

Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
PD Dr. med. Alexander Dietl
Innere Medizin II

**Linksventrikuläre Geometrie und systolische Funktion im seneszenten
Alterskollektiv - Daten aus einer prospektiven Studie in der mobilen älteren
Bevölkerung (AugUR)**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Daniela Spiess

2022

Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
PD Dr. med. Alexander Dietl
Innere Medizin II

**Linksventrikuläre Geometrie und systolische Funktion im seneszenten
Alterskollektiv - Daten aus einer prospektiven Studie in der mobilen älteren
Bevölkerung (AugUR)**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Daniela Spiess

2022

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	PD Dr. Alexander Dietl
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Iris Heid
Tag der mündlichen Prüfung:	18.04.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Material und Methoden	8
2.1	<i>Design der Arbeit innerhalb der AugUR-Studie</i>	8
2.2	<i>Transthorakale Echokardiographie</i>	9
2.2.1	Echokardiographische Schnittebenen	10
2.2.2	Lineare Messung – Der M-Mode	10
2.2.3	Vierkammerblick und Zweikammerblick	12
2.3	<i>Erhobene Variablen</i>	15
2.3.1	Allgemeine Variablen	15
2.3.2	Abgeleitete Variablen	16
2.4	<i>Statistische Auswertung</i>	20
3	Ergebnisse	22
3.1	<i>Charakterisierung des Studienkollektivs zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Baseline, BL)</i>	22
3.1.1	Deskription des Auswertedatensatzes zum Zeitpunkt des BL	22
3.1.2	Charakterisierung von EF und Ventrikelgeometrie zu BL	23
3.2	<i>Charakterisierung der Verschlechterung der systolischen Funktion des LV sowie Prädiktoren hierfür</i>	29
3.2.1	Beschreibung des Auswertedatensatzes zur Untersuchung der Verschlechterung der EF	29
3.2.2	Charakterisierung der Verschlechterung der EF	32
3.2.3	Einflussfaktoren auf eine Verschlechterung der EF	33
3.3	<i>Charakterisierung des Kollektivs hinsichtlich Neuauftreten von pathologischer Ventrikelgeometrie sowie Prädiktoren hierfür</i>	35
3.3.1	Beschreibung des Auswertedatensatzes zur Untersuchung des Neuauftretens einer pathologischen Ventrikelgeometrie	35
3.3.2	Charakterisierung des Kollektivs hinsichtlich des Neuauftretens einer pathologischen Ventrikelgeometrie	38
3.3.3	Einflussfaktoren für das Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie	41
4	Diskussion	43
4.1	<i>Prädiktoren für eine Verschlechterung der EF innerhalb von drei Jahren im seneszenten Alterskollektiv</i>	43
4.2	<i>Prädiktoren für ein Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie innerhalb von drei Jahren im seneszenten Alterskollektiv</i>	45
4.3	<i>Stärken und Limitationen der Arbeit</i>	46
4.3.1	Prospektive populationsbasierte Kohortenstudien	46
4.3.2	Univariate und multivariable logistische Regression	47
4.3.3	Die Anwendung der Echokardiographie innerhalb von Studien	47
4.4	<i>Ausblick</i>	49

5	Zusammenfassung	50
6	Anhang	53
7	Literaturverzeichnis.....	54

1 Einleitung

Veränderungen der linksventrikulären Funktion und Morphologie treten mit steigendem Lebensalter häufiger auf. (1) Im weiteren Verlauf manifestieren sich diese Veränderungen letztlich klinisch durch typische Symptome der Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Leistungsminderung und Flüssigkeitsretention. (2)

