS und ESV waren über alle Regressionsmodelle hinweg die Parameter mit dem größten beobachteten Einfluss auf die LA-Strain. Auch anderweitige Studien konnten diese Assoziationen belegen. So wurde in einer umfassenden Metaanalyse von Jin et al. deutlich, dass bei HFrEF-Patienten im Vergleich zu HFpEF-Patienten neben einer verminderten LVEF auch durchschnittlich niedrigere LA-Strain-Werte aufweisen (16).

Eine dieser Studien, die in die Metaanalyse von Jin et al. miteingeflossen sind, war die von Santos et al. aus dem Jahr 2014, welche 135 HFpEF-Probanden mit einer LVEF von mindestens 45 % nach deren LA-Reservoir-Strain stratifizierte (163). In dieser Studie gingen – selbst unter Probanden mit normwertige LVEF – Reduktionen der LA-Reservoir-Strain mit Reduktionen der LVEF einher. Darüber hinaus konnte auch festgestellt werden, dass Probanden mit einer reduzierten LA-Reservoir-Strain auch eine reduzierte LV-GLS aufweisen (163). Im Gegensatz zu dieser Arbeit zeigte sich jedoch in der Stichprobe von Santos et al. keine Assoziation zwischen dem ESV und der LA-Reservoir-Strain, ebenso wenig wie zwischen den diastolischen LV-Parametern (E/E' , E' , EDV) und der LA-Reservoir-Strain (163). Ursächlich hierfür könnte zum einen die deutlich kleinere Studienpopulation sein. Zum anderen könnte auch der Ausschluss von Personen mit reduzierter LVEF eine Rolle gespielt haben. Abgesehen davon ist zu kritisieren, dass der Zusammenhang zwischen der LV-Funktion und der LA-Conduit-, bzw. der LA-Contraction-Strain von den Autoren nicht untersucht wurde (163). Somit wurde die linksatriale Funktion der Studienteilnehmer, anders als in dieser Arbeit, nur anhand der LA-Reservoir-Strain charakterisiert, was der Komplexität der LA-Funktion nicht gerecht wird.

Wie bereits erwähnt, fällt bei der Betrachtung bisher publizierte Studien zum Zusammenhang zwischen der LV-Funktion und der LA-Funktion auf, dass zahlreiche Studien eine Stratifikation der HI-Probanden nach LVEF durchführten, woraufhin die Subgruppen HFpEF und HFrEF getrennt voneinander betrachtet wurden. In dieser Arbeit ist anders verfahren worden, indem man ein Kollektiv aus Teilnehmern untersuchte, welches sowohl aus Personen mit erhaltener als auch reduzierter LVEF bestand. Einschlusskriterium war lediglich eine quantifizierbare strukturelle oder funktionelle Herzerkrankung (entsprechend HI-Stadium B oder höher). Dass nun aus solch einer diversen HI-Population eine so starke Assoziation zwischen LV-Dysfunktionen und LA-Dysfunktionen anhand gleich mehrerer LA-Strain-Parameter herausgestellt werden konnte, ist eine durchaus neue und relevante wissenschaftliche Erkenntnis.

Nicht zuletzt stellte diese Arbeit auch Zusammenhänge zwischen der LV-Geometrie und der LA-Funktion fest. Als Parameter der LV-Geometrie wurden in dieser Stichprobe der linksventrikuläre Massenindex (LVMI) und die relative Wanddicke

(RWT) erhoben. Diese beiden echokardiographischen Parameter werden im klinischen Alltag herangezogen, um eine Differenzierung zwischen normaler LV-Geometrie, konzentrischem Remodeling, konzentrischer LV-Hypertrophie und exzentrischer LV-Hypertrophie vorzunehmen. Anhand der Regressionsanalysen stellte sich heraus, dass auch diese beiden strukturellen LV-Parameter mit allen drei LA-Strain-Parametern signifikant assoziiert sind. Die RWT war zwar einer der LV-Parameter mit der insgesamt schwächsten Assoziation zu den drei LA-Strain-Parametern. Dennoch blieb selbst diese Assoziation über nahezu alle Regressionsmodelle signifikant.

Einen Zusammenhang zwischen der LV-Geometrie und der LA-Funktion konnten auch Tadic et al. im Jahr 2015 anhand von 213 Studienteilnehmern mit arterieller Hypertonie feststellen (189). Sie stellten fest, dass Personen mit konzentrischen und exzentrischen LV-Hypertrophien eine durchschnittlich verringerte LA-Reservoir- und LA-Conduit-Funktion bei gleichzeitig erhöhter LA-Kontraktionsfunktion aufwiesen. Zwar handelte es sich bei Tadic et al. nicht um ein HI-Kollektiv, jedoch zeigten die Autoren exemplarisch anhand der LA-Strain, dass unter Individuen mit LV-Hypertrophien auch LA-Dysfunktionen häufiger einhergehen (189). Bei HI-Patienten sind Auswirkung von LV-Hypertrophien auf die LA-Strain dennoch nur schlecht erforscht. Zusammenhänge zwischen der LV-Geometrie und LA-Dysfunktionen lassen sich häufig nur in deskriptiven Datenanalysen erkennen und sind nicht durch Regressionsanalysen belegt. So auch in einer Studie von Santos et al., welche verschiedene Determinanten der LA-Funktion unter HFpEF-Patienten untersuchten. Hier zeigte sich bei Probanden mit eingeschränkter LA-Reservoir-GLS ein erhöhter LVMi (163). Interessanterweise konnte nur für die linksventrikuläre Masse, indexiert nach der Körpergröße, ein Zusammenhang mit der LA-Strain nachgewiesen werden. Hierbei handelte es sich um dieselbe Indexbildung (Körpergröße in $m^{2,7}$), die auch in dieser Arbeit durchgeführt wurde. Führten die Autoren jedoch eine Indexbildung nach der Körperoberfläche durch, so fand sich kein Zusammenhang mehr zwischen LVM und LA-Strain (163). Eine Erhebung der RWT wurde von den Autoren nicht durchgeführt.

Zusammengefasst lässt sich anhand der vorliegenden Daten aus dieser Arbeit ebenso erkennen, dass auch strukturelle Veränderungen des LV mit LA-Dysfunktionen

einhergehen. Diese Arbeit konnte erstmals anhand von multivariablen Regressionsanalysen zur LA-Reservoir-, LA-Conduit- und LA-Contraction-Strain darlegen, wie groß der Einfluss der LV-Geometrie auf die LA-Funktion unter HI-Patienten ist. Aufgrund der Größe der Studienstichprobe ließen sich in dieser Arbeit selbst kleinste Assoziationen, wie die zwischen der RWT und der LA-Conduit-Strain, nachweisen.

