

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Progression der linksventrikulären Funktionseinschränkungen bei
hypertensiven Patienten mit Herzinsuffizienz: Eine
echokardiographische, zweidimensionale Speckle Tracking Studie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Inga Carla Weigel
aus Nürnberg

Würzburg, Februar 2011

Referent: Prof. Dr. Frank Weidemann

Koreferent: Prof. Dr. Meinrad Beer

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 31.10.2011

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
1.1. ÄTIOLOGIE UND PRÄVALENZ DER HERZINSUFFIZIENZ.....	1
1.2 DEFINITION, ÄTIOLOGIE UND PRÄVALENZ DER HYPERTONIE	2
1.3 HYPERTONUS UND HERZINSUFFIZIENZ	3
1.4 THEMA UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	4
2 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER ECHOKARDIOGRAPHIE	6
2.1 ULTRASCHALLWELLEN	6
2.2 KONVENTIONELLE ECHOKARDIOGRAPHIE	7
2.2.1 <i>M-Mode</i>	7
2.2.2 <i>Zweidimensionale Echokardiographie</i>	7
2.3 SPECKLE TRACKING.....	8
2.4 KONVENTIONELLE DOPPLER-ECHOKARDIOGRAPHIE	9
2.4.1 <i>Das Doppler-Prinzip</i>	9
2.4.2 <i>Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler)</i>	10
2.4.3 <i>Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler)</i>	11
2.4.4 <i>Farbdoppler</i>	11
2.5. GEWEBEDOPPLER-ECHOKARDIOGRAPHIE.....	12
2.5.1 <i>Allgemeines</i>	12
2.5.2 <i>Myokardgeschwindigkeiten</i>	12
2.5.3 <i>Strain Rate</i>	13
2.5.4 <i>Strain</i>	14
3 METHODEN	16
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	16
3.2. ECHOKARDIOGRAPHIE	19
3.2.1 <i>Standardechokardiographiemessungen</i>	19
3.2.2 <i>Allgemeine und Morphologische Echokardiographische Messparameter</i>	19
3.2.3 <i>Systolische Funktionsparameter</i>	19
3.2.4 <i>Diastolische Funktionsparameter</i>	20
3.2.5 <i>Messung des 2-D Strains</i>	21
3.2.6 <i>Messung des Doppler Strain</i>	23
3.3 STATISTIK.....	24
4 ERGEBNISSE	26
4.1 PATIENTENEIGENSCHAFTEN	26
4.2 STANDARDECHOKARDIOGRAPHIE.....	26
4.2.1 <i>Morphologie des Herzens</i>	26
4.2.2 <i>Linksventrikuläre Funktion</i>	27
4.3 2-D STRAIN IMAGING	28
4.3.1 <i>Linksventrikuläre longitudinale Funktion</i>	29
4.3.2 <i>Linksventrikuläre radiale Funktion</i>	29
4.3.3 <i>Linksventrikuläre zirkumferente Funktion</i>	29
4.3.4 <i>Zusammenhänge</i>	31
4.4 VERGLEICH ZWISCHEN 2-D STRAIN- UND DOPPLERABGELEITETER MESSUNGEN	32
4.5 DURCHFÜHRUNG UND VERGLEICHBARKEIT DER STRAIN MESSUNGEN.....	32
5 DISKUSSION	34
5.1 REGIONALE MYOKARDIALE FUNKTION.....	34
5.2 ZUSAMMENHÄNGE MIT DER HYPERTENSIVEN HERZERKRANKUNG.....	36
5.3 VERGLEICHE MIT DEM DOPPLER STRAIN	37
5.4 KLINISCHE FOLGERUNGEN	38
5.5 LIMITATIONEN.....	38
6 STRUKTURIERTE ZUSAMMENFASSUNG	39

7 LITERATURVERZEICHNIS	41
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	46
8.1 ABBILDUNGEN.....	46
8.2 TABELLEN	46
DANKSAGUNG.....	

1 Einleitung

1.1. Ätiologie und Prävalenz der Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist eine häufige und lebensbedrohliche Erkrankung. Ca. 14 Mio. Menschen in Europa leiden an einer solchen Herzinsuffizienz^[1,2]. Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, das Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen (pathophysiologische Definition). Klinisch liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome wie Dyspnoe, Müdigkeit oder Flüssigkeitsretention bestehen, denen ursächlich eine kardiale Funktionsstörung zugrunde liegt^[3]. Die Einteilung der Herzinsuffizienz kann entweder nach der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation entsprechend der Leistungsfähigkeit der Patienten (Tabelle 1), oder nach der Klassifikation der American Heart Association erfolgen. Letztere berücksichtigt mehr die Entstehung und Progredienz der Erkrankung (Tabelle 2)^[3].

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz^[3]

Funktionelle Klassifizierung	
I.	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
II.	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
III.	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe, Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
IV.	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit

Tabelle 2: Herzinsuffizienzklassifikation der American Heart Association^[3]

Stadium A	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome
Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome
Stadium C	Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung
Stadium D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z.B. HTX, iv-Inotropika, assist device)

1.2 Definition, Ätiologie und Prävalenz der Hypertonie

Eine Blutdruckerhöhung tritt auf, wenn das Herzminutenvolumen (HMV), der periphere Gefäßwiderstand oder beide Größen erhöht sind. Nach internationaler Übereinkunft gilt ein Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg (systolisch/diastolisch) als hyperten. Dies gilt unabhängig von klinischen, pathologischen und anderen Klassifikationen^[48]. Weiterhin gelten Blutdruckwerte $\leq 120/80$ mmHg als optimal und $\leq 130/85$ mmHg als normal^[45]. Die Einteilung und Klassifikation der Deutschen Hochdruckliga e.V. und der Deutschen Hypertonie Gesellschaft zeigt Tabelle 3. Eine Hypertonie kann jedoch auch nach dem Schweregrad eingeteilt werden. Diese Einteilung richtet sich in Europa vornehmlich nach dem Auftreten der Schwere der hypertoniebedingten organischen Folgeerkrankungen im Bereich des Herzens, der Gefäße, des Gehirns oder der Nieren (Tabelle 4)^[49].

Tabelle 3: Einteilung und Klassifikation der Blutdruckwerte (mm Hg) ^[45]

Kategorie	Systolisch	Diastolisch
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Hoch Normal	130-139	85-89
Grad 1 Hypertonie (leicht)	140-159	90-99
Grad 2 Hypertonie (mittelschwer)	160-179	100-109
Grad 3 Hypertonie (schwer)	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	<90

Tabelle 4: Klassifikation der Hypertonie in Abhängigkeit von der Existenz hypertonieinduzierter Endorganschäden^[50]

Schweregrad I: Keine Endorganschäden	
Schweregrad II: Nachweis mindestens eines der aufgeführten Symptome oder Organschäden	
<ul style="list-style-type: none"> · linksventrikuläre Hypertrophie · Augenhintergrund: fokale oder generalisierte retinale Gefäßverengung oder Kreuzungsphänomene · Proteinurie und/oder Plasmakreatininerhöhung zwischen 1,1 – 2,0 mg% · Nachweis arteriosklerotische Plaques 	
Schweregrad III: Folgende Symptome oder Endorganschäden als Resultat der bestehenden Hypertonie	
· Herz	Angina pectoris Myokardinfarkt Herzinsuffizienz
· Gehirn	Transitorische ischämische Attacke (TIA) Apoplex Hypertensive Enzephalopathie
· Fundus	Retinale Blutungen und/oder Exsudate mit/ohne Papillenödem
· Nieren	Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2,0 mg% bzw. 190 µmol/l)
· Gefäße	dissezierendes Aortenaneurysma Symptomatische arterielle Verschlusskrankheit

Voraussetzung für die Diagnose einer Hypertonie sind mehrfache, zu unterschiedlichen Tageszeiten und an verschiedenen Tagen gemessene Blutdruckwerte > 140/90 mmHg. Die WHO fordert für die Diagnosestellung als *conditio sine qua non* mindestens drei Messungen unter standardisierten Bedingungen bei wenigstens zwei verschiedenen Gelegenheiten^[49].

In den westlichen Industrieländern liegt die Gesamt-Prävalenz der Hypertonie zwischen 20 und 25%. In der Erwachsenenpopulation liegt die Prävalenz zwischen 30 und 40% und jenseits des 50. Lebensjahres bei ca. 50%^[48].

1.3 Hypertonus und Herzinsuffizienz

Die koronare Herzerkrankung ist in westlichen Ländern weiterhin die Hauptursache der Herzinsuffizienz (54-70%)^[4,5]. Da aber, wie schon oben beschrieben, ca. 50% der Europäer systolische Blutdruckwerte > 120 mmHg haben^[6], trägt auch die arterielle Hypertonie in sehr hohem Maße zur steigenden Inzidenz der Herzinsuffizienz bei. Eine arterielle Hypertonie als isolierte Herzinsuffizienzursache wird bei 9-20% der Patienten angenommen^[3]. Mehrere Studien haben dies belegt^[7,8].

Die Symptome der herzinsuffizienten Patienten beruhen in 80–90% auf einer ventrikulären Funktionsstörung, wobei in etwa 60% der Fälle eine systolische Dysfunktion mit einer Ejektionsfraktion (EF) $\leq 40\%$ vorliegt^[9]. Bei Patienten mit klinischen Herzinsuffizienzzeichen, aber überwiegend erhaltener systolischer Pumpfunktion, geht man von einer diastolischen Herzinsuffizienz aus^[10]. Nach einer initialen myokardialen Schädigung, die sich in Druck-/Volumen-Überlastung und Gewebeverlust äußert, kommt es über eine lokale und systemische neuroendokrine Aktivierung zu einem ventrikulären Remodeling und einer weiteren myokardialen Zellschädigung^[11].

Sowohl strukturelle als auch funktionelle myokardiale Schädigungen bei Patienten mit arterieller Hypertonie tragen zum Fortschreiten der myokardialen Dysfunktion bei. Dies führt zum Fortschreiten vom asymptomatischen Stadium zur klinisch relevanten Herzinsuffizienz^[12].

Es spricht Einiges dafür, dass sich systolische und diastolische Veränderungen des Herzens bei arteriellem Hypertonus schon in sehr frühen Stadien der Krankheit entwickeln, wenn die globale linksventrikuläre Ejektionsfraktion des Patienten noch im Normbereich liegt. Dies bewirkt wahrscheinlich auch den fortschreitenden Rückgang der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion während sich eine klinisch erkennbare Krankheit entwickelt^[13,14,15,16]. Dementsprechend sind funktionelle Auffälligkeiten, die zu Herzinsuffizienzsymptomen führen, die Langzeitfolge der systolischen und diastolischen funktionellen Mängel, die durch konventionelle Echokardiographie initial nicht nachweisbar sind.

1.4 Thema und Fragestellung der Arbeit

Ultraschalluntersuchungen der myokardialen Schädigung ermöglichen die präzise Bestimmung der linksventrikulären regionalen Funktion und können daher für die Diagnose und Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung von Patienten mit arterieller Hypertonie genutzt werden. Das vom Gewebedoppler abgeleitete „strain rate imaging“ ist ein diagnostisches Werkzeug, das in vielen klinischen Studien, auch über Hypertonie, als sinnvoll erachtet wurde^[15,17,18]. Einer der großen Nachteile dieser Technik ist jedoch seine erhebliche Abhängigkeit vom Messwinkel, der bei der Untersuchung verwendet wird. Das vor kurzem entwickelte zweidimensionale (2-D) Strain, welches auf dem Speckle Tracking zweidimensionaler schwarz-weiß Bilder basiert, beseitigt diese

Einschränkungen. Zusätzlich zu den longitudinalen und radialen Funktionsmessungen, die beim Dopplerverfahren quantifiziert werden können, erlaubt Speckle Tracking die Messung der linksventrikulären zirkumferenten Myokardfunktion^[19,20,21,22,23]. Bis jetzt sind die Erfahrungen mit der klinischen Anwendung des 2-D Strain begrenzt und der Nutzen dieser neuen Methode im Bezug auf die Quantifizierung der myokardialen Dysfunktion bei Patienten mit arterielle Hypertonie ist noch nicht nachgewiesen.

Ziel dieser Arbeit ist, die linksventrikuläre systolische Funktion bei Patienten mit verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz im Rahmen einer hypertensiven Herzerkrankung zu erforschen. Dabei soll die 2-D Strain Methode angewandt und durch Doppler Strain Messungen validiert werden. Es wurde dabei angenommen, dass 2-D Speckle Tracking verwendet werden könnte, um das Fortschreiten der linksventrikulären Funktionseinschränkungen nachzuweisen und somit die zugrunde liegende Pathophysiologie besser zu verstehen.

2 Physikalische Grundlagen der Echokardiographie

2.1 Ultraschallwellen

Ultraschallwellen sind Schallwellen oberhalb der menschlichen Hörschwelle und liegen in einem Frequenzspektrum von über 20 Kilohertz (kHz) bis hin zu einem Gigahertz (GHz)^[25,26,27].

Sie werden beschrieben durch

1. ihre Frequenz, gemessen in Hertz bzw. 1/s.
2. ihre Wellenlänge, gemessen in Millimetern
3. ihre Amplitude, gemessen in Dezibel
4. und die Geschwindigkeit ihrer Ausbreitung^[24].

Allgemein gilt die Beziehung: $c = f \cdot \lambda$

c: Geschwindigkeit [m/s], f: Frequenz [1/s], λ : Wellenlänge [m]

Das Produkt aus Wellenlänge und Frequenz ergibt die Geschwindigkeit des Schalls^[29].

Die Ausbreitung der Schallwellen in Medien erfolgt als Longitudinalwellen, das heißt sie schwingen in Ausbreitungsrichtung^[27]. Die Fortleitung der Welle wird durch die akustische Impedanz des Mediums bestimmt. Das heißt: einerseits durch die Elastizität bzw. Komprimierbarkeit des Mediums, andererseits durch die Dichte des Mediums. Tritt der Schall in ein Medium ein, so werden in Ausbreitungsrichtung einzelne Partikel des Mediums geringgradig ($<1\mu\text{m}$) aus ihrer Gleichgewichtslage verschoben. Dadurch entstehen Areale höherer und Areale geringerer Dichte. Diese Verdichtung und Verdünnung des Mediums findet periodisch statt, so dass sich die Welle sinuskurvenförmig ausbreitet^[28].