Auch die Herzinsuffizienz ist hauptsächlich eine Erkrankung des älteren Menschen. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz wird laut der Framingham Studie auf ca. 1% in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren geschätzt. In der Altersgruppe zwischen 80 und 89 Jahren liegt die Prävalenz bei ungefähr 10%. Die Autoren gehen davon aus, dass sich die Prävalenz pro Lebensdekade in etwa verdoppelt. (3) Das Lebenszeitrisiko für einen 80-jährigen an einer Herzinsuffizienz zu erkranken liegt bei etwa 20%. Bei Personen mit einem Blutdruck ab 160/100 mmHg ist das Risiko sogar doppelt so hoch. (4)

Die Inzidenz der Herzinsuffizienz in der deutschen Bevölkerung bei den über 18-jährigen lag 2010 bei 4,7%. Bei Männern lag die höchste Neuerkrankungsrate mit 20,2% bei 75 bis 79 Jahren, bei Frauen mit 22,4% bei 80 bis 84 Jahren. (5) Es wird vermutet, dass die Anzahl der Patienten mit Herzinsuffizienz weiter ansteigen wird. Als Grund hierfür werden u.a. die demographische Entwicklung sowie die verbesserten Überlebenschancen nach einem Myokardinfarkt, einer Herzklappenerkrankung oder einer Kardiomyopathie genannt. Mit 5,1% aller Todesfälle gehört die Herzinsuffizienz zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland, es ist die zweithäufigste Todesursache bei Frauen und die vierthäufigste Todesursache bei Männern. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit hoch, wegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz stationär behandelt werden zu müssen. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten. Diese Patienten werden oftmals wiederholt eingewiesen und auch wenn die Rehospitalisierung nur zum Teil auf ein direktes Fortschreiten der Herzinsuffizienz zurückzuführen ist, so kann es in seiner Gesamtheit doch als Indikator für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund der Progression der Erkrankung gewertet werden. (2)

Aber auch die Prävalenz asymptomatischer morphologischer und funktioneller Veränderungen des linken Herzens steigt im Alter an. (1) Diese können beispielsweise als Hypertrophie imponieren. (6)

Eine Veränderung der linksventrikulären Geometrie wird auch als kardiales Remodeling bezeichnet. Aus diesen Umbauprozessen kann zum einen eine exzentrische Hypertrophie mit einer Zunahme des Ventrikelvolumens oder eine konzentrische Hypertrophie mit einer Zunahme der Wanddicke resultieren. (7) Diese Unterscheidung kann ebenfalls durch die Zuhilfenahme echokardiographischer Parameter wie der relativen Wanddicke und der linksventrikulären Masse getroffen werden. (8)

Die systolische linksventrikuläre Funktion wird echokardiographisch als Ejektionsfraktion (EF) bestimmt. Diese ist definiert als die Differenz der enddiastolischen und der endsystolischen echokardiographisch planimetrierten Werte geteilt durch den enddiastolischen Wert. Als „enddiastolisch“ wird der Zeitpunkt des Mitralklappenschlusses festgelegt, bei dem der Ventrikel am weitesten ausgedehnt ist. „Endsystolisch“ hingegen wird als der Zeitpunkt definiert, wenn die Wände des Ventrikels am nächsten beieinanderstehen. Die EF berechnet sich demnach wie folgt: $EF = (EDV - ESV) / EDV$; EDV steht für enddiastolisches Volumen, ESV für endsystolisches Volumen. Eine normwertige EF liegt gemäß Angaben der European Association of Cardiovascular Imaging sowie der American Society of Echocardiography bei Frauen zwischen 54 und 74% und bei Männern zwischen 52 und 72%. (8)

In Anbetracht des demographischen Wandels hin zu einer immer älter werdenden Bevölkerung, fällt der Mangel an epidemiologischen Studien im Alterskollektiv über 70 Jahre besonders ins Gewicht. So lebten nach Angaben des statistischen Bundesamtes im Jahr 2018 13,1 Millionen Menschen über 70 Jahre in Deutschland, was einem Bevölkerungsanteil von etwa 16% entspricht. Dieser lag im Jahr 2000 noch mit 9,5 Millionen über 70-jährigen bei ca. 12%. (9) Aufgrund dieses Phänomens stellt die Herzinsuffizienz auch eine gesundheitsökonomische Herausforderung dar. (10)