Unter kritischer Betrachtung all dieser Assoziationen von strukturellen und funktionellen LV-Parametern mit der LA-Strain stellt sich die Frage, ob eine LA-Dysfunktion, quantifiziert durch die LA-Strain, als eigenständiger, relevanter Marker für eine kardiale Dysfunktion bei Patienten mit HI dienen kann. Anhand der hier vorgelegten Daten wurde deutlich, dass die LA-Strain eng mit der systolischen und diastolischen LV-Funktion sowie der LV-Geometrie assoziiert ist. Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass LA-Dysfunktionen insbesondere durch strukturelle und funktionelle Malignkonstitutionen des linken Ventrikels erklärbar sind. Ein diagnostischer Mehrwert der LA-Strain ist durch diese Resultate daher nicht unmittelbar ersichtlich. Jedoch ist zu bedenken, dass eine Ursache-Wirkungs-Beziehung aus den Regressionsmodellen wie in dieser Arbeit nicht abgeleitet werden kann. Veränderungen der LV-Geometrie und LV-Funktionen können umgekehrt auch Folge einer LA-Dysfunktion sein. Bisbal et al. veröffentlichten zu diesem Sachverhalt eine Übersichtsarbeit, welche die zahlreichen Auswirkungen atrialer Dysfunktionen beleuchtet (14). So zählen zur den Folgen atrialer Dysfunktionen nicht nur eine Verschlechterung der Herzfunktion im Allgemeinen, sondern auch das Neuauftreten von Symptomen und eine Verschlechterung der Lebensqualität. Die Autoren postulierten deshalb, dass das primäre Vorhofversagen („atrial failure“) ein besonders relevantes, klinisches Krankheitsbild sei, das weiterer Forschung bedarf (14). Dennoch stößt man im wissenschaftlichen Diskurs auch auf widersprüchliche Meinungen. Im Gegensatz zu Bisbal et al. vertreten bspw. Badano et al. die Ansicht, dass LA-Strain-Messungen in einer Vielzahl der Fälle durch Messungen im LV erklärt werden können (20). Dieser wissenschaftliche Standpunkt lässt sich durch die Ergebnisse dieser Arbeit gewiss untermauern. Deshalb erscheint es in besonderem Maß relevant, in Studien zum diagnostischen und prognostischen Wert der LA-Strain eine simultane

Betrachtung der LV-Funktion und LV-Geometrie der Probanden durchzuführen, um den expliziten Mehrwert der LA-Strain-Analyse genau abzuschätzen zu können (20).

Vor diesem Hintergrund war es das übergeordnete Ziel dieser Arbeit, diesen potenziell eigenständigen prädiktiven Mehrwert der LA-Strain für HI-Patienten erstmals umfassend zu untersuchen. Grundlage für die prospektive Analyse waren die aus der MyoVasc-Studie gewonnenen Ereignisdaten für die zuvor festgelegten primären Studienendpunkte. Die Größe der Studienstichprobe ermöglichte es, den prädiktiven Wert der LA-Strain nicht nur in der gesamten Studienpopulation zu ermitteln, sondern auch in den jeweiligen Subgruppen, stratifiziert nach HI-Stadien, zu analysieren.

Der in dieser Arbeit untersuchte primäre Studienendpunkt war die Verschlechterung der HI („*worsening of heart failure*“; WoHF). Bei der WoHF handelte es sich um einen zusammengesetzten klinischen Endpunkt, welcher sich, je nach betrachtetem HI-Stadium, aus mehreren möglichen Ereignissen zusammensetzte. Bei Probanden im asymptomatischen HI-Stadium B konnte dies das Eintreten eines kardialen Todes oder der Übergang in ein symptomatisches HI-Stadium sein. In den HI-Stadien C oder D galt neben dem Eintreten eines kardialen Todes auch eine HI-assoziierte Hospitalisation als WoHF.

Verglichen mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten zur WoHF, entschied man sich in dieser Arbeit für eine pragmatische Auslegung der WoHF (30). Während Greene et al. im Jahr 2023 eine WoHF lediglich als Aggravation von HI-typischen Symptomen oder Zeichen bei Patienten mit chronischer HI bezeichneten, betrachtete man in dieser Arbeit insbesondere das Auftreten erstmaliger Symptome einer zuvor asymptomatischen HI als WoHF (30). Zugleich wurden bei Personen mit bereits bestehender HI-Symptomatik nur solche Ereignisse im Sinne einer WoHF gewertet, die genau zu quantifizieren waren und zugleich retrospektiv eindeutig mit einer mutmaßlich intrinsischen Verschlechterung der HI in Verbindung gebracht werden konnten (HI-assoziierte Hospitalisation, kardialer Tod). Die einfache Notwendigkeit einer Therapieeskalation im ambulanten Setting, welche nicht zu einer Hospitalisation führte, wurde in dieser Arbeit aus pragmatischen Gründen nicht in die Definition einer WoHF einbezogen.

Autoren wie Butler et al. kritisieren diese Herangehensweise, da sich eine bereits symptomatisch gewordene HI verständlicherweise auch ohne Eintritt einer Hospitalisation verschlechtern kann (190). Jedoch ist die Detektion einer solchen WoHF in klinischen Studien schwierig. Zum einen fehlt es bis heute an einer allgemeingültigen Definition für eine WoHF durch die Fachgesellschaften, die sich auf klinische Studien übertragen lässt. Zum anderen existieren nur wenige diagnostische Möglichkeiten (z.B. LVEF, NT-proBNP) zur Unterscheidung einer „stabilen“ HI von einer progressiven HI im ambulanten Setting. Hinzu kommt, dass nach Therapiebeginn bei unzureichender Symptomkontrolle oft nicht eindeutig klar ist, ob ein intrinsischer Progress der HI oder ein zuvor unzureichendes Therapieregime für die WoHF verantwortlich ist. Insgesamt lässt sich daher erkennen, dass die Entwicklung geeigneter Verlaufsparemeter abseits der präsentierten Symptomatik essenziell ist, um gefährdete Patienten mit einer progressiven HI-Erkrankung frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. Diese Arbeit beschäftigt sich deshalb mit der Frage, ob die LA-Strain-Analyse in Zukunft diese Lücke schließen kann.

Unabhängig der jeweiligen Auslegung konnte die klinische Bedeutsamkeit einer WoHF bereits in zahlreichen Studien an großen Studienkollektiven untermauert werden. Butler et al. beobachtet beispielsweise in einer Untersuchung an mehr als 11.000 HI-Probanden mit reduzierter LV-Funktion (HFrEF), dass 17 % dieser Individuen nach Erhalt der Erstdiagnose nach spätestens 18 Monaten eine WoHF erfuhren (31). Hierbei definierten die Autoren eine WoHF als eine zuvor mehr als 90 Tage stabile HI-Erkrankung, die anschließend aufgrund einer klinischen Verschlechterung zu einer HI-Hospitalisation führte oder den Einsatz von intravenösen Diuretika erforderte. Besorgniserregend war darüber hinaus, dass unter diesen Personen, welche eine WoHF erfuhren, die Zwei-Jahresmortalität bei 22,5 % lag (31). Eine Betrachtung des HFpEF-Kollektivs erfolgte durch die Studie von Butler et al. jedoch nicht. Dieser Aspekt ist besonders zu kritisieren, da die Gesamtmortalität, Hospitalisationsrate, Dauer der Hospitalisation und die Einschränkung der Lebensqualität unter HFpEF-Patienten in etwa gleich hoch ist, wie die unter HFrEF-Patienten (3, 51).

Unabhängig der zugrundeliegenden LVEF unterstreichen weitere Studienergebnisse von Greene et al. die Bedeutung einer WoHF bei hospitalisierten Patienten. So konnte bereits anhand einer Stichprobe aus Minnesota mit mehr als 22.000 hospitalisierten

Personen mit HI gezeigt werden, dass eine Hospitalisation aufgrund einer WoHF im Gegensatz zu einer Hospitalisation aufgrund einer inzidenten HI nicht nur mit einer relativ erhöhten Krankenhaussterblichkeit einhergeht, sondern auch mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität und einer erhöhten Rate an erneuten Hospitalisationen (33).

Vor dem Hintergrund des ersichtlichen progressiven Charakters der HI, der infausten Prognose bei Eintreten einer WoHF und der bereits in dieser Arbeit getätigten Beobachtung, dass Patienten in symptomatischen HI-Stadien niedrigere LA-Strain-Werte aufweisen als asymptomatische HI-Patienten, stellte sich diese Arbeit nun der Frage, ob die Ausprägung der LA-Strain auch mit dem Risiko für das Eintreten einer WoHF assoziiert ist.