Die Interaktion der Schallwelle mit dem Gewebe kann durch die Vorgänge Reflexion, Streuung, Refraktion und Abschwächung beschrieben werden^[24].

Die Reflexion ist die Basis der Ultraschallbildgebung. Der Ultraschall wird an Gewebegrenzen reflektiert und nach dem Grad der Reflexion lässt sich auf eine relative Veränderung der akustischen Impedanz zwischen zwei Gewebearten schließen.

Die Streuung des Ultraschalls tritt vor allem bei kleinen Objekten, wie zum Beispiel Blutzellen auf. Sie ist durch ein „Senden“ der Energie des Schalls in alle Richtungen charakterisiert. Diese Eigenschaften führen beim Schallen von Blutzellen zu einer Frequenzverschiebung, die die Grundlage der Dopplerechokardiographie darstellen^[24].

Durch Ablenkungen aus ihrer geraden Richtung können Ultraschallwellen refraktiert werden. Dies kann man sich zur Verbesserung der Bildqualität zu Nutze machen^[24].

Die Abschwächung des Ultraschalls im Medium ist im Prinzip die Konsequenz der zuvor beschriebenen Vorgänge und einer Umwandlung der Energie des Ultraschalls im Körper in Wärme. Sie ist unabhängig von der Laufzeit der Schallwelle und dem Einfallswinkel. Die Abschwächung ist umso stärker, je höher die Ultraschallfrequenz ist^[24,27,30].

2.2 Konventionelle Echokardiographie

2.2.1 M-Mode

Der M-Mode wird wegen seiner hohen zeitlichen Auflösung zur Beurteilung sich schnell bewegender Strukturen, wie z.B. zum Vermessen der Herzwände und des Ventrikels eingesetzt. Eindimensional wird hier mittels Ultraschall die Bewegung des zu untersuchenden Objektes gemessen und in Relation zur Zeit gesetzt. Die eingegangenen Signale werden als Leuchtpunkte auf einer Zeitachse in Graustufen dargestellt. Zur zeitlichen Orientierung im Herzzyklus dient ein gleichzeitig aufgezeichnetes Elektrokardiogramm^[29,31]. Im Rahmen dieser Arbeit wird die M-Mode Echokardiographie hauptsächlich dafür verwendet, die durch den Hypertonus bedingte linksventrikuläre Hypertrophie zu quantifizieren.

2.2.2 Zweidimensionale Echokardiographie

Bei der zweidimensionalen Echokardiographie handelt es sich um eine Technik, den sogenannten B-Mode, der eine zweidimensionale Darstellung im Ultraschall zulässt. Die reflektierten Schallwellen werden als Leuchtpunkte dargestellt und bilden das angeschallte

Medium zweidimensional, in den Signalstärken korrelierenden Graustufen, ab. Je nach Verwendung unterschiedlicher Schallköpfe erhält man verschiedene Abbildungen: Ein rechteckiges Bild durch einen Linearscanner, in dem die Piezokristalle linear aufgereiht sind. Außerdem ein sektorförmiges Bild durch einen Sektorscanner bzw. einen Phased-Array Scanner, in dem die piezoelektrischen Kristalle kreisförmig bzw. parallel mit zeitlich versetzter Aktivität der Piezokristalle angeordnet sind^[29]. Im Rahmen dieser Arbeit wird die zweidimensionale Echokardiographie hauptsächlich verwendet um die Ejektionsfraktion zu quantifizieren.

2.3 Speckle Tracking

Das Prinzip des Speckle Tracking beruht auf der zweidimensionalen Echokardiographie. Es basiert auf reflektierten Ultraschallsignalen aus dem Myokard, die zu einem unregelmäßigen – zufälligen – gefleckten Muster führen. Die zufällige Streuung der Flecken („Speckle“) sichert für jede Region des Myokards ein einzigartiges Bild, ähnlich einem Fingerabdruck^[38]. Die Speckles folgen der Myokardbewegung und erscheinen von Bild zu Bild wieder. Das Muster ändert sich hierbei nur wenig. Bestimmt man eine Beobachtungseinheit (Kernel), ist ein Suchalgorithmus im Stande, von einem Ultraschallbild zum anderen die Region mit dem gleichen oder einem sehr ähnlichen Muster zu erkennen und deren neue Position im Myokard festzustellen^[38,65,66,67]. Über die Bestimmung der Ortsänderung der Region kann die regionale Myokardbewegung berechnet werden^[38]. Das Tracking erfolgt bei dieser Methode automatisch durch das Verfolgen der Pixel.

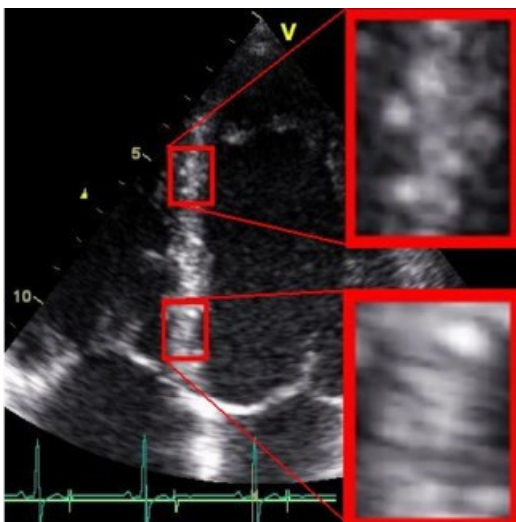


Abbildung 1: Typisches Speckle Muster im Myokard. Die beiden Vergrößerungen zeigen, dass jede Region im Myokard ein einzigartiges Muster besitzt^[38].

Die Bewegung einer Beobachtungseinheit (Kernel) kann während des Herzzyklusses gemessen werden. Die Tissue Velocity kann von der Bewegungskurve abgeleitet werden, oder man definiert ein Kernel und errechnet aus seiner Ortsänderung von Bild zu Bild die Gewebegeschwindigkeit. Wenn man zwei Kernels definiert kann man aus deren Lageänderung zueinander den Strain und daraus die Strain Rate errechnen^[38] (siehe Kapitel 2.5.3 und 2.5.4).

Die Strain Rate kann entweder aus einem Geschwindigkeitsgradienten (Autokorrelations-Methode) oder über das Verfolgen von Ultraschallsignalen (Crosskorrelations-Methode) aus der Strain errechnet werden. Die Gewebegeschwindigkeit wird beim Speckle Tracking aus der Lageveränderung eines Kernels dividiert durch die Zeit, die zwischen zwei aufeinander folgenden Bildern vergeht, errechnet. Werden zwei Kernels verwendet, kann die relative Lageänderung der beiden zueinander gemessen werden. Dies entspricht dem Strain. Dieser wird bei dieser Methode also direkt gemessen und nicht über einen Geschwindigkeitsgradienten errechnet. Beim Speckle Tracking wird demnach der Lagrangian Strain errechnet und daraus die Lagrangian Strain Rate hergeleitet^[38, 65, 66, 68, 69]. Bei der dopplerbasierten Strain Rate wird jedoch die Natural Strain Rate über den Geschwindigkeitsgradienten bestimmt. Da Natural- und Lagrangian Strain Rate nicht identisch sind, müssen die gemessenen Werte korrigiert werden, ansonsten ist es möglich, dass sich die Methoden hinsichtlich der mit ihnen erstellten Referenzwerte nicht entsprechen^[38].

2.4 Konventionelle Doppler-Echokardiographie

In der Doppler-Echokardiographie lassen sich, im Gegensatz zur konventionellen Echokardiographie, Geschwindigkeit und Bewegungsrichtung von Objekten messen.

2.4.1 Das Doppler-Prinzip

Verändert sich das angeschallte Objekt in seiner Position in Bezug auf den Schallkopf, so unterscheidet sich die Frequenz der ausgesandten Ultraschallwelle von der reflektierten. Die Frequenzänderung der ausgesandten zur reflektierten Ultraschallwelle ist der Bewegung des Reflektors proportional und wird Doppler-Shift genannt. Erklären lässt sich die Frequenzverschiebung der Schallwelle dadurch, dass die Struktur, die die Welle reflektiert, sich während des Reflektionsvorgangs weiterbewegt. Dementsprechend muss

die reflektierte Welle, einen kürzeren Weg als das ausgesandte Signal zurücklegen, wenn sich das Objekt auf den Schallkopf zu bewegt, oder eine längere Strecke bei Entfernung des Objekts von dem Schallkopf. Der Doppler-Shift ist sowohl von der Geschwindigkeit des reflektierenden Objektes als auch von der ausgesandten Wellenfrequenz abhängig^[29,31]. Mathematisch wird dieses Phänomen des Phasenshifts in der Doppler Gleichung ausgedrückt^[29].

$$f_D = 2f_0 \times \frac{v \cdot x \cdot \cos\phi}{C}$$

Zu beachten ist die Abhängigkeit der gemessenen Geschwindigkeit vom Anschallwinkel, daher wird die tatsächliche Geschwindigkeit unter Berücksichtigung des Winkels $\cos\phi$ errechnet. Im Idealfall eines Anschallwinkels von 0° wird die reale Geschwindigkeit gemessen, ein Winkel zwischen Schallstrahl und angeschalltem Objekt von 90° ergibt die gemessene Geschwindigkeit null^[28].

Da in der Regel nicht nur ein einziges, sondern mehrere Objekte mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten die Ultraschallwelle reflektieren, repräsentiert das Doppler-Signal im Allgemeinen verschiedene gemischte Frequenzen. Die gemessenen Geschwindigkeiten können nach Analyse der Frequenz akustisch, in Grautönen oder mittels Farbkodierung dargestellt werden^[31]. Es gibt drei Modi, um Bewegungen und damit Geschwindigkeiten mittels Ultraschall darzustellen: Continuous-Wave-Doppler, Pulsed-Wave-Doppler und Farbdoppler. Obwohl sie die gleichen physikalischen Parameter messen, ist ihre Funktionsweise unterschiedlich (siehe unten).

2.4.2 Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler)

Beim CW-Doppler erfolgt eine kontinuierliche (continuous wave) Schallemission und Registrierung reflektierter Signale durch den Schallkopf. Das eingegangene Signal wird nach Analyse der Frequenz und der Amplitude in einem Sono- bzw. Spektrogramm, in dem die verschiedenen registrierten Geschwindigkeiten in Bezug zur Zeit gesetzt werden, dargestellt. Eine Strömung sich bewegender Signale in Richtung auf den Schallkopf zu wird oberhalb der Nulllinie, eine vom Schallkopf weg gerichtete Strömung von Signalen wird unterhalb Nulllinie aufgetragen. Der Doppler-Shift kann auch akustisch dargestellt werden. Je höher das akustische Signal ist, desto größer ist die Geschwindigkeit. Der CW-

Doppler misst Maximalgeschwindigkeiten, man kann somit niedrige und hohe Geschwindigkeiten exakt bestimmen. Es sind verlässliche Aussagen über Richtungen der Schallwellen und des Doppler-Shifts auch über 2m/s möglich, eine Aussage über die Entstehungstiefe der Signale kann allerdings nicht getroffen werden^[28,32]. Im Rahmen dieser Arbeit wird der Continuous-Wave-Doppler verwendet, um Klappenstenosen auszuschliessen.

2.4.3 Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler)

Wie der CW-Doppler misst der PW-Doppler ebenfalls spektral Maximalgeschwindigkeiten. Bei dem PW-Doppler fungieren allerdings die gleichen Kristalle als Sender und Empfänger und empfangen daher Ultraschallsignale nur während eines bestimmten Zeitfensters. Der Schallkopf arbeitet im gepulsten Betrieb, d.h. im Wechsel von Empfangen und Senden. Durch Variation des Zeitfensters bzw. sample volume ist ein bestimmter Tiefenbereich der reflektierten Ultraschallwellen wählbar^[31,32]. Analog zum CW-Doppler ist sowohl eine graphische Abbildung in einem Spektrogramm, als auch eine akustische Darstellung möglich^[28]. Im Rahmen dieser Arbeit wird der Pulsed-Wave-Doppler verwendet, um die diastolische Funktion zu quantifizieren.

2.4.4 Farbdoppler

Beim Farbdoppler wird die Geschwindigkeit farbkodiert auf ein Graustufenbild überlagert dargestellt. Mittels Autokorrelation erfolgt die Messung mittlerer Geschwindigkeiten. Die mit dem Farbdoppler gewonnenen Daten können sowohl in einer flächenhaften PW-Analyse, als auch im Color-M-Mode dargestellt werden, wobei die Geschwindigkeiten farbkodiert ausgedrückt werden. Definitionsgemäß bedeutet rote Farbe Bewegung auf den Schallkopf zu, blaue Farbe vom Schallkopf weg. Ein breites Dopplerspektrum mit stark variierenden Geschwindigkeiten der Einzelsignale bedeutet Turbulenzen (Aliasing) und wird in Grüntönen dargestellt^[31,32,33,34]. Im Rahmen dieser Arbeit wird der Farbdoppler verwendet, um Klappeninsuffizienzen auszuschliessen.

2.5. Gewebedoppler-Echokardiographie

2.5.1 Allgemeines

Dem Gewebedoppler liegt die gleiche Technik der Datenerhebung wie der konventionellen Doppler-Untersuchung zugrunde, es wird jedoch ein anderer Filter als zur Standarddopplerechokardiographie verwendet. Dieser filtert Objekte mit hoher Geschwindigkeit und geringer Reflektion, wie zum Beispiel korpuskuläre Bestandteile des Blutes heraus. Dadurch kommt das stark reflektierende und sich langsamer, aber mit höherer Amplitude bewegende Myokard zur Darstellung. Die Verwendung eines geeigneten Filters verhindert jedoch nicht die Darstellung von Thromben oder eines sehr langsamen Blutflusses. Diese können daher unerwünschterweise mit abgebildet werden^[28,35].