Hintergründe einer möglichen Transition von der Hypertrophie hin zur relevanten Funktionseinschränkung ist unvollständig verstanden. Interessanterweise schreitet sie jenseits des 65. Lebensjahres rascher voran. (6)

Diese Dynamik besser zu verstehen ist Voraussetzung zur validen Abwägung präventiver Maßnahmen. Hierzu dient u.a. das Benennen möglicher Prädiktoren einer rascheren Verschlechterung der systolischen Funktion bzw. eines Voranschreitens myokardialer Umbauprozesse im Rahmen populationsbasierter Daten im seneszenten Alterskollektiv ab 70 Jahren.

Mit der AugUR-Studie („*Age-related diseases: understanding genetic and non-genetic influences - a study at the University of Regensburg“), einer Kohortenstudie in der älteren Bevölkerung Regensburgs und Umgebung, liegen eine Vielzahl an Lebensstil- und metabolischen Parametern sowie echokardiographischen Bildschleifen zur weiteren echokardiographischen Phänotypisierung des Alterskollektivs über 69 Jahren zum Studieneinschluss (Baseline, BL) sowie auch nach einem Zeitraum von drei Jahren (Follow Up, FU) vor. Das Ziel der Arbeit war eine echokardiographische Charakterisierung dieses Kollektivs hinsichtlich systolischer Funktion und morphologischer Struktur des linken Herzens zu BL sowie deren Veränderung nach drei Jahren (Querschnittsfragestellung). Ein weiteres Ziel war die Bestimmung von prädiktiven Faktoren, welche auf eine funktionelle oder strukturelle Veränderung hindeuten (longitudinale Fragestellung).*

Hieraus ergaben sich folgende spezifische Fragestellungen:

- (i) Wie ist die systolische Funktion des linken Ventrikels (LV) in dem Kollektiv und welcher Prozentsatz weist eine eingeschränkte EF ($EF < 50\%$) auf? Welcher Prozentsatz weist eine pathologische Ventrikelgeometrie hinsichtlich konzentrischer Hypertrophie, exzentrischer Hypertrophie oder konzentrischem Remodeling auf?
- (ii) Welcher Anteil des Kollektivs weist eine Verschlechterung der EF nach drei Jahren im Vergleich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses auf? Welche Faktoren sind prädiktiv für eine Verschlechterung der EF?
- (iii) Welcher Anteil des Kollektivs weist ein Auftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie hinsichtlich konzentrischer Hypertrophie, exzentrischer Hypertrophie oder konzentrischem Remodeling auf? Welche Faktoren sind prädiktiv für eine pathologische Ventrikelgeometrie?

Diese Fragestellungen werden anhand der AugUR-Studie untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Design der Arbeit innerhalb der AugUR-Studie

Die Arbeit hatte zunächst eine echokardiographische Phänotypisierung hinsichtlich der systolischen Funktion und somit der EF und der Ventrikelgeometrie eines Alterskollektives über 69 Jahren zu BL (Querschnittsfragestellung) sowie zu FU (longitudinale Fragestellung) zum Ziel.

Zunächst erfolgte daher eine allgemeine Beschreibung des Kollektivs zu BL im Rahmen der ersten Querschnittsfragestellung. Als Einflussvariablen wurden hierfür Geschlecht, Alter, körperliche Merkmale wie Gewicht, Größe, Bauch- und Hüftumfang, Body-Mass-Index (BMI) oder Waist-Hip Ratio (WHR), Vitalparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz, Laborparameter wie die Blutfettwerte, Hämoglobin A1c (HbA1c) oder Nierenretentionsparameter, bestimmte Vorerkrankungen wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen oder Adipositas sowie Lebensstilfaktoren wie das Rauchen herangezogen. In einem zweiten Schritt wurden die Zielvariablen, EF und Ventrikelgeometrie, charakterisiert.