Diese Arbeit konnte nun erstmals anhand einer großen Stichprobe mit symptomatischen und asymptomatischen HI-Probanden belegen, dass es einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der LA-Strain-Parameter und dem Risiko für eine WoHF gibt. Inzidenzkurven belegten, dass in der vierten Quartile jedes einzelnen der drei LA-Strain-Parameter (d.h. unter den Probanden mit der niedrigsten Ausprägung der LA-Strain-Parameter) das höchste Risiko für eine WoHF innerhalb des Beobachtungszeitraum von sechs Jahren bestand. Verglichen mit den anderen LA-Strain-Parametern wies v.a. die LA-Conduit-GLS in den Quartilen eins bis drei die beste Diskriminationsfähigkeit für den Endpunkt WoHF auf.

Ein Zusammenhang zwischen der LA-Strain und der WoHF wurde auch in den HI-Subgruppen beobachtet. Während sich unter den asymptomatischen HI-Probanden anhand der Inzidenzkurven lediglich ein vager Zusammenhang erkennen ließ, war unter den symptomatischen HI-Probanden im Stadium C und D die Assoziation zwischen den LA-Strain-Parametern und dem klinischen Endpunkt besonders deutlich. Die LA-Reservoir-GLS schien im Vergleich zu den anderen LA-Strain-Parametern unter den symptomatischen HI-Probanden die beste Diskriminationsfähigkeit zu haben.

Anhand der Beobachtungen in dieser Arbeit wurde daher deutlich, dass die Quantifikation von LA-Dysfunktionen mithilfe der Strain-Technologie bei HI-Patienten generell einen wesentlichen prädiktiven Wert besitzt. Eine Vielzahl an Studien attestierte der LA-Strain bereits anhand von Untersuchungen in unterschiedlichen

Studienkollektiven eine gewisse Bedeutung in der Vorhersage des Mortalitäts- oder Hospitalisationsrisikos (114, 152, 164, 172). Häufig fokussierten sich die Autoren hierbei auf ein bestimmtes Patientenkollektiv (HFpEF oder HFrEF) oder betrachteten einen LA-Strain-Parameter, meist die LA-Reservoir-Strain oder die PALS, im Besonderen (112, 114, 116, 152, 164). Hierbei handelte es sich oft um Stichproben an wenigen hundert Personen mit HI (114, 164). Im Vergleich dazu kann die vorliegende Arbeit eine Studienstichprobe von mehr als 1800 Personen HI aufweisen, welche Teilnehmer mit erhaltener und eingeschränkter LVEF einschloss und diese über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu sechs Jahren verfolgte. Darüber hinaus handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine der wenigen Studien, welche eine LA-Strain-Analyse in allen Phasen der LA-Funktion durchführte und die gewonnenen Daten auf deren prädiktiven Wert getrennt untersuchte und auswertete. Zugleich wurde mit der WoHF ein bedeutsamer klinischer Endpunkt in den Mittelpunkt gestellt, der neben dem Eintritt einer Hospitalisation und dem eines kardialen Todes auch das erstmalige Auftreten von HI-typischen Symptomen abbildete. Umso bedeutsamer ist es deshalb, dass die Ausprägung gleich aller LA-Strain-Parameter, welche zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erhoben wurden, mit dem Risiko für eine WoHF assoziiert waren.

Um den aus den Inzidenzkurven hervorgehenden, prognostischen Wert der LA-Strain-Parameter für die Vorhersage einer WoHF zu quantifizieren und zu verdeutlichen, führte man in dieser Arbeit zusätzlich mehrere separate multivariable Cox-Regressionsanalysen durch. Hiermit sollte untersucht werden, wie stark der Zusammenhang zwischen den einzelnen LA-Strain-Parametern und dem Risiko für eine WoHF ist und ob es sich hierbei um einen von klinischen und echokardiographischen Einflussgrößen unabhängigen Zusammenhang handelt. Jeder LA-Strain-Parameter wurde hierzu separat betrachtet und in jeweils fünf Regressionsmodellen analysiert. Es erfolgte sowohl eine umfassende Regressionsanalyse im gesamten Studienkollektiv als auch in der Subgruppe der Personen mit symptomatischer HI in den HI-Stadien C und D.

Die hierdurch gewonnenen Daten wiesen in der gesamten Studienpopulation einen starken signifikanten Zusammenhang zwischen allen drei LA-Strain-Parametern und dem Eintritt einer WoHF nach. Der Parameter, der den größten prädiktiven Wert für eine WoHF aufwies, war die LA-Reservoir-GLS. Nach Adjustierung für Alter und

Geschlecht bedeutete eine Reduktion der LA-Reservoir-GLS pro Standardabweichung (SD) ein mehr als doppelt so hohes Risiko für eine WoHF (HR: 2,12; 95%CI: 1,84-2,45; $p < 0,0001$). Auch die LA-Conduit- (HR: 1,87; 95%CI: 1,62-2,16; $p < 0,0001$) und LA-Contraction-GLS (HR: 1,62; 95%CI: 1,43-1,84; $p < 0,0001$) stellten sich als starke signifikante Prädiktoren für das klinische Outcome der Studienteilnehmer heraus. Dieser Zusammenhang zwischen den LA-Strain-Parametern und dem Risiko für eine WoHF nahm mit zunehmender Adjustierung zwar ab, blieb jedoch selbst nach vollständiger Adjustierung – inklusive struktureller und funktioneller LV-Parameter – bei allen drei LA-Strain-Parameter signifikant.

Ähnliche Ergebnisse brachte eine Analyse der symptomatischen HI-Subgruppe. Insgesamt zeigte sich hier, im Vergleich zur gesamten Studienpopulation, ein geringer, wenn auch weiterhin starker und signifikanter Zusammenhang zwischen den LA-Strain-Parametern und dem Risiko für eine WoHF. So konnte nach Adjustierung für Alter und Geschlecht unter Probanden in den HI-Stadien C und D ein um 83 % erhöhtes Risiko pro SD in der LA-Reservoir-GLS nachgewiesen werden. Entsprechend dazu fand sich bei Betrachtung der LA-Conduit-GLS, bzw. der LA-Contraction-GLS ein um 58 %, bzw. 46 % erhöhtes Risiko für eine WoHF pro SD. Auch in dieser Subgruppe nahm mit zunehmender Adjustierung der prädiktive Wert der LA-Strain-Parameter ab. Nach vollständiger Adjustierung blieb der Zusammenhang zwischen LA-Reservoir-GLS und WoHF, sowie der zwischen LA-Contraction-GLS und WoHF weiterhin signifikant. Der prädiktive Wert der LA-Conduit-GLS konnte nach Adjustierung für strukturelle und funktionelle LV-Parameter allerdings nicht mehr nachgewiesen werden. In Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten stellte sich die LA-Conduit-GLS aber auch in dieser Subgruppe als davon unabhängiger Prädiktor heraus.

Insgesamt konnte anhand dieser Arbeit eindrücklich dargelegt werden, dass unabhängig von Alter, Geschlecht, CVRF und kardiovaskulären Komorbiditäten eine LA-Dysfunktion jeglicher Form (Reservoir-, Leitungs- oder Kontraktionsdysfunktion) mit einem erhöhten Risiko für eine WoHF einhergeht. Noch viel mehr konnte dargelegt werden, dass mehrere LA-Strain-Parameter bei Personen mit symptomatischer als auch asymptomatischer HI als eigenständige und von der LV-Geometrie und LV-

Funktion unabhängige echokardiographische Prädiktoren für die Verschlechterung der HI anzusehen sind.