Der Farb-Gewebedoppler misst mittlere Geschwindigkeiten und erlaubt sowohl eine hohe zeitliche, als auch eine hohe räumliche Auflösung. Es kann einerseits eine Darstellung im M-Mode und andererseits im zweidimensionalen Ultraschallbild gewählt werden. Außerdem kann man die Analyse an jedem beliebigen Ort des Myokards auch nach der Erhebung der Daten vornehmen. Dies ist bei konventionellen Daten nicht möglich^[31,36].

Zu beachten ist, dass die Parameter der Gewebedoppler-Echokardiographie immer entlang des Ultraschallstrahls, das heißt parallel dazu, gemessen werden. Das Koordinatensystem in der Echokardiographie bezieht sich auf die Längsachse des Herzens. Demzufolge werden radiale Messungen von parasternal und longitudinale Messungen von apikal durchgeführt^[31,35].

2.5.2 Myokardgeschwindigkeiten

Die Bewegungsgeschwindigkeiten des Myokards werden in einer so genannten Region of Interest (ROI) gemessen. Dies beinhaltet jedoch einige Nachteile, denn über Geschwindigkeitsmessungen am Herzmuskel lassen sich nur eingeschränkt Aussagen über die Eigenbewegung des Myokards treffen. Die Geschwindigkeit kann sowohl von den kontraktiven Elementen vor Ort selbst, als auch von der Ferne oder von außen einwirkenden Kräften verursacht sein. Auch eine verdrehte Herzachse oder ein falscher Anschallwinkel können zu falschen Ergebnissen einer Messung der Geschwindigkeiten führen^[36].

Weiterhin ist die Messung der Myokardbewegung zwar sensitiv, aber unspezifisch für bestimmte Erkrankungen und interindividuell sowie altersabhängig sehr variabel^[31]. Die Unterscheidung zwischen regionaler Deformation und Bewegung ist jedoch von entscheidender Bedeutung^[38]. Um die tatsächliche regionale Deformation des Myokards unabhängig von der globalen Herzbewegung messen zu können, wurden zwei weitere Parameter generiert: Strain Rate und ihr Zeitintegral, der lokale Strain^[35,37].

2.5.3 Strain Rate

Die Strain Rate (SR) beschreibt den zeitlichen Verlauf mit der eine lokale Deformation eines Objektes auftritt, also die Deformation pro Zeiteinheit. Sie ist eine Geschwindigkeit und wird in $[s^{-1}]$ angegeben^[28].

Der Gradient der Bewegungsgeschwindigkeiten zweier benachbarter Punkte im Myokard in einem 2D-Ultraschallbild wird erfasst und die relative Längenänderung pro Zeiteinheit berechnet^[36].

$$SR = \frac{v_1 - v_2}{L}$$

SR = Strain Rate, v_1 = Geschwindigkeit Myokardpunkt 1, v_2 = Geschwindigkeit Myokardpunkt 2, L = Abstand zwischen Punkt 1 und 2

Solange die Verformungsrichtung des Myokards parallel zum Schallstrahl ist, kann für jeden beliebigen Punkt im Myokard die Strain Rate berechnet werden^[39,40]. Verschiedene Studien haben ergeben, dass zwischen der Strain Rate und der Kontraktilität des Herzens ein Zusammenhang anzunehmen ist^[41,42]. Hierbei scheint die Strain Rate weniger von der Herzfrequenz abhängig zu sein als der Strain^[44]. Eine Wandverdickung ergibt in radialer Richtung eine positive Strain Rate, eine Wandverdünnung eine negative. Die radialen SR-Werte sind mit dem ebenfalls radial aus dem M-Mode extrahierten transmuralen myokardialen Geschwindigkeitsgradienten (MVG) gleichzusetzen^[43]. Longitudinale regionale Wandverkürzung in der Systole wird mit negativen SR-, bei Wandverlängerung in Diastole mit positiven SR-Werten ausgedrückt^[35].

Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen Beispiele der radialen und longitudinalen Strain Rate Profile:

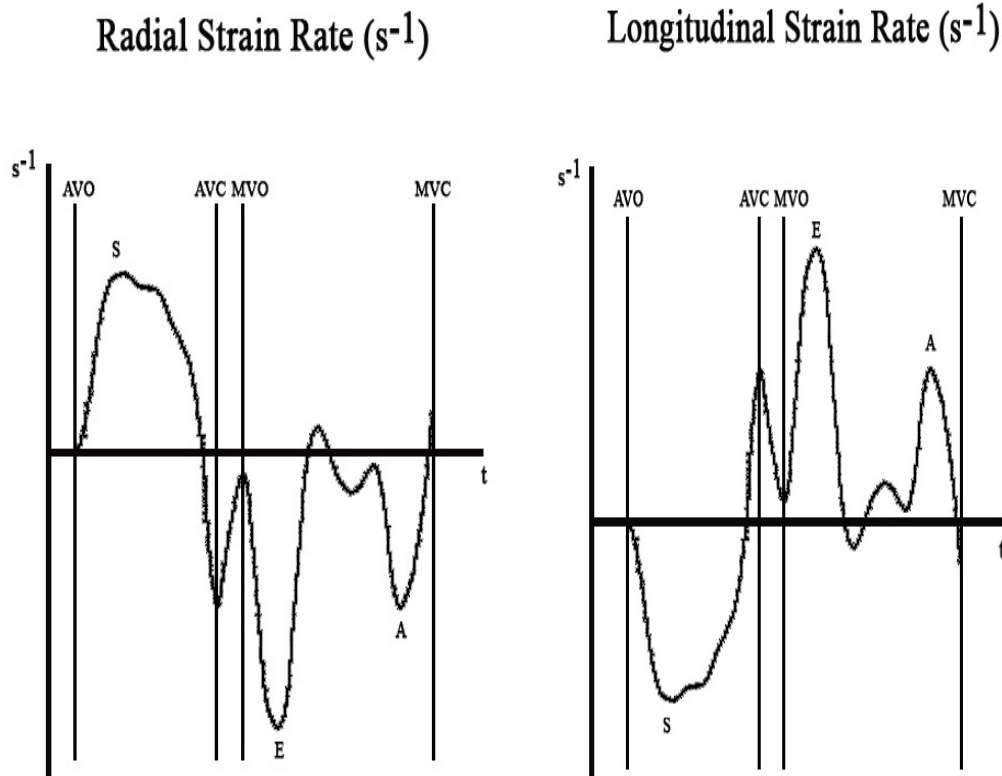


Abb. 2: Radiale Strain Rate Kurve

Abb. 3: Longitudinale Strain Rate Kurve

S = Maximal systolische Strain Rate, **E** = Frühdiastolische Strain Rate, **A** = Späte diastolische Strain Rate, **AVO** = Aortic Valve Opening, **AVC** = Aortic Valve Closure, **MVO** = Mitral Valve Opening, **MVC** = Mitral Valve Closure

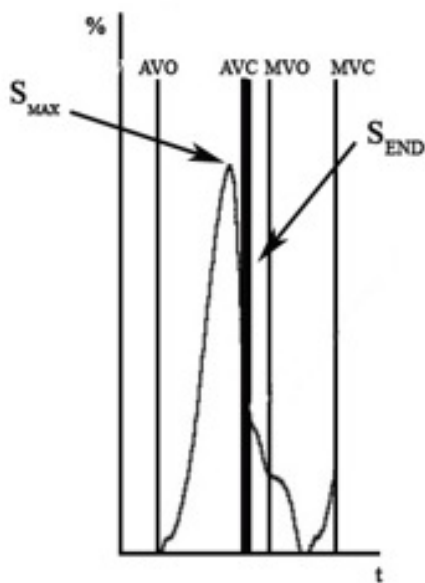
2.5.4 Strain

Strain ist definiert als das Ausmaß der lokalen Deformation eines Objektes durch eine auf das Objekt einwirkende Kraft^[39]. Der Strain ist eine dimensionslose Größe, die in Prozent angegeben wird. Ein positiver Strain bezeichnet dabei regionale longitudinale Verlängerungen bzw. radiale Verdickungen der Herzwände, ein negativer Strain longitudinale Verkürzungen bzw. radiale Verschmälerungen^[35].

Bei der Gewebedoppler-Untersuchung des Herzens wird der Strain üblicherweise als Natural Strain gemessen. Dieser ist unabhängig von der Ausgangsgröße^[28,40].

In Bezug auf die verschiedenen Bewegungsrichtungen des Myokards kann eine radiale (senkrecht zum Epikard in Richtung auf das Zentrum des Cavums), longitudinale (tangential zum Epikard, senkrecht auf der radialen Achse stehend und somit die Funktion zwischen Apex und Herzbasis) und zirkumferente (sowohl zur longitudinalen als auch zur radialen Achse senkrecht) Deformation unterschieden werden^[28,40] (Abbildungen 4 und Abbildung 5). Strain ist nach dem heutigen Wissenstand ein zuverlässiger Parameter für die Einschätzung der regionalen LV-Funktion des Herzens^[31].

Radial Strain (%)



Longitudinal Strain (%)

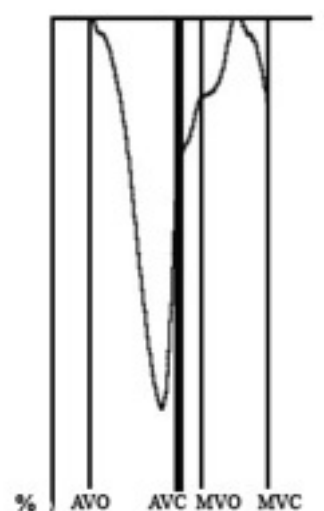


Abbildung 4: Radiale Strain Kurve

Abbildung 5: Longitudinale Strain Kurve

S_{MAX} = Maximal systolischer Strain, S_{END} = Endsystolischer Strain, AVO = Aortic Valve Opening,

AVC = Aortic Valve Closure, MVO = Mitral Valve Opening, MVC = Mitral Valve Closure

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Für diese Studie wurden 81 Patienten untersucht. Davon waren 34 weiblichen und 47 männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter lag bei $66,4 \pm 7,4$ Jahren, die Altersspanne erstreckte sich von 51 Jahren bis 86 Jahren. Alle Patienten litten an einer essentiellen Hypertonie und wurden zwischen Mai und November 2005 im Rahmen einer Studie in der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik I der Universität Würzburg betreut. Alle 81 Patienten erhielten zu Beginn eine körperliche Untersuchung. Hierbei wurde eine kardiale und pulmonale Auskultation sowie eine nicht invasive Blutdruckmessung nach RIVA-ROCCI mit Erhebung systolischer und diastolischer Blutdruckwerte durchgeführt. Zusätzlich wurde eine ausführliche Anamnese mit Erhebung der Vorerkrankungen, der momentanen medikamentösen Therapie sowie der Körpergröße und des Körpergewichtes und des daraus errechneten Body-Mass-Indexes (BMI) dokumentiert. Bei der Frage nach der physischen Belastbarkeit wurden die Patienten gemäß den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) in vier Stadien eingeteilt. 23 der Patienten mit Hypertonie wurden in die NYHA Klasse I, 21 Patienten in die NYHA Klasse II, 20 in die NYHA Klasse III und 17 in die NYHA Klasse IV eingestuft. Die Hypertonie wurde durch einen systolischen Blutdruck ≥ 140 mm Hg und/oder einem diastolischen Blutdruck ≥ 90 mm Hg oder durch die Einnahme antihypertensiver Medikamente definiert. Der Blutdruck wurde standardmäßig am sitzenden Patienten gemessen. Die Messung wurde dreimal nacheinander nach mindestens fünf minütiger Ruhepause durchgeführt und dann der Durchschnittswert dieser Messungen berechnet.

Außerdem wurden noch folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, eine positive kardiovaskuläre Familienanamnese und körperliche Symptome wie Synkopen und Angina Pectoris.

Ausschlusskriterien der Studie waren unter anderem eine signifikante koronare Herzerkrankung. Diese konnte bei 39 Patienten der NYHA-Klassen I und II durch eine negative Anamnese und normale Ergometrie-Ergebnisse ausgeschlossen werden. Fünf Patienten der NYHA-Klassen I und II sowie alle Patienten der NYHA-Klassen III und IV

wiesen außerdem einen Herzkatheterbefund ohne interventionsbedürftige Koronarstenosen auf.

Weitere Ausschlusskriterien waren: ein unzureichendes echokardiographisches Schallfenster, mittlere und schwere Herzklappenerkrankungen, Diabetes mellitus und andere endokrinologische oder systemische Erkrankungen, Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin $> 2,5$ mg/dl, Herzleitungs- und Herzrhythmusstörungen wie z.B. AV-Block II° und III°, atrio-ventrikuläre Blöcke, häufige supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflimmern und -flattern. Sofern Patienten antihypertensive Medikamente einnahmen wurden diese im Untersuchungszeitraum weiter verabreicht.

Die Kontrollgruppe bestand aus 20 gesunden normotensiven freiwilligen Probanden. Sie alle waren Verwandte von Krankenhausangestellten. Sieben davon waren männlichen und 13 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter lag bei $64,3 \pm 8,6$ Jahren. Die Altersspanne erstreckte sich von 51 bis 80 Jahren. Keine der Personen in der Kontrollgruppe nahm Medikamente ein und weder anamnestisch noch im Elektrokardiogramm oder in der Echokardiographie wurde eine Herzerkrankung festgestellt.