Bisher existieren nur wenige vergleichbare Daten, die den prognostischen Wert der LA-Strain-Parameter explizit für das Risiko einer WoHF in solch einem Umfang untersuchten. Eine der relevantesten Studien zu diesem Sachverhalt veröffentlichten Diomede et al. im Jahr 2023, in der die Autoren die LA-Funktion von lediglich 211 HI-Probanden mithilfe der LA-Strain im ambulanten Umfeld untersuchten (191). Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug 63 Jahre, der Anteil männlicher Probanden lag bei 78 %. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug nur 14 Monate, in welcher bei 37 Teilnehmer ein Ereignis im Sinne einer WoHF eingetreten ist. Eine WoHF wurde hierbei als kombinierter Endpunkt definiert, der durch eine HI-Hospitalisation, Stattfinden einer Herztransplantation oder Eintritt eines kardiovaskulären Todes aufgrund einer Verschlechterung der HI erreicht werden konnte. Anhand von Regressionsanalysen konnten auch Diomede et al. eine Assoziation der LA-Reservoir- und LA-Contraction-Strain mit dem Risiko einer WoHF aufzeigen. Dabei adjustierten die Autoren jedoch nur nach einigen wenigen klinischen Variablen, hierzu zählten Alter, Herzfrequenz, bestehende Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz, GFR, LVEF sowie NYHA-Stadium. Weitere wichtige Variablen wie bspw. Geschlecht, arterielle Hypertonie oder KHK wurden nicht miteinberechnet. Ebenso erfolgte keine Adjustierung nach der LV-Funktion oder LV-Geometrie, was zu kritisieren ist. Darüber hinaus konnte keinerlei Zusammenhang zwischen der LA-Conduit-Strain und WoHF nachgewiesen werden, was möglicherweise auf die im Vergleich zu dieser Arbeit geringere Ereigniszahl zurückzuführen ist. Jedoch stellten die Autoren fest, dass unter Hinzunahme von echokardiographischen Parametern der diastolischen LV-Funktion, wie z.B. E/e' , die prognostische Aussagekraft der LA-Strain-Parameter weiter gesteigert werden konnte (191). Insgesamt unterstützen so die aktuellen Daten von Diomede et al. die Ergebnisse dieser Arbeit. Dennoch bilden sie nur annähernd das unabhängige prädiktive Potential der LA-Strain-Parameter ab wie es aus dieser Arbeit hervorgeht. Eine Subgruppenanalyse zwischen verschiedenen HI-Stadien fand nicht statt. Ebenso ist anzumerken, dass in der Definition einer WoHF von Diomede et al. das erstmalige

Auftreten von HI-typischen Symptomen bei zuvor asymptomatischen HI-Probanden nicht abgebildet wurde (191).

Im Jahr 2022 konnten Jia et al. eine erste Metaanalyse zum prognostischen Wert der LA-Strain bei HI-Patienten veröffentlichen (168). Hierbei schlossen die Autoren 17 Studien mit insgesamt 7787 Teilnehmern ein, von welchen 3029 Teilnehmer den kombinierten, primären Endpunkt, bestehend aus kardialer Hospitalisation und Tod, erreichten. In dieser Metaanalyse wurden jedoch auch solche Hospitalisationen in die Endpunktanalyse mit einbezogen, die nicht explizit auf eine HI zurückgeführt werden konnten (z.B. Apoplex, Myokardinfarkt oder Vorhofflimmern). Ein Rückschluss auf eine WoHF ist somit nicht gänzlich möglich. Trotzdem konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme der PALS mit einer Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt einherging (168). Eine Untersuchung der LA-Conduit- oder LA-Contraction-GLS in Bezug auf den Endpunkt erfolgt in dieser Metanalyse jedoch nicht.

Zusammenfassend lassen die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Literatur daher darauf schließen, dass LA-Dysfunktionen im Allgemeinen als Vorboten einer drohenden Aggravation der HI betrachtet werden können. Dies betrifft sowohl Dysfunktionen in der Reservoirphase als auch Dysfunktionen in der Leitungs- und Kontraktionsphase des LA. Eindrücklich konnte mithilfe dieser Arbeit gezeigt werden, dass mithilfe der LA-Strain-Analyse ebendiese LA-Dysfunktionen detektiert werden können. Besonders herauszustellen ist die Beobachtung, dass unter allen HI-Probanden dieser Stichprobe alle LA-Strain-Parameter unabhängig von der systolischen und diastolischen LV-Funktion und auch unabhängig der LV-Geometrie mit dem Endpunkt WoHF assoziiert waren. Diese Erkenntnisse untermauern die Komplexität der atrialen Pathophysiologie und unterstützen das Konzept einer primären atrialen Myopathie, die einen wesentlichen Beitrag zur Entstehung und dem Voranschreiben einer HI leistet (14, 18). Weitere Untersuchungen sind nun notwendig, um herauszufinden, wie diese gewonnen Erkenntnisse zu einer verbesserten Therapie und dadurch zu einer verbesserten Prognose von HI-Patienten mit erhöhtem Risiko für eine WoHF führen können.

Limitationen

Eine der Schwächen der linksatrialen Strain-Analyse ist deren Abhängigkeit von der echokardiographischen Bildqualität. Der Einfluss der Bildqualität auf die LA-Strain wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Darüber hinaus konnten in der vorgelegten Arbeit zahlreiche Probanden aufgrund fehlender oder mangelhafter Bilddaten nicht einer Strain-Analyse zugeführt werden. Häufig sind anatomische Verhältnisse wie beispielsweise Adipositas oder Kachexie ursächlich für eine eingeschränkte Bildqualität. Die Nichtbeachtung solcher Individuen könnte die Ergebnisse verzerrt haben.

Eine weitere Schwäche der LA-Strain-Analyse besteht in der Untersuchung von Patienten mit Vorhofflimmern. Reservoir-, Leitungs- und Kontraktionsphase des Vorhofs sind in diesem Falle gestört. Dies führt dazu, dass LA-Strain-Daten in diesem Patientenkollektiv mit LA-Strain-Daten von Patienten mit Sinusrhythmus nur unzureichend verglichen werden können. Aufgrund dessen wurden Probanden, welche zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung Vorhofflimmern aufwiesen, nicht in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Daraus folgt jedoch, dass die gewonnenen Ergebnisse dieser Arbeit nicht auf dieses wichtige Patientenkollektiv übertragen werden können. Eine aktuelle Studie aus Japan konnte jedoch zeigen, dass auch bei Patienten mit Vorhofflimmern und akuter HI die LA-Reservoir-Strain bestimmt werden kann und diese mit der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität assoziiert ist (192).

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass der Einfluss von Herzklappenvitien auf die LA-Strain in dieser Arbeit nicht untersucht wurde. Bekannt ist, dass vor allem die Mitralklappeninsuffizienz als häufigste Herzklappenerkrankung aufgrund der engen anatomischen Beziehung zum LA einen wesentlichen Einfluss auf die LA-Geometrie und LA-Funktion hat (95-97). Jedoch wurden weder Insuffizienzen noch Stenosen jeglicher Herzklappen bei den Teilnehmern erhoben. Inwiefern also Veränderungen der LA-Strain-Parameter auf Herzklappenvitien zurückzuführen waren und ob diese den prädiktiven Wert der LA-Strain-Parameter beeinflussten ist nicht zu sagen.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ergibt sich durch den uneinheitlich definierten Terminus einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz (WoHF). Bisher existieren

weder laborchemische noch bildgebende Parameter, die eine intrinsische WoHF zweifelsfrei kennzeichnen. Aufgrund dessen wurden in dieser Arbeit klinische Ereignisse wie eine Hospitalisation, Tod oder das Neuauftreten von Symptomen für die Definition herangezogen, welche möglichst eng mit einem relevanten Progress der HI-Erkrankung vergesellschaftet sind. Eine Abbildung der Probanden, die eine WoHF im Nachbeobachtungszeitraum tatsächlich erlitten, ist hierdurch jedoch nur annähernd möglich. Teilnehmer, welche eine Aggravation von bereits bestehenden HI-Symptomen erlitten und nicht hospitalisiert wurden, sind nicht erfasst worden. Es ist daher möglich, dass die Ereignisrate der WoHF im Studienkollektiv unterschätzt wurde.

Ausblick

Die linksatriale Funktion ist bei Patienten mit symptomatischer HI im Vergleich zu Patienten mit asymptomatischer HI deutlich eingeschränkt. Dies betrifft sowohl die Reservoir- und Leitungsfunktion als auch Kontraktionsfunktion des LA. Darüber hinaus sind LA-Dysfunktionen unabhängig mit einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der HI assoziiert. Mithilfe der linksatrialen Strain-Analyse können diese LA-Dysfunktionen bei Patienten mit HI quantifiziert werden. Die Hinzunahme der LA-Strain-Parameter in Modelle zur Risikostratifikation von HI-Patienten ist daher in Zukunft denkbar. Vergleichsanalysen mit anderweitigen etablierten Diagnostikinstrumenten wie etwa dem NT-proBNP als laborchemischen Marker der HI wären jedoch nützlich, um den prognostischen Wert der LA-Strain-Analyse weitergehend zu validieren. Weitere klinische Studien sind notwendig, um signifikante Cut-Offs für die LA-Strain-Parameter zu ermitteln, unter Anwendung derer Patienten mit erhöhtem Risiko für eine WoHF sicher erkannt werden können. Darüber hinaus gilt es nun zu erforschen, ob mithilfe einer geeigneten HI-Therapie die LA-Funktion verbessert und damit eine Verschlechterung der HI verzögert oder gar verhindert werden kann.

6 Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist ein weltweit häufiges, relevantes und komplexes Syndrom in der erwachsenen Bevölkerung mit steigender Prävalenz und hoher Hospitalisations- und Mortalitätsrate (1, 3, 5). Typische Symptome und Zeichen sind Luftnot, Belastungsintoleranz, Herzrhythmusstörungen oder periphere Ödeme, welche auf eine strukturelle oder funktionelle Herzerkrankung zurückzuführen sind. Laborchemische und bildgebende Untersuchungsmethoden nehmen einen hohen Stellenwert in der Diagnostik dieser Erkrankung ein (7, 9). Als wichtigste Untersuchungsmethode gilt die transthorakale Echokardiographie, welche immer präzisere Möglichkeiten bietet, um die kardiale Geometrie und Funktion von Herzinsuffizienzpatienten zu untersuchen. Eine dieser modernen echokardiographischen Methoden ist die Strain-Analyse. Sie analysiert die Kontraktilität und Relaxationsfähigkeit von Herzmuskelzellen anhand von echokardiographischen Bilddaten und liefert so dezidierte Informationen zur systolischen und diastolischen Herzfunktion (13). Neben Veränderungen der Geometrie und Funktion der linken Herzkammer spielen auch Pathologien der Vorhöfe eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und dem Voranschreiten einer Herzinsuffizienz (14, 18, 19). Ziel dieser Arbeit war es, mithilfe der Strain-Analyse zu untersuchen, ob zwischen Personen in verschiedenen Herzinsuffizienzstadien Unterschiede in der Vorhoffunktion bestehen. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob linksatriale Dysfunktionen – quantifiziert durch die Strain-Analyse – mit einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz assoziiert sind.

Die untersuchte Stichprobe umfasste 1891 Teilnehmer der in Mainz basierten, prospektiven MyoVasc-Kohortenstudie. Eingeschlossen wurden Personen aus der Rhein-Main-Region mit asymptomatischer und symptomatischer Herzinsuffizienz in den Stadien B bis D gemäß der universellen Definition der Herzinsuffizienz der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (9). Das Alter der Probanden lag zwischen 35 und 84 Jahren. Neben den Bilddateien aus der transthorakalen Echokardiographie, welche während der Eingangsuntersuchung erhoben wurden, flossen auch Daten aus Computer-assistierten Interviews sowie anthropometrischen und laborchemischen

Messungen in die Untersuchung mit ein. Mithilfe der Strain-Analyse wurde sowohl die Reservoir-, als auch die Leitungs- und Kontraktionsfunktion des linken Vorhofs quantifiziert. Die Daten wurden mithilfe des Programms „QLab“ (Version 9.0.1, *Philips Medical Systems*, Niederlande) erhoben und mehrfach auf ihre Plausibilität hin geprüft.

Anhand der linksatrialen Strain-Daten konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass Personen mit symptomatischer Herzinsuffizienz im Vergleich zu Personen mit asymptomatischer Herzinsuffizienz eine signifikant geringere Reservoir-, Leitungs- und Kontraktionsfähigkeit des linken Vorhofs aufweisen. Separate lineare Regressionsanalysen erbrachten enge Assoziationen zwischen den Strain-Werten zur Reservoir-, Leitungs- und Kontraktionsfunktion des linken Vorhofs und echokardiographischen Parametern, welche die Funktion und Geometrie des linken Ventrikels widerspiegeln. Insgesamt stellten sich alle drei Strain-Parameter (linksatriale Reservoir-, Leitungs- und Kontraktions-Strain) als signifikante Prädiktoren für eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz im Beobachtungszeitraum von sechs Jahren heraus. Anhand von Inzidenzkurven konnte dieser Zusammenhang besonders deutlich bei den Probanden in den symptomatischen Herzinsuffizienzstadien C und D dargestellt werden. Cox-Regressionsanalysen zeigten, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung der linksatrialen Strain-Parameter und dem Risiko für eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz – unabhängig von Alter, Geschlecht, kardiovaskulärem Risikoprofil sowie linksventrikulärer Funktion und Geometrie – besteht.

Die hier vorgelegten Ergebnisse unterstreichen den diagnostischen und prädiktiven Wert der linksatrialen Strain-Analyse und somit auch die Bedeutung linksatrialer Dysfunktionen für die Prognose der Herzinsuffizienz (14, 16, 152, 168). Die Strain-Analyse des linken Vorhofs könnte zukünftig als nützliches Werkzeug zur Detektion von Individuen mit erhöhtem Risiko für eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz dienen. Vergleichsanalysen mit anderweitigen etablierten Diagnostikinstrumenten, wie etwa dem NT-proBNP als laborchemischen Marker der Herzinsuffizienz, wären nützlich, um die Aussagekraft der linksatrialen Strain-Analyse weitergehend zu validieren.

7 Literaturverzeichnis

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021.
2. Destatis SB. Todesursachen in Deutschland, 2020 [cited May 23 2022]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html;jsessionid=B268730951A9FA4CA98031067BB057A1.live711#sprg229156.
3. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European journal of heart failure.* 2020;22(8):1342-56.
4. Christ M, Störk S, Dörr M, Heppner HJ, Müller C, Wachter R, et al. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *European journal of heart failure.* 2016;18(8):1009-18.
5. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *European journal of heart failure.* 2021;23(6):906-14.
6. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):74.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure.* 2022;24(1):4-131.
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263-e421.

9. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *European journal of heart failure*. 2021;23(3):352-80.
10. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
11. Tröbs SO, Prochaska JH, Schwuchow-Thonke S, Schulz A, Müller F, Heidorn MW, et al. Association of Global Longitudinal Strain With Clinical Status and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2021;6(4):448-56.
12. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016;37(15):1196-207.
13. Sanna GD, Canonico ME, Santoro C, Esposito R, Masia SL, Galderisi M, et al. Echocardiographic Longitudinal Strain Analysis in Heart Failure: Real Usefulness for Clinical Management Beyond Diagnostic Value and Prognostic Correlations? A Comprehensive Review. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(5):290-303.
14. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(2):222-32.
15. Kebed KY, Addetia K, Lang RM. Importance of the Left Atrium: More Than a Bystander? *Heart Fail Clin*. 2019;15(2):191-204.
16. Jin X, Nauta JF, Hung CL, Ouwerkerk W, Teng TK, Voors AA, et al. Left atrial structure and function in heart failure with reduced (HF_rEF) versus preserved ejection fraction (HF_pEF): systematic review and meta-analysis. *Heart failure reviews*. 2022.