Eine Zusammenstellung der Studienpopulation zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulation

	Kontrolle	Hypertoniker				p
	(n=20)	NYHA I (n=23)	NYHA II (n=21)	NYHA III (n=20)	NYHA IV (n=17)	
Alter (in Jahren)	64.3±8.6	63.7±6.2	67.0±5.8	67.9±7.8	70.6±7.5*†	0.03
Geschlecht (% Männer)	35.0	52.2	33.3	35.0	47.1	0.46
BMI (kg/m ²)	26.7±4.6	28.1±4.2	27.8±4.0	28.2±4.9	28.8±2.8	0.76
Dauer des HT (in Jahren)	-	3.0±3.9	9.1±4.6†	13.5±5.3‡	21.3±3.2§	0.0001
Systolischer RR (mmHg)	120.6±10.2	144.1±21.0*	142.6±14.5*	143.0±17.8*	122.4±20.9	0.0001
Diastolischer RR (mmHg)	78.5±6.3	85.2±9.0*	84.5±5.9*	85.8±10.4*	72.7±12.9§	0.0001
Medikamente (%):						
Betablocker	-	43.5	42.9	65.0	64.7	0.28
ACEI	-	17.4	47.6†	50.0†	64.7†	0.02
ARB	-	26.1	28.6	25.0	17.7	0.88
Ca-Antagonist	-	13.0	19.1	55.0‡	23.5	0.02
Diuretika	-	30.4	38.1	60.0†	88.2‡	0.002
Aspirin	-	34.8	28.6	35.0	58.8	0.25
Andere (d.h., Digoxin, Amiodarone)	-	30.4	52.4	75.0†	58.8	0.04

NYHA: New York Heart Association; BMI: Body Mass Index; HT: Hypertonie RR: Blutdruck nach Riva Rocci; ACEI: Angiotensin-converting-Enzym Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; Ca-Antagonist: Calcium-Antagonist

*p < 0,05 vs Kontrolle

†p < 0,05 vs NYHA I

‡p < 0,05 vs NYHA I und II

§p < 0,05 vs NYHA I, II und III

||p < 0,05 vs NYHA III

3.2 Echokardiographie

3.2.1 Standardechokardiographiemessungen

Im Zuge der echokardiographischen Untersuchung wurden bei allen Patienten die im Folgenden genannten Parameter standardisiert angewendet: die Untersuchungen der Patienten erfolgten in Linksseitenlage bei 30° Oberkörperhochlage. Die Aufnahmen aller Echokardiographiedaten wurden mit einem Vivid 7 System (GE, Vingmed Ultrasound, Horten, Norwegen) mit einem 3.5 MHz Schallkopf aufgezeichnet. Für die Auswertung der erhobenen Daten wurde das Workstation Programm EchoPac Version 6.0 verwendet.

3.2.2 Allgemeine und Morphologische Echokardiographische Messparameter

Alle Messungen der Diameter des Herzens und der Dicke der Wände wurden in Höhe des 2.ICR links gemäß den Empfehlungen der American Society of Echocardiography durchgeführt^[46]. Dies beinhaltet die enddiastolische und endsystolische myokardiale Masse der Hinterwand (Left Ventricular Posterior Wall systolic (LVPWs), Left Ventricular Posterior Wall diastolic (LVPWd)) und des Septums (Interventricular Septum systolic (IVSs), Interventricular Septum diastolic (IVSd)) in Millimeter (mm), sowie den enddiastolischen (LVDD) und endsystolischen (LVDs) Diameter des linken Ventrikels und den Diameter des linksventrikulären Ausflustraktes (LVOT). Ferner den Durchmesser der Aortenwurzel (Ao-Root) sowie den Durchmesser des linken Vorhofs (LA). Die Dicke des linken Ventrikels wurde durch die Devereux-modifizierte Cube-Formel hergeleitet^[47] und für die Körperoberfläche normiert um den Mass Index des linken Ventrikels (LVMI) zu erreichen. Eine Hypertrophie des linken Ventrikels wurde als $LVMI > 115 \text{ g/m}^2$ bei Männern und $LVMI > 95 \text{ g/m}^2$ bei Frauen definiert^[46].

3.2.3 Systolische Funktionsparameter

Zur Beurteilung der globalen systolischen Funktion wurde die Ejektionsfraktion (EF %) nach der Simpson-Biplane-Methode durch die endsystolischen (LVESV) und enddiastolischen Volumina (LVEDV) des linken Ventrikels im apikalen 4- und 2-Kammerblick bestimmt.

$$EF = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV} \times 100 \text{ in \%}$$

Messwerte einer EF >55% wurden als normale linksventrikuläre Pumpfunktion angesehen.

Die relative Wanddicke wurde folgendermaßen errechnet: $\frac{2 \times LVPWd}{LVDd}$.

Der zirkumferente endsystolische Wandstress (cESS) sowie der meridionale endsystolische Wandstress (mESS) wurden wie zuvor beschrieben berechnet^[63].

3.2.4 Diastolische Funktionsparameter

Zur Beurteilung der diastolischen Füllung des linken Ventrikels wurde die frühe diastolische Füllung (E) ins Verhältnis zur späten diastolischen Füllung (A) gesetzt (E/A). Dazu wurde das Blutflussprofil über der Mitralklappe zu den entsprechenden Zeitpunkten im 4-Kammer-Blick mittels Pulsdoppler (PWD) gemessen. Außerdem wurde die Dezelerationszeit (DT) bestimmt, indem über dem transmitralen Einstromprofil vom höchsten Punkt der E-Welle entlang ihres Verlaufes bis zur Basis gemessen wurde. Die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), die als das Intervall zwischen dem Ende des aortalen Ausflusses und dem Beginn des mitralen Einstroms definiert ist, wurde im apikalen 4-Kammer-Blick unter Verwendung des CW-Dopplers gemessen.

Das Geschwindigkeitsprofil aus dem gepulsten Gewebedoppler des septalen und lateralen Mitralsrings wurde als weiterer diastolischer Parameter benutzt um das Verhältnis zwischen dem frühen transmitralen Einstromprofil (E-Welle) und der frühen diastolischen Bewegung (E') zu bilden (E/E'). E/E' wurde als ungefähre Füllungsdruck des linken Ventrikels berechnet.

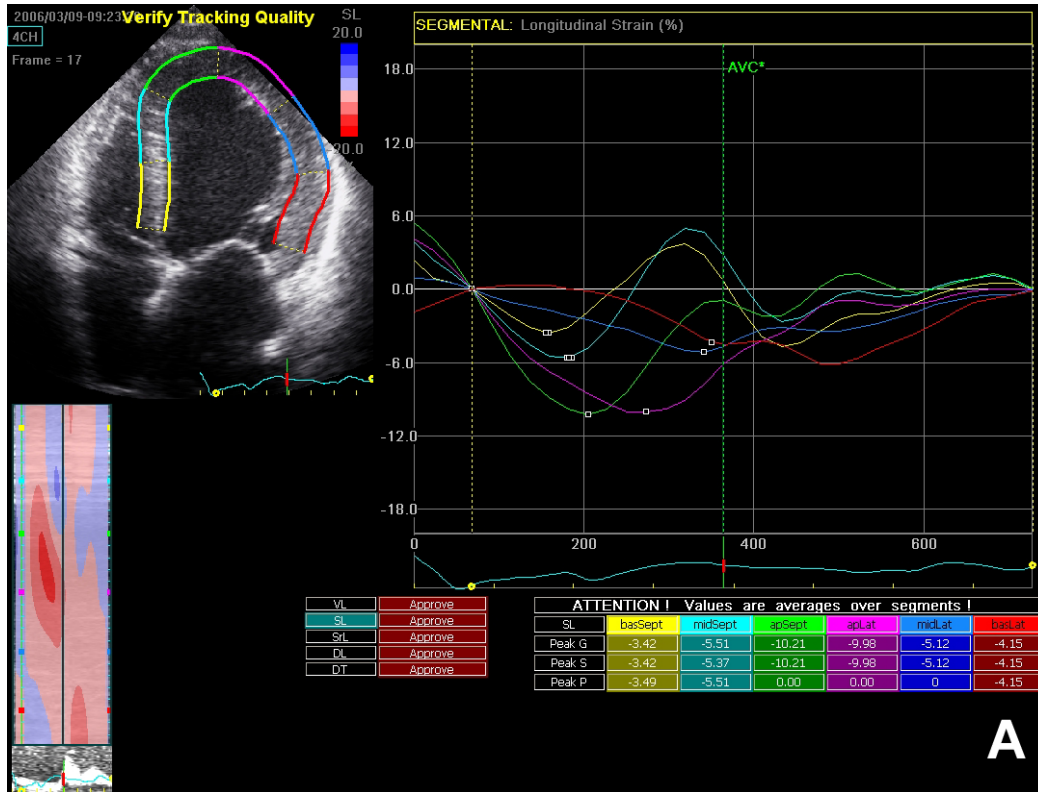
Die Echokardiographieuntersuchung mit der schwarz-weißen zwei-dimensionalen Darstellung wurde mit einer Bildrate (frame rate) von 60-70 Bildern pro Sekunde durchgeführt, während für den Farb-Gewebedoppler eine Bildrate von > 180 Bildern pro Sekunde verwendet wurde. Für die Auswertung des Strains wurden die Bilder in einem Cine-loop Format aufgezeichnet und später offline mit der Echopac Workstation (GE, Echopac, Horten, Norwegen) ausgewertet. Der longitudinale Strain des Septums und der lateralen Wand des linken Ventrikels wurde mit Hilfe des 4-Kammerblickes unter

Verwendung der 2-D- und Gewebe-Dopplertechnik ausgewertet. Die Messungen des radialen Strains (ebenfalls unter Verwendung der 2-D- und Dopplertechnik) und des zirkumferenten Strains (nur unter der Verwendung der 2-D-Gewebe-Dopplertechnik) wurden in der parasternalen kurzen Achse auf Höhe der Papillarmuskeln durchgeführt. Das Timing der kardialen Ereignisse wurde anhand der Dopplerflüßaufnahmen über den Herzklappen abgeschätzt, wobei das Ende der Systole durch den Schluss der Aortenklappe definiert wurde. Alle Analysen des Strains wurden verblindet ausgewertet.

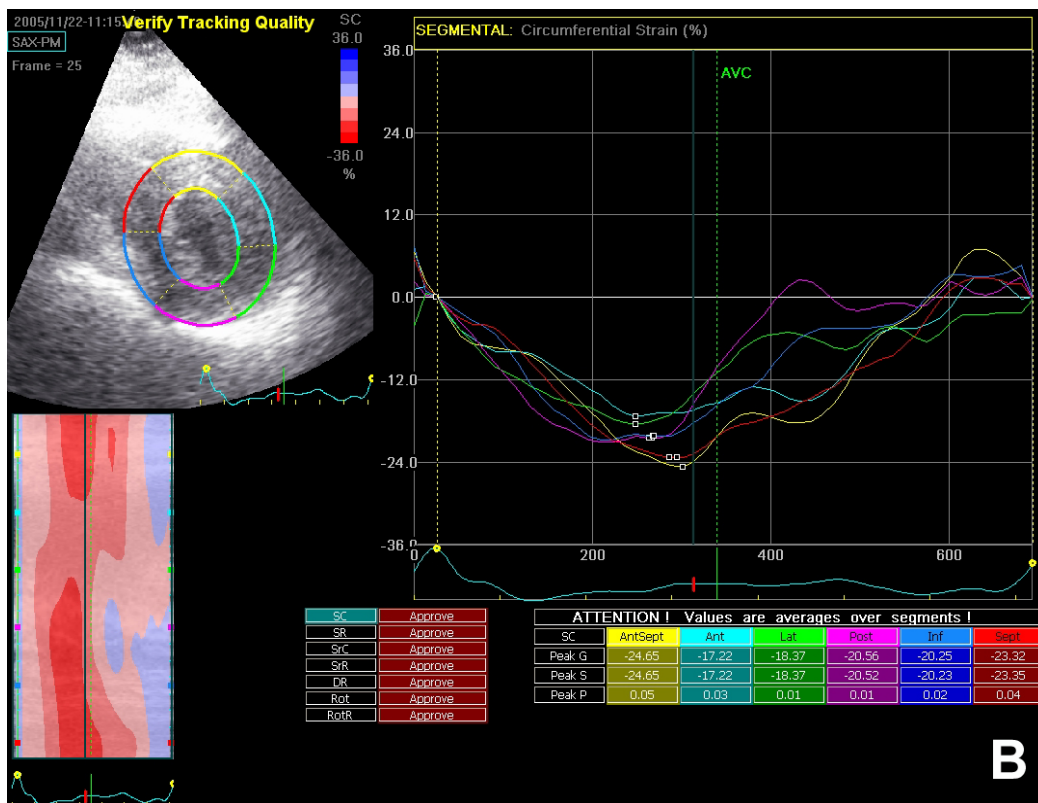
3.2.5 Messung des 2-D Strains

Nach manuellem Anpassen der endokardialen Grenzen (tracken) im endsystolischen Fenster der 2-D-Abbildung und der Wahl der entsprechenden Wanddicke wurden von der Software automatisch sechs Segmente pro Blickfeld bestimmt (für die longitudinale Funktion: ein apikales, midventrikuläres und basales Segment im Septum interventrikulare und der lateralen Wand aus dem 4-Kammer-Blick; für die radiale und zirkumferente Funktion: ein septales, antero-septales, anteriores, laterales, posteriores und inferiores Segment aus dem parasternalen Blick der kurzen Achse). In jedem zu untersuchenden Bezirk (Region of interest = ROI) wurden die Bewegungen der akustischen Marker im Myokard während eines Herzzyklusses automatisch angepasst (= speckle tracking). Die Qualität dieses „Trackings“ wurde entweder als gut oder als schlecht bewertet. Segmente mit einem schlechten Tracking wurden einer manuellen Überarbeitung der Region of Interest unterzogen, um die Auswertung zu verbessern. Sofern sich diese nicht verbessern lies wurden sie von weiteren Auswertungen ausgenommen. Longitudinale, radiale und zirkumferente Strain Kurven und die maximal systolischen Strain Werte wurden dann automatisch von der Echopac Software erstellt und dargestellt (Abbildung 6).