17. Reddy YNV, Borlaug BA. Left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2020;22(3):486-8.
18. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularigis J, et al. Global left atrial failure in heart failure. *European journal of heart failure*. 2016;18(11):1307-20.
19. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(15):1961-77.
20. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591-600.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, 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 journal of heart failure*. 2016;18(8):891-975.
22. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368-78.
23. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):404-15.
24. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(11):913-22.
25. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22.

26. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):368-76.
27. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brøns J, Husum D, Mortensen LS. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J.* 1994;15(3):303-10.
28. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981;64(6):1227-34.
29. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation.* 2007;115(12):1563-70.
30. Greene SJ, Bauersachs J, Brugts JJ, Ezekowitz JA, Lam CSP, Lund LH, et al. Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(4):413-24.
31. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):935-44.
32. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):252-9.
33. Greene SJ, Triana TS, Ionescu-Iltu R, Shi S, Guérin A, DeSouza MM, et al. Patients Hospitalized for De Novo Versus Worsening Chronic Heart Failure in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):1023-5.
34. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European journal of heart failure.* 2016;18(3):242-52.

35. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure*. 2017;19(12):1574-85.
36. Guan Z, Liu S, Wang Y, Meng P, Zheng X, Jia D, et al. Left ventricular systolic dysfunction potentially contributes to the symptoms in heart failure with preserved ejection fraction. *Echocardiography*. 2019;36(10):1825-33.
37. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):447-56.
38. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*. 2015;132(5):402-14.
39. 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.
40. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-60.
41. Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, Lam CSP, Voors AA, van Melle JP. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2018;20(9):1303-11.

42. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1).
43. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation.* 2017;135(9):825-38.
44. Dal Canto E, Remmelzwaal S, van Ballegooijen AJ, Handoko ML, Heymans S, van Empel V, et al. Diagnostic value of echocardiographic markers for diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Heart failure reviews.* 2022;27(1):207-18.
45. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(4):531-40.
46. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *Jama.* 2020;324(5):488-504.
47. Ferrari R, Böhm M, Cleland JG, Paulus WJ, Pieske B, Rapezzi C, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *European journal of heart failure.* 2015;17(7):665-71.
48. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *European journal of heart failure.* 2017;19(12):1624-34.
49. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):100-16.
50. Krittanawong C, Kucin ML. Current Management and Future Directions of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: a Contemporary Review. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(4):28.
51. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res.* 2019;124(11):1598-617.

52. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):97-112.
53. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10354):757-67.
54. Marwick TH. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(19):2360-79.
55. Mureddu GF, Faggiano A. Utility and limitations of ejection fraction and of diastolic dysfunction in heart failure patients. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2019;89(1).
56. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):440-6.
57. Rodrigues JC, Rohan S, Dastidar AG, Trickey A, Szanthy G, Ratcliffe LE, et al. The Relationship Between Left Ventricular Wall Thickness, Myocardial Shortening, and Ejection Fraction in Hypertensive Heart Disease: Insights From Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(11):1119-27.
58. Borlaug BA, Obokata M. The Other Atrium in Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(8 Pt 1):1471-3.
59. Ho SY, McCarthy KP, Faletra FF. Anatomy of the left atrium for interventional echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(10):i11-5.
60. Karim N, Ho SY, Nicol E, Li W, Zemrak F, Markides V, et al. The left atrial appendage in humans: structure, physiology, and pathogenesis. *Europace.* 2020;22(1):5-18.
61. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):493-505.
62. Lang RM, Cameli M, Sade LE, Faletra FF, Fortuni F, Rossi A, et al. Imaging assessment of the right atrium: anatomy and function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022.

63. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, Voilliot D, De Sousa C, Kacharava G, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(6):680-90.
64. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Piérard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart*. 2011;97(23):1982-9.
65. van Grootel RWJ, Strachinaru M, Menting ME, McGhie J, Roos-Hesselink JW, van den Bosch AE. In-depth echocardiographic analysis of left atrial function in healthy adults using speckle tracking echocardiography and volumetric analysis. *Echocardiography*. 2018;35(12):1956-65.
66. Gan GCH, Ferkh A, Boyd A, Thomas L. Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(1):29-46.
67. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):364-72.
68. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(1):59-70.e8.
69. D'Elia N, Caselli S, Kosmala W, Lancellotti P, Morris D, Muraru D, et al. Normal Global Longitudinal Strain: An Individual Patient Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 1):167-9.
70. Wang Y, Li Z, Fei H, Yu Y, Ren S, Lin Q, et al. Left atrial strain reproducibility using vendor-dependent and vendor-independent software. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019;17(1):9.
71. Soulat-Dufour L, Addetia K, Miyoshi T, Citro R, Daimon M, Fajardo PG, et al. Normal Values of Right Atrial Size and Function According to Age, Sex, and Ethnicity: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(3):286-300.

72. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(5):640-54.
73. D'Alto M, D'Andrea A, Di Salvo G, Scognamiglio G, Argiento P, Romeo E, et al. Right atrial function and prognosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2017;248:320-5.
74. Huang J, Ni CF, Yang C, Yan ZN, Fan L. Assessment of subclinical left atrial myocardial dysfunction in essential hypertension patients with normal left ventricle function by two-dimensional strain and volume-derived variables. *J Clin Ultrasound.* 2021;49(7):659-66.
75. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(12):1301-10.
76. Nagueh SF. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1 Pt 2):228-44.
77. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 2002;90(12):1284-9.
78. Frydas A, Morris DA, Belyavskiy E, Radhakrishnan AK, Kropf M, Tadic M, et al. Left atrial strain as sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1956-65.
79. Singh A, Medvedofsky D, Mediratta A, Balaney B, Kruse E, Ciszek B, et al. Peak left atrial strain as a single measure for the non-invasive assessment of left ventricular filling pressures. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(1):23-32.
80. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to

Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1405-15.

81. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.

82. Qiu D, Peng L, Ghista DN, Wong KKL. Left Atrial Remodeling Mechanisms Associated with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Eng Technol*. 2021;12(3):361-72.

83. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62-73.

84. van de Vegte YJ, Siland JE, Rienstra M, van der Harst P. Atrial fibrillation and left atrial size and function: a Mendelian randomization study. *Sci Rep*. 2021;11(1):8431.

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

86. Habibi M, Samiei S, Ambale Venkatesh B, Opdahl A, Helle-Valle TM, Zareian M, et al. Cardiac Magnetic Resonance-Measured Left Atrial Volume and Function and Incident Atrial Fibrillation: Results From MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8).

87. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail*. 2019;7(6):447-56.

88. Kamel H, Okin PM, Longstreth WT, Jr., Elkind MS, Soliman EZ. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015;11(3):323-31.

89. Delgado V, Di Biase L, Leung M, Romero J, Tops LF, Casadei B, et al. Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage: AF and Stroke Implications. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3157-72.
90. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol.* 2021;41(4):348-64.
91. Sachdeva S, Desai R, Andi K, Vyas A, Deliwala S, Sachdeva R, et al. Reduced left atrial strain can predict stroke in atrial fibrillation - A meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;36:100859.
92. Goldberger JJ, Arora R, Green D, Greenland P, Lee DC, Lloyd-Jones DM, et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation.* 2015;132(4):278-91.
93. Habibi M, Zareian M, Ambale Venkatesh B, Samiei S, Imai M, Wu C, et al. Left Atrial Mechanical Function and Incident Ischemic Cerebrovascular Events Independent of AF: Insights From the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(12):2417-27.
94. Johansen MC, Doria de Vasconcellos H, Nazarian S, Lima JAC, Gottesman RF. The Investigation of Left Atrial Structure and Stroke Etiology: The I-LASER Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(2):e018766.
95. Bai F, Cui L, Li B. Variation of Left Atrial Function in Different Stages of Mitral Regurgitation and Its Association With Guidelines-Based Surgical Indication. *Heart Surg Forum.* 2020;23(6):E746-e51.
96. Marques-Alves P, Marinho AV, Domingues C, Baptista R, Castro G, Martins R, et al. Left atrial mechanics in moderate mitral valve disease: earlier markers of damage. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36(1):23-31.
97. Inciardi RM, Rossi A, Bergamini C, Benfari G, Maffei C, Greco C, et al. Mitral regurgitation, left atrial structural and functional remodelling and the effect on pulmonary haemodynamics. *European journal of heart failure.* 2020;22(3):499-506.

98. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
99. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89.
100. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2465-76.
101. Abe Y, Takahashi Y, Shibata T. Functional mitral regurgitation, updated: ventricular or atrial? *J Echocardiogr*. 2020;18(1):1-8.
102. Xiao HB, Rizvi SA, McCrea D, Kaufman B. The association of chronic atrial fibrillation with right atrial dilatation and left ventricular dysfunction in the elderly. *Med Sci Monit*. 2004;10(9):Cr516-20.
103. Querejeta Roca G, Campbell P, Claggett B, Solomon SD, Shah AM. Right Atrial Function in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(11):e003521; discussion e.
104. Teixeira R, Monteiro R, Garcia J, Baptista R, Ribeiro M, Cardim N, et al. The relationship between tricuspid regurgitation severity and right atrial mechanics: a speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(6):1125-35.
105. Jain S, Kuriakose D, Edelstein I, Ansari B, Oldland G, Gaddam S, et al. Right Atrial Phasic Function in Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8 Pt 1):1460-70.
106. Gorter TM, van Melle JP, Rienstra M, Borlaug BA, Hummel YM, van Gelder IC, et al. Right Heart Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Impact of Atrial Fibrillation. *J Card Fail*. 2018;24(3):177-85.

107. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, Bailey KR, et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1199-205.
108. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(5):1018-23.
109. Froehlich L, Meyre P, Aeschbacher S, Blum S, Djokic D, Kuehne M, et al. Left atrial dimension and cardiovascular outcomes in patients with and without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(24):1884-91.
110. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1995;92(4):835-41.
111. Modin D, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, Alhakak AS, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Prognostic value of left atrial strain in predicting cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(7):804-15.
112. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(3).
113. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama.* 2003;289(2):194-202.
114. Santos AB, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, et al. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9(4):e002763.
115. Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, Dini FL, Ghio S, Hillis GS, et al. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure:

an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *European journal of heart failure*. 2009;11(10):929-36.

116. Rossi A, Carluccio E, Cameli M, Inciardi RM, Mandoli GE, D'Agostino A, et al. Left atrial structural and mechanical remodelling in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4751-9.

117. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107(17):2207-12.

118. Ahmeti A, Bytyçi FS, Bielecka-Dabrowa A, Bytyçi I, Henein MY. Prognostic value of left atrial volume index in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2021;41(2):128-35.

119. Bajraktari G, Bytyçi I, Henein MY. Left atrial structure and function predictors of recurrent fibrillation after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2020;40(1):1-13.

120. Xie E, Yu R, Ambale-Venkatesh B, Bakhshi H, Heckbert SR, Soliman EZ, et al. Association of right atrial structure with incident atrial fibrillation: a longitudinal cohort cardiovascular magnetic resonance study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):36.

121. Haji K, Marwick TH. Clinical Utility of Echocardiographic Strain and Strain Rate Measurements. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(3):18.

122. 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.

123. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(3):154-70.

124. Jasaityte R, Heyde B, D'Hooge J. Current state of three-dimensional myocardial strain estimation using echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(1):15-28.

125. 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.
126. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011;30(1):71-83.
127. Negishi K, Lucas S, Negishi T, Hamilton J, Marwick TH. What is the primary source of discordance in strain measurement between vendors: imaging or analysis? *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(4):714-20.
128. Marwick TH. Consistency of myocardial deformation imaging between vendors. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(5):414-6.
129. Chamberlain R, Shiino K, Scalia GM, Sabapathy S, Chan J. Advantage and validation of vendor-independent software for myocardial strain analysis compared to vendor-specific software. *Australas J Ultrasound Med*. 2021;24(1):48-57.
130. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1171-81, e2.
131. Medvedofsky D, Kebed K, Laffin L, Stone J, Addetia K, Lang RM, et al. Reproducibility and experience dependence of echocardiographic indices of left ventricular function: Side-by-side comparison of global longitudinal strain and ejection fraction. *Echocardiography*. 2017;34(3):365-70.
132. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(4):351-69; quiz 453-5.
133. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking

echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(8):651-8.

134. Biering-Sørensen 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. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):58-65.

135. Liou K, Negishi K, Ho S, Russell EA, Cranney G, Ooi SY. Detection of Obstructive Coronary Artery Disease Using Peak Systolic Global Longitudinal Strain Derived by Two-Dimensional Speckle-Tracking: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(8):724-35.e4.

136. Pastore MC, Mandoli GE, Contorni F, Cavigli L, Focardi M, D'Ascenzi F, et al. Speckle Tracking Echocardiography: Early Predictor of Diagnosis and Prognosis in Coronary Artery Disease. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6685378.

137. Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, et al. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):187-94.

138. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.

139. Sun JP, Xu TY, Ni XD, Yang XS, Hu JL, Wang SC, et al. Echocardiographic strain in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Echocardiography*. 2019;36(2):257-65.

140. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR, et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(12):945-52.

141. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J.* 2009;158(2):294-301.
142. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt A):2751-68.
143. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-93.
144. Sonny A, Alfirevic A, Sale S, Zimmerman NM, You J, Gillinov AM, et al. Reduced Left Ventricular Global Longitudinal Strain Predicts Prolonged Hospitalization: A Cohort Analysis of Patients Having Aortic Valve Replacement Surgery. *Anesth Analg.* 2018;126(5):1484-93.
145. Yingchoncharoen T, Gibby C, Rodriguez LL, Grimm RA, Marwick TH. Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(6):719-25.
146. Čelutkienė J, Plymen CM, Flachskampf FA, de Boer RA, Grapsa J, Manka R, et al. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure.* 2018;20(12):1615-33.
147. Tadic M, Pieske-Kraigher E, Cuspidi C, Genger M, Morris DA, Zhang K, et al. Left ventricular strain and twisting in heart failure with preserved ejection fraction: an updated review. *Heart failure reviews.* 2017;22(3):371-9.

148. Tschöpe C, Senni M. Usefulness and clinical relevance of left ventricular global longitudinal systolic strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart failure reviews*. 2020;25(1):67-73.
149. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(18):1947-57.
150. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673-80.
151. Carpenito M, Fanti D, Mega S, Benfari G, Bono MC, Rossi A, et al. The Central Role of Left Atrium in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:704762.
152. Khan MS, Memon MM, Murad MH, Vaduganathan M, Greene SJ, Hall M, et al. Left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2020;22(3):472-85.
153. Telles F, Nanayakkara S, Evans S, Patel HC, Mariani JA, Vizi D, et al. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2019;21(4):495-505.
154. Obokata M, Borlaug BA. Left atrial dysfunction: the next key target in heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2019;21(4):506-8.
155. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):295-303.
156. Sugimoto T, Bandera F, Generati G, Alfonzetti E, Bussadori C, Guazzi M. Left Atrial Function Dynamics During Exercise in Heart Failure: Pathophysiological Implications on the Right Heart and Exercise Ventilation Inefficiency. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10 Pt B):1253-64.
157. Al Saikhan L, Hughes AD, Chung WS, Alsharqi M, Nihoyannopoulos P. Left atrial function in heart failure with mid-range ejection fraction differs from that of heart

failure with preserved ejection fraction: a 2D speckle-tracking echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(3):279-90.