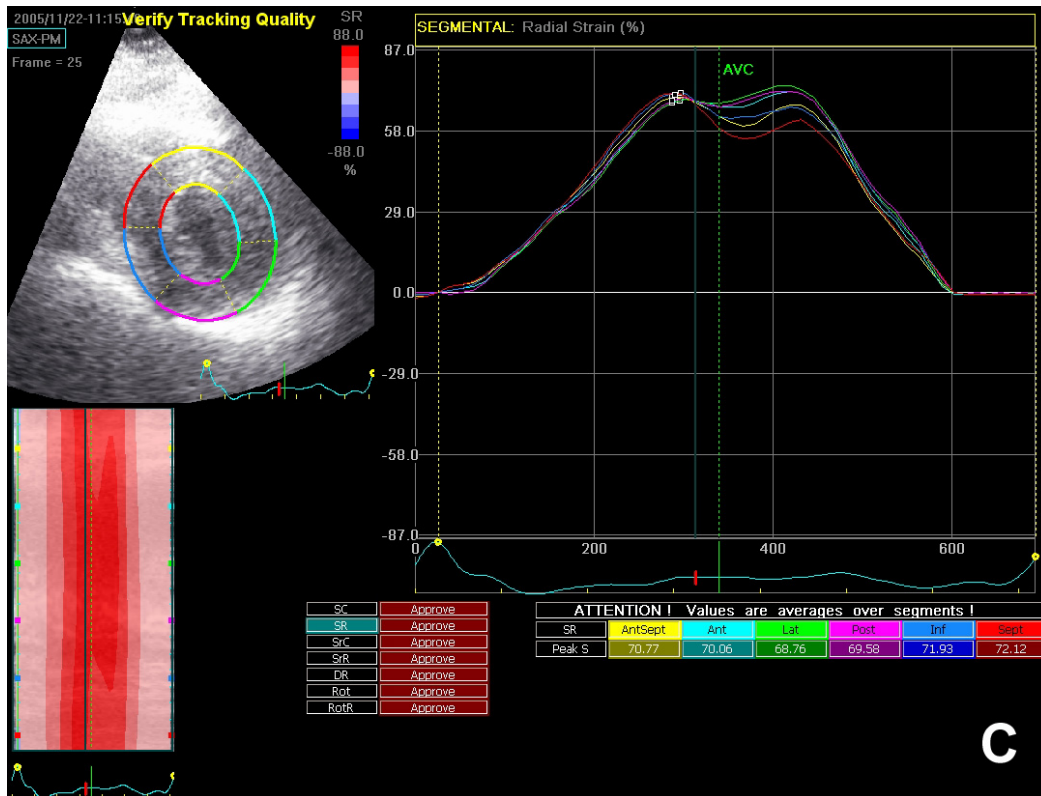
Abbildung 6: Beispiele für 2-D Strain Kurven des linken Ventrikels



A: Longitudinaler Strain (apikaler 4-Kammer Blick)



B: Zirkumferenter Strain (parasternale kurze Achse)



C: Radialer Strain (parasternaler kurze Achse)

3.2.6 Messung des Doppler Strain

Der Strain wurde über einen Echtzeit-Farboppler des Myokards ermittelt, wobei eine axiale Entfernung von 10 mm in der longitudinalen (im apikalen 4-Kammer-Blick) und 1mm weniger als die enddiastolische Wanddicke in der radialen Richtung (im Blick auf die parasternale kurze Achse) kalkuliert wurde. Die longitudinalen Strainprofile wurden aus den basalen, midventrikulären und apikalen Segmenten des linken Ventrikels im Septum interventrikulare und der lateralen Wand bestimmt, während die radialen Strainprofile nur aus den hinteren midventrikulären Segmenten bestimmt wurden. Die Größe des zu untersuchenden Bezirks, Region of interest (ROI) oder Sample Volume, wurde im zentralen Teil eines jeden Segment lokalisiert und "Bild für Bild" manuell angepasst. Dies sollte gewährleisten, dass die zu messende Region mittig im Myokard lag. Um Turbulenzen (Aliasing) zu vermeiden wurde die Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) adäquat angepasst. Segmente mit einer schlechten Bildqualität oder einem Insonationswinkel über 20° wurden von der weiteren Auswertung ausgenommen.

Um die lokale Verformung bei der 2-D-, als auch der Dopplerkurve auswerten zu können, enthielten die Messungen auch die maximal systolischen Strain Werte. Die Daten des Farbdopplers, die im basalen Segment des Septum interventrikulare erworben wurden, wurden auch für die Extraktion der regionalen myokardialen Geschwindigkeitskurve benutzt, um die maximale frühe diastolische Geschwindigkeit zu beurteilen (Em). Hierbei handelt es sich um die Geschwindigkeit der Bewegung des Mitralinges in der Systole auf den Schallkopf.

3.3 Statistik

Alle Daten wurden mittels der Software Statistica 7 für Windows (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA) ausgewertet. Sie wurden für numerische Messparameter als Mittelwerte mit positiver und negativer Standardabweichung (\pm mean SD) angegeben. Für nicht numerische Parameter, wie z.B. bei Ja-Nein Aussagen bestimmter Vorerkrankungen und NYHA-Klassen wurden sie in Form der Häufigkeit bzw. der Anzahl (n) des jeweiligen Parameters angegeben.

Die Analyse der kontinuierlichen und kategorischen Variablen erfolgte jeweils mittels des ANOVA-Tests, mit der Scheffe's post-hoc-Analyse und dem Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test).

Die Homogenität der Varianzen wurde mittels des Levene-Test evaluiert. Der Zusammenhang zwischen den Variablen wurde mit Hilfe des Pearsons Korrelationskoeffizienten und der stufenweisen multiplen Regressionsanalyse geprüft.

Alle Faktoren, die signifikant mit einer abhängigen Variablen verbunden waren wurden in die multivariate Studie eingeschlossen. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Um eine signifikante Kollinearität unabhängiger Faktoren zu vermeiden, wurden die Variablen mit einer geringeren Toleranz (errechnet als $1-R^2$ aus einer Variablen mit allen anderen abhängigen Variablen) als 0,1 und einem höher abweichende Hochrechnungsfaktor (errechnet als $1/(1-R^2)$) als 10 von den Ausführungen ausgenommen, da sie eine möglicher Grund von Überbewertung hätten sein könnten.

Weiterhin wurde die Intra- und Interobservervariabilität ausgewertet. Diese sind als Abweichung der Messwerte, d.h. Meßwertfehler beim wiederholten Auswerten der

gleichen echokardiographischen Fragestellung durch den gleichen Auswerter (intra-), bzw. durch mehrere Auswerter (inter-) definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Patienteneigenschaften

Zwischen den verschiedenen Patientengruppen mit Hypertonie und der Kontrollgruppe gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung oder des Body Mass Indexes (BMI).

Die Dauer der Hypertonieerkrankung stieg stufenweise von NYHA-Klasse I bis NYHA-Klasse IV. Das Alter der Patienten in NYHA-Klasse IV war, verglichen mit denen der NYHA-Klasse I sowie der Kontrollgruppe, höher. Patienten der NYHA-Klassen I, II und III, aber nicht die der Klasse IV hatten signifikant höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte als die Personen der Kontrollgruppe. Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACEI) wurden in den NYHA Klassen II, III und IV häufiger verschrieben, Diuretika in den NYHA-Klassen III und IV. All diese Ergebnisse sind in der Tabelle 5 dargestellt.

4.2 Standardechokardiographie

4.2.1 Morphologie des Herzens

Der enddiastolische Durchmesser sowie der enddiastolische Volumenindex des linken Ventrikels waren nur bei Patienten der NYHA-Klasse IV vergrößert. Patienten der NYHA-Klassen I, II und III zeigten höhere Werte der diastolischen Wandstärke des Septum interventrikulare sowie der Hinterwand ohne jedoch signifikante Unterschiede dieser Parameter zwischen den Gruppen aufzuzeigen. Der Mass Index des linken Ventrikels (LVMI) war bei allen Hypertonikern, egal welcher NYHA-Klasse, erhöht. Der Anteil der Patienten mit einer Hypertrophie des linken Ventrikels in einer Gruppe stieg von der NYHA-Klasse I bis zur NYHA-Klasse IV stetig an. Die Ausdehnung des linken Vorhofes war bei Patienten der NYHA-Klassen III und IV signifikant erhöht. (siehe Tabelle 6).

4.2.2 Linksventrikuläre Funktion

Die Ejektionsfraktion sowie die maximale frühe diastolische Flussgeschwindigkeit im Farbdoppler (Em) des linken Ventrikels waren bei Patienten der NYHA-Klassen III und IV erniedrigt, das Verhältnis zwischen dem frühen transmitralen Einstromprofil und der frühen diastolischen Bewegung (E/E') dagegen erhöht. Eine verlängerte Dezelerationszeit (DT) sowie die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) der frühen diastolischen Flussgeschwindigkeit, wurden bei allen Hypertonikern festgestellt. Die Tendenzen, die für geringere Werte der Dezelerationszeit und des IVRT sowie höheren Werte von E/A in der NYHA-Klasse IV beobachtet wurden, wiesen auf eine erhöhte Vorlast hin. Sowohl der meridionale endsystolische Wandstress (mESS) als auch der zirkumferente endsystolische Wandstress (cESS) waren nur bei Patienten der NYHA Klasse IV signifikant erhöht (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Echokardiographische Standardparameter der Studienpopulation

	Kontrolle	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	p
LVEDD (mm)	49.6±8.6	49.5±5.2	48.6±6.2	48.7±7.0	60.1±8.1*§	0.0001
LVESD (mm)	30.9±3.7	30.7±5.0	29.4±5.8	32.74±8.6	50.8±11.2*§	0.0001
IVSDD (mm)	9.9±1.4	11.3±1.3*	11.5±1.7*	12.1±1.4*	10.9±1.7	0.001
PWDD (mm)	9.2±1.5	11.0±1.4*	11.2±1.8*	12.0±1.7*	9.7±2.1§	0.0001
LVEDVI (ml/m ²)	40.6±10.2	47.1±7.5	46.7±13.7	47.2±14.7	92.4±20.6*§	0.0001
LVMI (g/m ²)	80.8±24.8	101.1±21.5*	102.2±17.0*	113.1±23.1*	127.7±42.4*‡	0.0001
RWT	0.36±0.06	0.43±0.08	0.47±0.09*	0.50±0.13*	0.33±0.08§	0.0001
LAD (mm)	34.8±4.9	36.7±4.4	38.1±4.6	42.2±5.4*†	47.0±7.8*§	0.0001
Hypertrophie LV (%)	0.0	30*	52*	70*†	100*§	0.0001
cESS (kdyne/cm ²)	166.2±43.3	179.8±38.1	181.0±61.1	180.1±75.0	294.6±87.0*	0.0001
mESS (kdyne/cm ²)	59.5±18.9	65.1±15.8	66.2±26.0	65.9±32.1	120.4±40.2*	0.0001
EF LV (%)	67.0±4.5	65.4±7.1	62.9±5.7	52.6±10.2*‡	31.9±11.8*§	0.0001
E/A	1.01±0.19	0.86±0.27	0.73±0.18	0.84±0.37	1.67±0.93*§	0.001
DT (ms)	217.9±41.3	287.2±75.7*	316.1±61.6*	320.8±86.5*	255.3±135.9	0.001
IVRT (ms)	96.0±12.8	113.9±18.2*	121.6±23.8*	119.5±22.1*	99.6±12.4 ¶	0.001
Em (cm/s)	8.7±2.7	8.2±2.6	6.7±1.5	5.0±1.9*‡	3.0±0.8*§	0.0001
E/E'	7.5±1.6	8.8±2.2	9.1±2.5	12.8±2.8*	19.4±2.3*§	0.0001

LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; **LVESD:** linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; **IVSDD:** diastolischer Durchmesser des Septum intervertrikulare; **PWDD:** Diastolischer Durchmesser der Hinterwand; **LVEDVI:** linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex; **LVMI:** Mass Index des linken Ventrikels; **RWT:** relative Wanddicke; **LAD:** Durchmesser des linken Vorhofs; **LV:** Linksventrikulär; **cESS,** zirkumferenter endsystolischer Wandstress; **mESS:** meridionaler endsystolischer Wandstress; **EF,** Ejektionsfraktion; **E/A:** Verhältnis der frühen zur späten diastolischen Flussgeschwindigkeit; **DT:** Dezelerationszeit der frühen diastolischen Flussgeschwindigkeit; **IVRT:** Isovolumetrische Relaxationszeit; **Em:** maximale frühe diastolische Flussgeschwindigkeit im Farbdoppler; **E/E'**: das Verhältnis zwischen dem frühen transmitralen Einstromprofil und der frühen diastolischen Bewegung;

*p <0,05 vs Kontrolle

§p <0,05 vs NYHA I,II and III

†p <0,05 vs NYHA I

||p <0,05 vs NYHA III

‡p <0,05 vs NYHA I and II

¶p <0,05 vs NYHA II

4.3 2-D Strain Imaging

4.3.1 Linksventrikuläre longitudinale Funktion

In der NYHA-Klasse I waren die Strain Werte nur im basalen septalen Segment signifikant erniedrigt. In der NYHA-Klasse II wurden verminderte Strain Werte zusätzlich im midventrikulären septalen und basalen lateralen Segment festgestellt. Patienten der NYHA-Klassen III und IV zeigten einen verminderten longitudinalen Strain in allen untersuchten Segmenten (siehe Tabelle 7).

4.3.2 Linksventrikuläre radiale Funktion

Im Gegensatz zu den Messungen der linksventrikulären longitudinalen Funktion war der radiale Strain bei Patienten der NYHA-Klasse I in keinem Segment verringert und sogar in den lateralen und posterioren Segmenten vergrößert. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, z.B. der NYHA-Klassen III und IV, war der radiale Strain in allen Segmenten ohne regionale Unterschiede verringert (siehe Tabelle 7).

4.3.3 Linksventrikuläre zirkumferente Funktion

Die Werte des zirkumferenten Strains waren bei Patienten der NYHA-Klassen III und IV eingeschränkt. Patienten der NYHA-Klasse IV wiesen die größte Einschränkung der Funktion des linken Ventrikels auf und zeigten die geringsten Werte aller drei Strainkomponenten (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Linksventrikuläre systolische Strainwerte. Ausgewertet durch Speckle Tracking und die Dopplermethode in einer Studienpopulation

Segmente	Kontrolle	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	p
<i>Longitudinaler Strain (%)</i>						
Basal sept ST	20.0±2.2	14.9±3.8*	14.5±4.1*	13.0±3.3*	4.8±4.4*§	0.0001
D	18.9±2.9	13.7±5.1	13.5±4.8	12.3±4.1	4.6±3.8	
Mid sept ST	19.7±2.5	17.7±3.3	17.2±3.2*	16.1±3.4*	6.1±5.3*§	0.0001
D	19.4±3.2	17.4±3.9	17.0±3.6	15.7±4.4	6.0±4.5	
Apikal sept ST	21.7±4.0	21.3±3.3	20.8±2.3	18.1±3.5*‡	8.8±7.3*§	0.0001
D	20.7±4.8	20.6±4.1	20.7±3.3	17.1±4.2	7.4±4.7	
Basal lat ST	21.8±3.2	20.1±2.8	17.6±3.6*	16.1±4.7*†	7.8±6.1*§	0.0001
D	21.1±3.7	21.1±3.6	16.4±4.1	15.6±4.8	6.7±4.4	
Mid lat ST	19.7±5.0	18.3±4.2	16.9±3.0	14.9±4.1*†	7.1±6.4*§	0.0001
D	19.6±3.9	18.3±4.5	16.1±3.9	14.2±4.0	7.0±5.9	
Apikal lat ST	22.3±3.3	21.7±3.5	21.2±3.2	18.1±4.2*†	11.6±3.2*§	0.0001
D	22.1±2.9	20.5±3.9	19.8±2.7	17.3±4.4	10.7±3.9	
<i>Radialer Strain (%)</i>						
Posterior ST	47.9±11.0	55.4±13.1*	46.3±9.9†	39.4±12.7*†	15.3±7.0*§	0.0001
D	39.7±11.6	50.8±12.7	39.7±15.5	37.2±13.2	16.3±9.1	
Inferior ST	52.6±16.9	52.4±12.1	49.7±17.2	37.2±1.4*‡	19.8±5.1*§	0.0001
Septal ST	51.2±18.8	52.6±14.4	48.4±11.7	38.3±11.6*‡	19.9±9.0*§	0.0001
Anteroseptal ST	52.3±21.2	56.6±12.7	51.8±13.1	38.6±13.6*‡	16.8±8.1*§	0.0001
Anterior ST	48.5±19.3	53.4±28.7	49.1±14.7	35.6±10.9*‡	11.9±5.4*§	0.0001
Lateral ST	48.3±19.3	58.3±10.9*	51.3±13.9	36.7±15.3*‡	10.5±4.7*§	0.0001
<i>Zirkumferenter Strain (%)</i>						
Posterior ST	17.6±8.0	16.1±6.2	16.0±6.6	11.7±5.3*†	1.7±1.1*§	0.001
Inferior ST	22.9±8.3	20.7±5.2	17.7±5.0	16.0±8.8*	7.7±4.0*§	0.001
Septal ST	26.2±10.4	26.2±5.8	27.4±4.1	20.0±9.5*‡	7.8±4.0*§	0.0001
Anteroseptal ST	27.1±6.5	27.6±4.2	26.2±5.9	21.6±7.5*‡	6.6±3.1*§	0.0001
Anterior ST	22.4±7.6	23.0±4.3	20.6±8.8	18.7±9.6	3.6±2.9*§	0.0001
Lateral ST	17.7±6.2	17.2±6.9	16.3±7.2	12.3±3.8*†	1.2±0.8*§	0.001

NYHA: New York Heart Association; **ST:** Speckle Tracking; **D:** Doppler (mittels Gewebe-Doppler-Verfahren); **Sept:** Septal; **Lat:** Lateral

Die Tabelle gibt Absolutwerte des Strain an

*p <0.05 vs Kontrolle

†p < 0,05 vs NYHA I

‡p <0,05 vs NYHA I und II

§p <0,05 vs NYHA I,II und III

4.3.4 Zusammenhänge

Die Variablen, die in der Tabelle 8 aufgezeigt sind waren die einzigen unabhängigen Determinanten der Deformationsparameter des linken Ventrikels. Der systolische Blutdruck war nur eine unabhängige Determinante des longitudinalen Strains, wenn Patienten der NYHA-Klasse IV von der Auswertung ausgenommen wurden. Im multivariaten stufenweisen Regressionsmodell wurden neben den Faktoren die in Tabelle 8 aufgezeigt sind, auch das Alter, das Geschlecht, der Body Mass Index, diastolische Blutdruckwerte, die relative Wanddicke sowie eine pharmakologische Therapie berücksichtigt.

Der Zusammenhang zwischen dem meridionalen endsystolischen Wandstress (mESS) und der linksventrikulären Deformation ist in Tabelle 8 gezeigt. Ähnliche Zusammenhänge konnten auch für den zirkumferenten endsystolischen Wandstress (cESS), der signifikant mit den longitudinalen ($r=-0.50$, $p<0.0001$), zirkumferenten ($r=-0.60$, $p<0.0001$) und radialen Strain Indizes ($r=-0.40$, $p<0.0001$) korrelierte, gezeigt werden.

Tabelle 8: Determinationen der linksventrikulären systolischen Funktion bei Patienten mit Hypertonie

	Longitudinale Deformation (basal septal)		Radiale Deformation (mid posterior)		Zirkumferente Deformation (mid posterior)	
	Univariat	Multivariat	Univariat	Multivariat	Univariat	Multivariat
Dauer der Hypertonie	$r=-0.59$ $p<0.0001$	$\beta=-0.43$ $p<0.0001$	$r=-0.61$ $p<0.0001$	$\beta=-0.37$ $p<0.0001$	$r=-0.44$ $p<0.0001$	$\beta=-0.26$ $p<0.006$
ESS	$r=-0.51$ $p<0.0001$	$\beta=-0.25$ $p<0.01$	$r=-0.41$ $p<0.0001$	$\beta=-0.26$ $p<0.007$	$r=-0.62$ $p<0.0001$	$\beta=-0.45$ $p<0.0001$
LVMI	$r=-0.42$ $p<0.0001$	$\beta=-0.21$ $p<0.05$	$r=-0.51$ $p<0.0001$	$\beta=-0.23$ $p<0.02$	$r=-0.42$ $p<0.0001$	$\beta=-0.22$ $p<0.04$
LVEDVI	$r=-0.54$ $p<0.0001$	$\beta=-0.22$ $p<0.04$	$r=-0.42$ $p<0.0001$	$\beta=-0.15$ $p<0.08$	$r=-0.48$ $p<0.0001$	$\beta=-0.23$ $p<0.03$
Systolischer RR*	$r=-0.36$ $p<0.002$	$\beta=-0.23$ $p<0.04$	$r=-0.11$ $p<0.23$	-	$r=-0.03$ $p<0.82$	-

ESS: Endsystolischer Wandstress – meridional für die longitudinale und zirkumferente für die radiale und zirkumferente Deformationsanalyse; **LVMI:** Mass Index des linken Ventrikels;

LVEDVI: Linksventrikulärer enddiastolischer Volumen Index;

* Nach Ausschluß von Patienten der NYHA Klasse IV

4.4 Vergleich zwischen 2-D Strain- und Dopplerabgeleiteter Messungen

Die Bland-Altman Analyse ist eine graphische Darstellungsmethode für den Vergleich zweier Messmethoden. Hier wird diese Analyse zur Darstellung der 2-D- und Dopplermethode genutzt. In dieser Sonderform eines Punktdiagramms werden die Differenzen der beiden Messmethoden gegen den Mittelwert beider Methoden aufgetragen.

Abbildung 6 zeigt Ergebnisse der Analyse. Für den longitudinalen Strain war die Standardabweichung ($\pm 1SD$) zwischen der 2-D- und Dopplermethode $1,92 \pm 2,38\%$ im basalen septalen, $0,61 \pm 2,47\%$ im apikal septalen, $1,08 \pm 2,86$ im basal lateralen und $0,91 \pm 2,92\%$ im apikal lateralen Segment. Für den radialen Strain war die Standardabweichung ($\pm 1SD$) zwischen beiden Strain-Arten, die im midventrikulären posterioren, Segment ausgewertet wurde $4,98 \pm 5,26\%$.

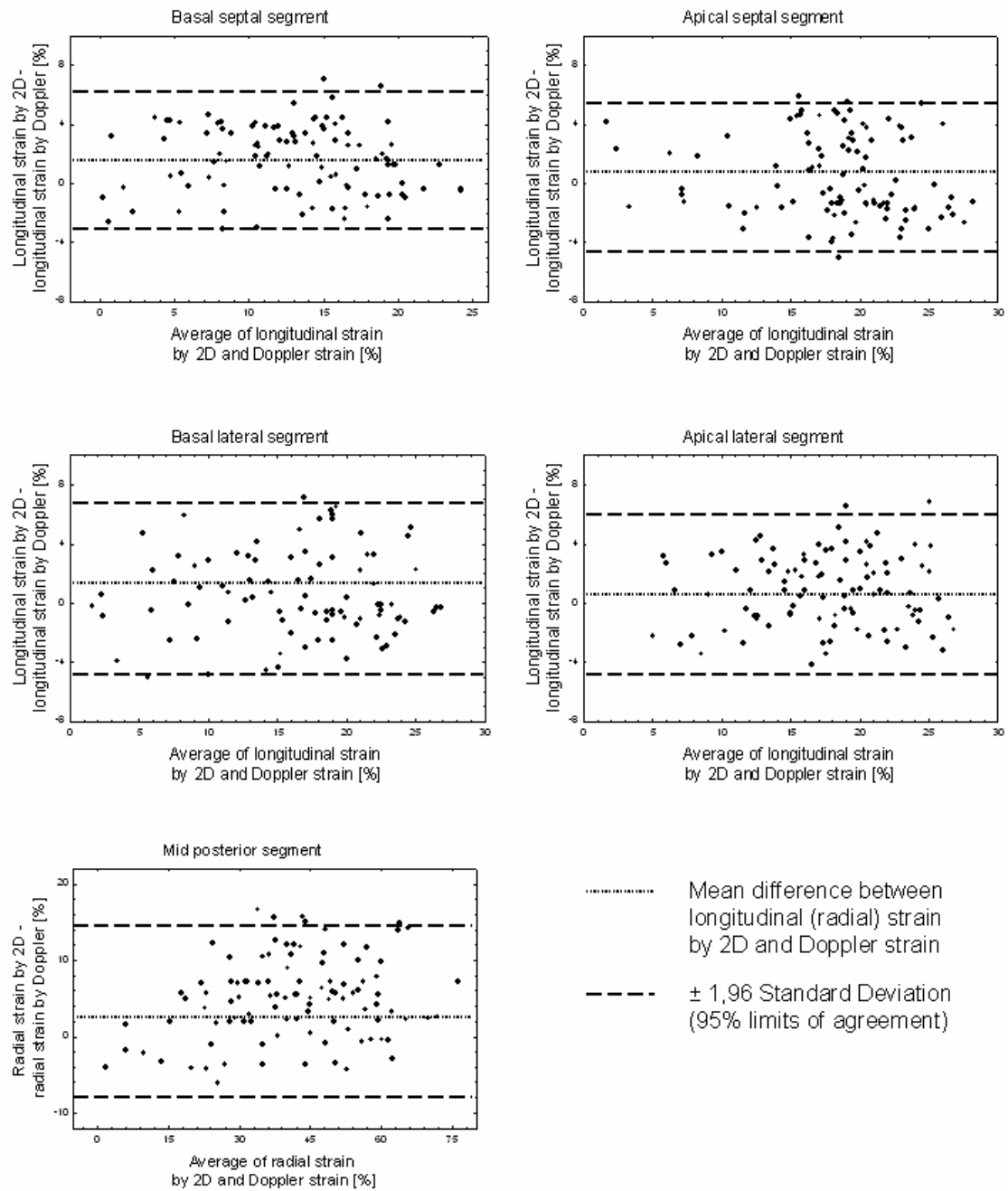
Die Korrelationskoeffizienten zwischen der 2-D und Doppler-Technik waren: für den radialen Strain im midposterioren Segment 0,95 und für den longitudinalen Strain im basalen septalen Segment 0,93, im apikalen Segment 0,91, im basalen lateralen Segment 0,90 und im apikalen lateralen Segment 0,86.

4.5 Durchführung und Vergleichbarkeit der Strain Messungen

Die Prozentzahl der Segmente mit verlässlichen Verformungs-Kurven für 2-D Speckle Tracking lag bei 92% für die longitudinale, 91% für die radiale und 90% für die zirkumferente Richtung.

Die Reproduzierbarkeit der Strain Messungen wurde an 15 zufällig ausgewählten Patienten überprüft. Die Kalkulationen wurden an den Daten aller sechs Segmente in einer vorgegebenen Ausrichtung evaluiert. Die Intra- und Interobservervariabilität der 2-D Strain Messungen wurden als Prozent des Durchschnitts aus den zwei Serien mit 9,8% und 12,4% für den longitudinalen Strain, 13,8% und 14,1% für den radialen Strain sowie 14,4% und 17,8% für den zirkumferenten Strain errechnet. Die Intra- und Interobservervariabilität lag zwischen 10,7% und 11,9% für den longitudinalen Doppler Strain, sowie zwischen 12,3% und 13,1% für den radialen Doppler Strain.