158. Maffeis C, Rossi A, Cannata L, Zocco C, Belyavskiy E, Radhakrishnan AK, et al. Left atrial strain predicts exercise capacity in heart failure independently of left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2022;9(2):842-52.

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

160. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(7):735-43.

161. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(1):65-77.

162. Huynh QL, Kalam K, Iannaccone A, Negishi K, Thomas L, Marwick TH. Functional and Anatomic Responses of the Left Atrium to Change in Estimated Left Ventricular Filling Pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(12):1428-33.e1.

163. Santos AB, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B, et al. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2014;16(10):1096-103.

164. Carluccio E, Biagioli P, Mengoni A, Francesca Cerasa M, Lauciello R, Zuchi C, et al. Left Atrial Reservoir Function and Outcome in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):e007696.

165. Bouwmeester S, van der Stam JA, van Loon SLM, van Riel NAW, Boer AK, Dekker LR, et al. Left atrial reservoir strain as a predictor of cardiac outcome in patients with heart failure: the HaFaC cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):104.

166. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation*. 1999;100(4):427-36.

167. Margulescu AD, Rees E, Coulson RM, Rees AD, Vinereanu D, Fraser AG. Do left atrial strain and strain rate reflect intrinsic atrial function, or are they determined by left ventricular function? *Kardiol Pol.* 2015;73(7):539-48.
168. Jia F, Chen A, Zhang D, Fang L, Chen W. Prognostic Value of Left Atrial Strain in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:935103.
169. Weerts J, Barandiarán Aizpurua A, Henkens M, Lyon A, van Mourik MJW, van Gemert M, et al. The prognostic impact of mechanical atrial dysfunction and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;23(1):74-84.
170. Voigt JU, Mălăescu GG, Haugaa K, Badano L. How to do LA strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(7):715-7.
171. Bytyçi I, Dini FL, Bajraktari A, Pugliese NR, D'Agostino A, Bajraktari G, et al. Speckle Tracking-Derived Left Atrial Stiffness Predicts Clinical Outcome in Heart Failure Patients with Reduced to Mid-Range Ejection Fraction. *J Clin Med.* 2020;9(5).
172. Park JH, Hwang IC, Park JJ, Park JB, Cho GY. Prognostic power of left atrial strain in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;22(2):210-9.
173. Park JH, Hwang IC, Park JJ, Park JB, Cho GY. Left Atrial Strain to Predict Stroke in Patients With Acute Heart Failure and Sinus Rhythm. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(13):e020414.
174. Sugimoto T, Barletta M, Bandera F, Generati G, Alfonzetti E, Rovida M, et al. Central role of left atrial dynamics in limiting exercise cardiac output increase and oxygen uptake in heart failure: insights by cardiopulmonary imaging. *European journal of heart failure.* 2020;22(7):1186-98.
175. Cameli M, Lisi M, Focardi M, Reccia R, Natali BM, Sparla S, et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol.* 2012;110(2):264-9.

176. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
177. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
178. de Simone G, Kizer JR, Chinali M, Roman MJ, Bella JN, Best LG, et al. Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy: the Strong Heart Study. *Am J Hypertens*. 2005;18(2 Pt 1):191-6.
179. Göbel S, Prochaska JH, Tröbs 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.
180. Parveen S, Zareini B, Arulmuruganathavadivel A, Kistorp C, Faber J, Køber L, et al. Association between early detected heart failure stages and future cardiovascular and non-cardiovascular events in the elderly (Copenhagen Heart Failure Risk Study). *BMC Geriatr*. 2022;22(1):230.
181. Diederichs C, Neuhauser H, Kroll L, Lange C, Mensink G, Dornquast C, et al. [Regional differences in the prevalence of cardiovascular risk factors in men and women in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017;60(2):151-62.
182. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, Vasan RS, Jeppesen JL, Smith JG, et al. Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation*. 2017;135(13):1214-23.

183. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J*. 2014;35(1):25-32.
184. Shah AM, Claggett B, Loehr LR, Chang PP, Matsushita K, Kitzman D, et al. Heart Failure Stages Among Older Adults in the Community: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2017;135(3):224-40.
185. Zheng PP, Yao SM, Guo D, Cui LL, Miao GB, Dong W, et al. Prevalence and Prognostic Value of Heart Failure Stages: An Elderly Inpatient Based Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:639453.
186. Benfari G, Mandoli GE, Magne J, Miglioranza MH, Ancona R, Luksic VR, et al. Left atrial strain determinants and clinical features according to the heart failure stages. New insight from EACVI MASCOT registry. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022;38(12):2635-44.
187. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, et al. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC Heart Fail*. 2016;4(10):808-15.
188. Aung SM, Guler A, Guler Y, Huraibat A, Karabay CY, Akdemir I. Left atrial strain in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz*. 2017;42(2):194-9.
189. Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, Kocijancic V, Celic V. The influence of left ventricular geometry on left atrial phasic function in hypertensive patients. *Blood Press*. 2015;24(6):361-8.
190. Butler J, Braunwald E, Gheorghiade M. Recognizing worsening chronic heart failure as an entity and an end point in clinical trials. *Jama*. 2014;312(8):789-90.
191. Diomedede D, Terazzi E, Diomedede N, Alcidì G, Pugliese R, Ioannoni S, et al. Relationship between the strain measures of left atrial function and heart failure worsening. *Echocardiography*. 2023.
192. Yamamoto J, Moroi M, Hayama H, Yamamoto M, Hara H, Hiroi Y. Prognostic Impact of Left Atrial Strain in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure With Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2023;87(8):1085-94.

Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt in erster Linie allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern der MyoVasc-Studie, welche durch ihre aktive Teilnahme an dieser mehrere Jahre umfassenden Studie diese Arbeit erst ermöglichten.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer bedanken, der diese Arbeit von Grund auf mit viel Leidenschaft und Kompetenz begleitet hat. Ohne seine umfassenden Kenntnisse der Informatik und Datenverarbeitung wäre die Durchführung der Strain-Analyse nicht möglich gewesen.

Ebenso bedanke ich mich beim gesamten Studienteam der MyoVasc-Studie, welches mich während der vielen Stunden der Auswertung in ihrem Studienzentrum immer willkommen geheißen hat und mich mit viel Tatkraft auch bei Problemen unterstützte.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, welcher es mir ermöglichte, meinen Interessen in der Herz-Kreislauf-Forschung nachzukommen. Er hat diese Arbeit in die richtigen Wege geleitet und mir mit Rat und Tat immer zur Seite gestanden.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meiner gesamten Familie bedanken. Sie haben mich von Grund auf in meinen Vorhaben unterstützt und gaben mir den Freiraum, meinen Traum zu verwirklichen.

Curriculum Vitae

Michael Essig

Geburtsdatum und -ort: 24.12.1996, Karlsruhe

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet

Ausbildung und Werdegang

Seit 10/2022	Assistenzarzt im St. Josefs-Hospital Wiesbaden, Medizinische Klinik II
06/2022	Approbation als Arzt
05/2022	Dritte Ärztliche Prüfung
05/2021-04/2022	Praktisches Jahr: St. Josefs-Hospital Wiesbaden (Innere Medizin, Chirurgie) Krankenhaus St. Marienwörth Bad Kreuznach (Anästhesiologie)
04/2021	Zweite Ärztliche Prüfung
09/2017	Erste Ärztliche Prüfung
2015 – 2022	Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
06/2015	Allgemeine Hochschulreife
2007 – 2015	Wilhelm-Hausenstein-Gymnasium Durmersheim
2003 – 2007	Grundschule Durmersheim