Abbildung 7: Bland-Altman-Analyse: Grenzen der Übereinstimmung zwischen 2-D und Doppler Strain Messungen bei longitudinalen und radialen Deformationen



5 Diskussion

Diese Querschnittsstudie über Patienten, die an einer Hypertonie erkrankt sind, beinhaltet Personen mit allen Schweregraden einer Herzinsuffizienz. Diese Stadien werden nach der Klassifikation der New York Heart Association beschrieben. Demzufolge umfasst diese Studie alle Stadien der hypertensiven Herzerkrankung und gibt somit Einblicke in die Entwicklung morphologischer und funktioneller Schädigungen, die der Progression der Erkrankung zugrunde liegen. Die Hauptergebnisse sind:

1. Die linksventrikuläre longitudinale systolische Funktion scheint sich von der NYHA Klasse I bis zur NYHA Klasse IV kontinuierlich zu verschlechtern.
2. Sowohl die linksventrikuläre radial systolische als auch die linksventrikuläre zirkumferente systolische Schädigung sind typische Eigenschaften der fortgeschrittenen Stadien einer hypertoniebedingten Herzinsuffizienz, nämlich NYHA III und NYHA IV, und tragen zur globalen Dysfunktion des Herzens bei.
3. 2-D Speckle Tracking kann ein sensitives und klinisch anwendbares Werkzeug bieten, um die Progression in den verschiedenen Stadien der hypertensiven Herzerkrankung zu charakterisieren.

5.1 Regionale myokardiale Funktion

Die schädlichen Effekte der Hypertonie auf die Funktion des linken Ventrikels sind multifaktoriell. Sie beinhalten unter anderem: den gesteigerten mechanischen Stress mit nachfolgender Hypertrophie des linken Ventrikels, Änderungen des Kardiomyozytenphänotyps - vor allem in kontraktilen Proteinen, Störungen im interzellulären Kalziumumsatz, eine verstärkte Apoptose der Kardiomyozyten mit interstitieller und perivaskulärer Fibrose, eine Rarefizierung der Arteriolen, endotheliale Dysfunktion, mikrovaskuläre Insuffizienz sowie die Hochregulierung von neurohumeralen Faktoren wie z.B. des sympathischen und des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems^[51,52].

Während nach der Standardmessung der linksventrikulären Ejektionsfraktion die globale systolische Funktion des linken Ventrikels bei Hypertonikern mit einer Herzinsuffizienz meist erhalten ist, hat eine Reihe von früheren Studien durch den Gebrauch von

weiterentwickelten echokardiographischen und bildgebenden Magnetresonanstechniken systolische Veränderungen des linken Ventrikels bei einem beachtlichen Teil von asymptomatischen oder leicht symptomatischen Hypertonikern aufzeigen können^[13-16,53-55].

In dieser Studie untersuchten wir umfassend die systolische und diastolische Funktion von Patienten mit Hypertonie und Herzinsuffizienz. Dabei verwendeten wir longitudinale, radiale und zirkumferente linksventrikuläre Strain-Messungen. In Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen konnte gezeigt werden, dass eine Abnahme der longitudinalen systolischen Messung bereits früher mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz einhergeht als bei den anderen Richtungsmessungen^[56,57]. Dies mag dem, durch die Hypertonie verursachten, Schaden in den subendokardialen myokardialen Fasern, die hauptsächlich für die longitudinale Funktion verantwortlich sind, zugeschrieben werden. Diese Fasern sind gegenüber erhöhtem Wandstress, stressinduzierter Ischämie, sowie die Hypertonie begleitender mikrovaskulärer Dysfunktionen vulnerabler^[15,16,18].

Die Abnahme der Kontraktilität war regional heterogen. In einem frühen Stadium der Krankheit, z.B. in den NYHA Klassen I und II, war überwiegend der basale Teil des Septum interventrikulare betroffen. Mit Fortschreiten der Herzinsuffizienz waren auch andere linksventrikuläre Segmente nach und nach beteiligt.

Der Mechanismus, der für diese Ungleichmäßigkeiten verantwortlich ist, kann sowohl lokale Unterschiede bei der Aktivierung des Signaltransduktionsweges, wie z.B. bei der Fibrose oder der Apoptose, als auch Unterschiede bei regionalem Wandstress bedingen^[58]. Das Septum interventrikulare ist auf Grund seiner Flachheit und der asymmetrischeren Kontur, die mit einem größeren Radius der Wölbung in der longitudinalen Ebene einhergeht, einer größeren Zunahme des systolischen Wandstress ausgesetzt als die linksventrikuläre Außenwand^[59]. Folglich sind sowohl eine myokardiale Hypertrophie als auch eine Abnahme der systolischen Funktion, die durch einen Anstieg des Blutdruckes hervorgerufen werden und anschließend den Wandstress erhöhen, überwiegend im Septum interventrikulare zu sehen. Insbesondere der basale Teil des Septums ist hierbei betroffen.

Die gegenwärtige Studie machte deutlich, dass die Schädigungen der radialen und zirkumferenten Funktion, die durch eine Abnahme des jeweiligen Strain Wertes wiedergespiegelt werden, im späteren Verlauf der Hypertensiven Herzerkrankung auftreten. Signifikant war dies insbesondere für die NYHA Klassen III und IV.

Bemerkenswerter Weise zeigte der radiale Strain in der NYHA Klasse I einen umgekehrten Trend mit höheren Werten im postero-lateralen Segment. Frühere Studien an Patienten mit Hypertonie zeigten eine erniedrigte fraktionelle linksventrikuläre Verkürzung des Septums. Diese konnten durch echokardiographische Verfahren gemessen oder durch Bildgebung mittels Magnetresonanz dargestellt wurden. Dies geschah jedoch, entgegen den entsprechenden Erwartungen, auf Grund der Dicke des Endokards bei gemessener erhaltener radialer linkeventrikulärer Funktion^[54,55,56]. Der Mechanismus, der dem Erhalt der normalen oder sogar hochnormalen linksventrikulären Funktion in den frühen Stadien der myokardialen Störung durch die Hypertonie zugrunde liegt, hängt möglicherweise mit der vergrößerten linksventrikulären Wanddicke und dem Phänomen der Verkürzung der queren Fasern zusammen^[60]. Auch in Anbetracht der pathophysiologischen Resultate aus anderen Studien deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass der radiale Strain, der durch die speckle tracking Methode beurteilt wurde, nicht einzig und allein ein Maß für die myokardiale Kontaktilität der queren Fasern ist, sondern eigentlich die allgemeine myokardiale Funktion in der radialen Achse abbildet, die durch die Schädigung aller Herzmuskelschichten beeinflusst wird.

5.2 Zusammenhänge mit der Hypertensiven Herzerkrankung

Wie erwartet war der erhöhte Mass Index des linken Ventrikels (LVMI) - einer der grundsätzlichen pathophysiologischen Determinaten der linksventrikulären Dysfunktion bei Hypertonie - unabhängig mit der myokardialen Dysfunktion, die durch den Strain aller drei Richtungen bemessen wurde (der longitudinalen, der radialen und der zirkumferenten Richtung), assoziiert. Die gleichen Einflüsse gelten bei längerer Dauer der Hypertonie mit einer größeren Ausdehnung der systolischen Defekte, welche eine längere Krankheitsgeschichte begleiten. Eine Dilatation des linken Ventrikels, d.h. höhere Werte des enddiastolischen Volumenindex, die in Folge einer kompensatorischen Hypertrophie des linken Ventrikels als Antwort auf einen persistent zu hohen Druck sowie vermehrten Wandstress auftreten, waren ein weiterer wichtiger Beitrag zur verringerten linksventrikulären longitudinalen und zirkumferenten Funktion, die eine progressive Erschöpfung der kontraktiven Ressourcen bei einer Vergrößerung des Herzens andeuteten. Die umgekehrte Beziehung zwischen dem linksventrikulären endsystolischen Wandstress und dem Strain deutete einen negativen Einfluß der erhöhten Nachlast auf die

linksventrikuläre systolische Funktion an. Diese Erkenntnis ist jedoch durch die Tatsache beeinflusst, dass die linksventrikulären Störungsindices empfindlich gegenüber Nachlaständerungen zu sein scheinen^[64]. Nach Ausschluss von der Analyse der NYHA IV Patienten, die trotz einer langjährigen Hypertonie Anamnese gegenwärtig niedrige Blutdruckwerte als Folge des progressiven linksventrikulären Pumpversagens hatten, waren erhöhte systolische Drücke, ein zusätzlicher unabhängiger Parameter für den verringerten linksventrikulären longitudinalen Strain. Diese Beobachtung steht in gutem Einvernehmen mit den gegenwärtigen Untersuchungen, inklusive der Daten aus der Framingham Studie^[61].

In Anbetracht der Tatsache, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Patienten der NYHA Klassen I-III bei über 50% lag, kann man annehmen, dass sowohl eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion als auch ein erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck wichtige Beiträge zur Entwicklung von Herzinsuffizienzsymptomen bei diesen Patienten sein können. In weniger fortgeschrittenen Stadien der Herzinsuffizienz, d.h. bei den NYHA Klassen I und II, war der Quotient aus E/E' , der den Füllungsdruck annäherungsweise widerspiegelt, während unserer Auswertung, die in Ruhe durchgeführt wurde, normal. Dies widerlegt aber nicht die Möglichkeit ungünstiger Änderungen des hämodynamischen Status während körperlicher Aktivität. Eine Begrenzung selbiger, sowie Dyspnoe durch körperliche Anstrengung kann also durchaus ausgelöst werden.

5.3 Vergleiche mit dem Doppler Strain

Die Übereinstimmung zwischen 2-D und Gewebe-Doppler Strain blieb im klinisch akzeptablen Bereich. Jedoch wurde sie, übereinstimmend mit früheren Beobachtungen, für den radialen Strain etwas schwächer bewertet^[62]. Unsere Analyse zeigt eine Tendenz, die radiale Deformation durch den Vergleich der 2-D mit der Dopplermethode zu überschätzen. Allerdings implizieren diese Differenzen nicht zwangsläufig eine geringere Genauigkeit der 2-D Methode. Eine Validierungsstudie, in der beide Arten des Strain durch Ultraschall gegen den Referenzstandard der Magnetresonanzbildgebung verglichen wurden, ermittelte eine größere Übereinstimmung der Referenzmethode mit der 2-D Strain Messung als mit der Doppler Strain Messung^[62].

5.4 Klinische Folgerungen

Die aktuelle Studie zeigte, dass die Beurteilung regionaler Schäden durch Speckle Tracking eine Bewertung des Ausmaßes der myokardialen Schädigung im Zuge der Hypertonie ist. Möglicherweise sagt sie auch eine weitere Progression im Zeitablauf vorher, sofern keine adäquate Therapie angewendet wird. Folglich scheint die 2-D Strain Technik, die eine kombinierte Beurteilung der linksventrikulären longitudinalen, radialen und zirkumferenten Funktion bietet, ein aussichtsreiches Werkzeug in der Behandlungsplanung von Patienten mit Hypertonie zu sein, auch wenn noch weitere Nachweise erwartet werden. Nichtsdestotrotz soll betont werden, dass die Messungen des 2-D Strains bei jedem Patienten individuell mit Vorsicht bewertet werden sollten, da eine Vergleichbarkeit der Messungen in der radialen Richtung weniger stabil sein mag als der Doppler Strain.

5.5 Limitationen

Erstens schließt das Querschnittsdesign dieser Studie kausale Folgerungen, die die dargelegten Beziehungen berücksichtigt, aus. Zweitens kann eine zeitgleiche medikamentöse Therapie die für 2-D und Doppler Strain absolut gemessenen Werte beeinflussen, allerdings ist es unwahrscheinlich verschiedene Effekte bei beiden diagnostischen Methoden anzuwenden. Drittens waren Patienten der NYHA Klasse IV, verglichen mit denen anderer Gruppen, älter. Jedoch sind junge Patienten in der höchsten NYHA Klasse selten, da der Grad der myokardialen Schädigung von der Dauer abhängt, die man der Hypertonie ausgesetzt war, und folglich von geringerer klinischer Bedeutung. Viertens waren unsere Messungen nicht gegen die Bildgebung mit Magnetresonanz validiert, auch wenn dies eine anerkannte Referenzmethode für die Beurteilung der linksventrikulären Schädigung ist.

6 Strukturierte Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten lebensbedrohlichen Erkrankungen, wobei eine arterielle Hypertonie als isolierte Herzinsuffizienzursache bei 9-20% der Patienten angenommen wird. Sowohl strukturelle als auch funktionelle myokardiale Schädigungen bei Patienten mit arterieller Hypertonie tragen zum Fortschreiten der myokardialen Dysfunktion bei. Dies führt zum Fortschreiten vom asymptomatischen Stadium zur klinisch relevanten Herzinsuffizienz. Es spricht Einiges dafür, dass sich systolische und diastolische Veränderungen des Herzens bei arteriellem Hypertonus schon in sehr frühen Stadien der Krankheit entwickeln, wenn die globale linksventrikuläre Ejektionsfraktion des Patienten noch im Normbereich liegt. Dies bewirkt wahrscheinlich auch den fortschreitenden Rückgang der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion während sich eine klinisch erkennbare Krankheit entwickelt. Dementsprechend sind funktionelle Auffälligkeiten, die zu Herzinsuffizienzsymptomen führen, die Langzeitfolge der systolischen und diastolischen funktionellen Mängel, die durch konventionelle Echokardiographie initial nicht nachweisbar sind.

Das vom Gewebedoppler abgeleitete „Strain Rate Imaging“ ist ein diagnostisches Werkzeug, das in vielen klinischen Studien, auch über Hypertonie, als geeignet erachtet wurde, die präzise Bestimmung der linksventrikulären regionalen Funktion zu bestimmen. Daher kann es für die Diagnose und Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung von Patienten mit arterieller Hypertonie genutzt werden. Einer der großen Nachteile dieser Technik ist jedoch seine erhebliche Abhängigkeit vom Messwinkel, der bei der Untersuchung verwendet wird. Das vor kurzem entwickelte zweidimensionale (2-D) Strain, welches auf dem Speckle Tracking zweidimensionaler schwarz-weiß Bilder basiert, beseitigt diese Einschränkungen. Bei dieser Arbeit wurde die linksventrikuläre systolische Funktion bei Patienten mit verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz im Rahmen einer hypertensiven Herzerkrankung erforscht. Dabei wurde die 2-D Strain Methode angewandt und durch Doppler Strain Messungen validiert.

Diese Querschnittsstudie über Patienten, die an einer Hypertonie erkrankt sind, beinhaltet Personen mit allen Schweregraden einer Herzinsuffizienz. Diese Stadien werden nach der Klassifikation der New York Heart Association beschrieben. Demzufolge umfasst diese Studie alle Stadien der hypertensiven Herzerkrankung und gibt Einblicke in die

Entwicklung morphologischer und funktioneller Schädigungen, die der Progression der Erkrankung zugrunde liegen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich die linksventrikuläre longitudinale systolische Funktion von der NYHA Klasse I bis zur NYHA Klasse IV kontinuierlich zu verschlechtern scheint. Darüber hinaus sind sowohl die linksventrikuläre radial systolische als auch die linksventrikuläre zirkumferente systolische Schädigung typische Eigenschaften der fortgeschrittenen Stadien einer hypertoniebedingten Herzinsuffizienz (NYHA III und NYHA IV) und tragen zur globalen Dysfunktion des Herzens bei. Das 2-D Speckle Tracking kann ein sensibles und klinisch anwendbares Werkzeug bieten, um die Progression in den verschiedenen Stadien der hypertensiven Herzerkrankung zu charakterisieren.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Ausdehnung myokardialer Schäden auf Grund von Hypertonie durch die Erfassung regionaler Deformationseigenschaften mittels Speckle Tracking beurteilt werden kann und außerdem die weitere Progression der Erkrankung über die Zeit vorhersagbar ist. Somit scheint die 2-D Strain Technik durch die Möglichkeit der gemeinsamen Beurteilung der linksventrikulären longitudinalen, radialen und zirkumferenten Funktion ein vielversprechendes Werkzeug im Management von Patienten mit Hypertonie zu sein, obwohl weitere Überprüfungen noch ausstehen. Nichtsdestotrotz sollte betont werden, dass 2-D Strain Messungen bei jedem Patienten mit Vorsicht interpretiert werden sollen, weil die Reproduzierbarkeit der Messungen in der radialen Ausrichtung weniger stabil sein mag als die des Doppler Strain.

7 Literaturverzeichnis

- ¹ Dominguez LJ et al. Trends of congestive heart failure epidemiology: contrast with clinical results. *Cardiologia* 1999; 44: 801–08.
- ² Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat. World population prospects: the 2000 revision and world urbanization prospects: the 2001 revision <http://esa.un.org/unpp>.
- ³ Hoppe UC et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, *Z Kardiol* 94:488–509 (2005) WHO.
- ⁴ Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J (2003) The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 24:442–463.
- ⁵ McMurray JJ, Stewart S (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83:596–602.
- ⁶ Petersen S et al. Coronary heart disease statistics. 2003 edition. British Heart Foundation.
- ⁷ Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275:1557-62.
- ⁸ Richards AM, Nicholls MG, Troughton RW. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1182-8.
- ⁹ Senni M, Redfield MM (2001) Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 38:1277–1282.
- ¹⁰ Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, Little WC (2001) The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 344: 17–22.
- ¹¹ Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N (2000) Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 35:569–582.
- ¹² de Leeuw PW, Kroon AA. Hypertension and the development of heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32(Suppl.1):S9-15.
- ¹³ Vinch CS, Aurigemma GP, Simon HU, Hill JC, Tighe DA, Meyer TE. Analysis of left ventricular systolic function using midwall mechanics in patients >60 years of age with hypertensive heart disease and heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:1299-303.
- ¹⁴ Bountiukos M, Schinkel AFL, Bax JJ, Lampropoulos S, Poldermans D. The impact of hypertension on systolic and diastolic left ventricular function. A tissue Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 2006;151:1323.e7-12.
- ¹⁵ Yuda S, Short L, Leano R, Marwick TH. Myocardial abnormalities in hypertensive patients with normal and abnormal left ventricular filling: a study of ultrasound tissue characterization and strain. *Clin Science* 2002;103:183-93.
- ¹⁶ Pela G, Bruschi G, Cavatorta A, Manca A, Cabassi A, Borghetti A. Doppler tissue echocardiography: myocardial wall motion velocities in essential hypertension. *Eur J Echocardiogr* 2001;2:108-17.

- ¹⁷ Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography. Ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1313-27.
- ¹⁸ Poulsen SH, Andersen NH, Heickendorff L, Mogensen CE. Relation between plasma amino-terminal propeptide of procollagen type III and left ventricular longitudinal strain in essential hypertension. *Heart* 2005;91:624-9.
- ¹⁹ Langeland S, Wouters PF, Claus P, Leather HA, Bijmens B, Sutherland GR et al. Experimental assessment of a new research tool for the estimation of two-dimensional myocardial strain. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:1509-13.
- ²⁰ Becker M, Bilke E, Kuehl H, Katoh M, Kramann R, Franke A, et al. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart* 2006;92:1102-8.
- ²¹ Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-dimensional strain – a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;181:247-53.
- ²² Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography; validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789-93.
- ²³ Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M et al. Two-dimensional strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021-9.
- ²⁴ Otto, C., *Textbook of clinical echocardiography*. 3 ed. 2004, Philadelphia: Saunders.
- ²⁵ Kosoff G, Diagnostic applications of ultrasound in cardiology. *Australas Radiol*, 1966. 10(2):p. 101-6.
- ²⁶ Wells, P.N.T., *Biomedical Ultrasonics*. 1977, London: Academic Press.
- ²⁷ Feigenbaum, H. *Echocardiography – A textbook*, ed. H. Feigenbaum. Vol. 5. 1993, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- ²⁸ Sutherland GR, Hatle L, Rademakers FE, et al. *Doppler Myocardial Imaging – A Textbook*. Leuven University Press, Leuven Belgium 2002.
- ²⁹ Köhler E, Tataru MC. et al. *Klinische Echokardiographie – Lehrbuch und Video- Atlas (CD-ROM)*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2001
- ³⁰ Fry WJ, Mechanism of acoustic absorption in tissue. *J Acoust. Soc Am*, 1952, 24(412)
- ³¹ Flachskampf FA. *Praxis der Echokardiographie – Das Referenzwerk zurechokardiographischen Diagnostik*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2002
- ³² Böhmeke Th, *Checkliste Echokardiographie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 2001
- ³³ Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, et al. New method for evaluating left ventricular wall motion by colorcoded tissue doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 717-24
- ³⁴ Ofili E, Nanda NC, et al. Color doppler imaging of the myocardium: current status and potential clinical applications. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24(2): 177-185
- ³⁵ Weidemann F, Kowalski M, D'Hooge J, et al. Doppler myocardial imaging. A new tool to assess

regional inhomogeneity in cardiac function. *Basic Res Cardiol* 2001;96:595-605

³⁶ Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, et al. Strain and Strain Rate Imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function – Review article. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788-802

³⁷ Urheim S, Edvardsen T, Torp H, et al. Myocardial Strain by doppler echocardiography – Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158-1164

³⁸ Støylen A, <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/> - Eine Internet Einführung in Strain und Strain Rate. 2005, Asbjørn Støylen

³⁹ Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, et al. Can natural Strain and Strain Rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1087-1097

⁴⁰ D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional Strain and Strain rate measurements by cardiac ultrasound: Principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiography* 2000; 1: 154-170

⁴¹ Strotmann J, Janerot-Sjöberg B, Kimme P et al. The combined effect of acute betablockade and pacing induced heart rate variation on normal longitudinal and circumferential regional myocardial function: a cardiac ultrasound study. *Eur J Echocardiogr* 2001; 1: 184-95

⁴² Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H792-9

⁴³ Fleming AD, Xia X, McDicken WN, et al. Myocardial velocity gradients detected by doppler imaging. *The British Journal of radiology* 1994; 67: 679-688.

⁴⁴ Weidemann F, et al., Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing-implications for quantitative stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002. **15**(5): p. 416-24

⁴⁵ Leitlinien zur Hypertonie der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® sowie der Deutschen Hypertonie Gesellschaft, 2008; <http://leitlinien.net/046-001.pdf>

⁴⁶ Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63

⁴⁷ Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8

⁴⁸ Scholze, J. Hypertonie kompakt. Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin, Wien 2002

⁴⁹ Scholze, J. Hypertonie: Risikokonstellationen und Begleiterkrankungen. Blackwell Wissenschafts-Verlag 1999

⁵⁰ Zanchetti A, Chalmers JP, Arakava K et al. The 1993 guide-lines for the management of mild hypertension: memorandum from WHO/ISH meeting. *Blood press*2 (1993), 86-100

⁵¹ de Leeuw PW, Kroon AA. Hypertension and the development of heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32(Suppl.1):9-15

- ⁵² Fouad FM. Left ventricular diastolic function in hypertensive patients. *Circulation*. 1987;75 (Suppl.I):I48–55
- ⁵³ Rosen BD, Saad MF, Shea S et al. Hypertension and smoking are associated with reduced regional left ventricular function in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1150-8
- ⁵⁴ Palmon LC, Reichel N, Yeon SB et al. Intramural myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy with normal pump function. *Circulation*. 1994;89:122–31
- ⁵⁵ Aurigemma GP, Silver KH, Priest MA, Gaasch WH. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:195–202
- ⁵⁶ Ballo P, Quatrini I, Giacomini E, Motto A, Mondillo S. Circumferential versus longitudinal systolic function in patients with hypertension: a nonlinear relation. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:298-306
- ⁵⁷ Palmieri V, Russo C, Arezzi E et al. Relations of left ventricular systolic function to left ventricular mass, load, and Doppler stroke volume. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:348-55
- ⁵⁸ Rosen BD, Edvardsen T, Shenghan L et al. Left ventricular concentric remodeling is associated with decreased global and regional systolic function. The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2005;112:984-91
- ⁵⁹ Heng MK, Janz RF, Jobin J. Estimation of regional stress in the left ventricular septum and free wall: an echocardiographic study suggesting a mechanism for asymmetric septal hypertrophy. *Am Heart J* 1985;110:84-90
- ⁶⁰ de Simone G, Devereux RB. Rationale of echocardiographic assessment of left ventricular wall stress and midwall mechanics in hypertensive heart disease. *Eur J Echocardiogr* 2003;3:192-8
- ⁶¹ Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003;138:10–6
- ⁶² Cho G-Y, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006;97:1661–6
- ⁶³ Yuda S, Khoury V, Marwick TH. Influence of wall stress and left ventricular geometry on the accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1311–9
- ⁶⁴ Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, Narayanan A, Gaasch WH, Vinch CS, et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography* 2007;24:723-31
- ⁶⁵ Bohs LN, Trahey GE. A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1991 Mar;38(3):280-6
- ⁶⁶ Bohs LN, Friemel BH, Trahey GE. Experimental velocity profiles and volumetric flow via two-dimensional speckle tracking. *Ultrasound Med Biol*. 1995;21(7):885-98
- ⁶⁷ Kaluzynski K, Chen X, Emelianov SY, Skovoroda AR, O'Donnell M. Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2001 Jul;48(4):1111-23

⁶⁸ Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for realtime quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *JAm Soc Echocardiogr* 2004; 17 (10): 1021-9.

⁶⁹ Marwick T, Leano R, Sun JP, Becker M, Hoffmann R, Thomas JD. Normal ranges for automated analysis of global LV function using 2D Strain. *Eur Heart J* 2006b; 27 (Abstract Suppl): 562.

8 Abbildungsverzeichnis

8.1 Abbildungen

ABBILDUNG 1: SPECKLE MUSTER IM MYOKARD	8
ABBILDUNG 2: RADIALE STRAIN RATE KURVE	14
ABBILDUNG 3: LONGITUDINALE STRAIN RATE KURVE	14
ABBILDUNG 4: RADIALE STRAIN KURVE	15
ABBILDUNG 5: LONGITUDINALE STRAIN KURVE	15
ABBILDUNG 6: BEISPIELE FÜR 2-D STRAIN KURVEN DES LINKEN VENTRIKELS	22
ABBILDUNG 7: BLAND-ALTMAN-ANALYSE	33

8.2 Tabellen

TABELLE 1: NYHA-KLASSIFIKATION BEI HERZINSUFFIZIENZ	1
TABELLE 2: HERZINSUFFIZIENZKLASSIFIKATION DER AMERICAN HEART ASSOCIATION	2
TABELLE 3: EINTEILUNG UND KLASSIFIKATION DER BLUTDRUCKWERTE	2
TABELLE 4: KLASSIFIKATION DER HYPERTONIE	3
TABELLE 5: CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION	18
TABELLE 6: ECHOKARDIOGRAPHISCHE STANDARDPARAMETER DER STUDIENPOPULATION	28
TABELLE 7: LINKSVENTRIKULÄRE SYSTOLISCHE STRAINWERTE	30
TABELLE 8: DETERMINATIONEN DER LINKSVENTRIKULÄREN SYSTOLISCHEN FUNKTION	31

9 Danksagung

Ich möchte mich noch bei einigen Personen bedanken, ohne deren Hilfe und Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

In erster Linie möchte ich insbesondere Prof. Dr. F. Weidemann nennen. Die immer engagierte und freundschaftliche Betreuung der Doktorarbeit war mir stets eine große Hilfe.

Ein großer Dank gilt auch Dr. Rafal Plaksej für die unermüdliche Unterstützung bei der Arbeit am gemeinsamen Projekt.

Weiterhin möchte ich Dres. Sebastian Hermann und Markus Niemann danken, die mir immer wenn nötig mit Rat und Tat zur Seite standen.

Außerdem möchte ich Monika Hanke erwähnen, die mir beim Aktenstudium stets behilflich war.

Der größte Dank gilt jedoch meinem Mann, meiner Familie und den Freunden, die während der Zeit die ich mit dieser Arbeit verbracht habe, auf einiges verzichten mussten.

Vielen Dank!