Die zweite, longitudinale Fragestellung beschäftigte sich mit dem Herausarbeiten von Prädiktoren unter den Einflussvariablen, welche mit einer Verschlechterung der EF (Zielvariable) assoziiert sind. Hierzu wurde zunächst Gesamtkollektiv eingeschränkt auf diejenigen Personen, für welche EF-Werte vorlagen, anhand der Einflussvariablen beschrieben. Im Anschluss erfolgte eine Charakterisierung der Probanden, welche eine Verschlechterung der EF innerhalb von drei Jahren aufwiesen und schließlich eine logistische Regressionsanalyse, welche Einflussvariablen mit einer Verschlechterung der EF assoziiert sind. Zu beachten ist, dass es sich bei der Zielvariable um eine quantitative Variable handelte.

Auch bei der dritten Fragestellung handelte es sich um eine longitudinale Fragestellung. Als Zielvariable wurde das Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie (i.e. konzentrischem Remodeling, exzentrischer Hypertrophie oder konzentrischer Hypertrophie) festgelegt. Somit ist die Zielvariable eine binäre Variable. Das Kollektiv wurde zur Deskription entsprechend auf Probanden eingeschränkt, welche zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine normale Ventrikelgeometrie

aufwiesen und für welche auch im Intervall von drei Jahren valide Werte zur Einteilung der Ventrikelgeometrie vorlagen. Dieses Kollektiv wurde hinsichtlich des Neuauftretens einer konzentrischen LV-Hypertrophie, einer exzentrischen LV-Hypertrophie oder eines konzentrischen Remodelings charakterisiert. Letztlich wurde mittels logistischer Regressionsanalyse dargestellt, welche Einflussfaktoren mit dem Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie assoziiert sind.

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der AugUR-Studie welche genetische sowie nicht-genetische Risikofaktoren und Biomarker für im höheren Lebensalter auftretenden Erkrankungen untersucht. Es wurden prospektiv zufällig mindestens 70-Jährige Probanden aus den Einwohnermelderegistern der Stadt Regensburg und deren Umland ausgewählt. Zur Studie wurden insgesamt 5971 Personen eingeladen, 1113 nahmen aktiv Teil. Das Studienprotokoll umfasste neben einer umfassenden Untersuchung der Augen, einem Fragebogen über allgemeine Lebensgewohnheiten, der Erfassung von Größe und Gewicht, sowie unterschiedlicher Laborparameter in Blut und Urin, auch eine transthorakalen Echokardiographie gemäß den Leitlinien der *American Society of Echocardiography*. (11)

Im Folgenden werden die hierfür verwendeten echokardiographischen Messmethoden aber auch die Datenerhebung und statistische Auswertung beschrieben.

2.2 Transthorakale Echokardiographie

Die Echokardiographien wurden von einer Study-Nurse und einem Arzt durchgeführt (HP Sonos 5500 mit 2–4 MHz Schallkopf, Phillips, Eindhoven, Niederlande). (11)

365 Probanden wurden zu BL im Zeitraum von 16.07.2013 bis 26.06.2014 echokardiographiert. Zu FU erschienen von 02.07.2015 bis 22.02.2017 noch 239 Personen. Die Auswertung der entstanden Bildschleifen erfolgte post-hoc an einem separaten PC mit der Software Xcelera R3.2 L1 Version 3.2.1.520 - 2011 (Phillips, Eindhoven, Niederlande) gemäß der Standardarbeitsanweisung (SOP) der AugUR-Studie. (11)

Um robuste Messwerte der LV-Diameter und -Volumina angesichts bekannter herzyklusabhängiger Schwankungen zu erhalten, wurden die jeweiligen Messungen wiederholt. Da die Unterschiede zwischen den Herzschlägen bei arrhythmischer Herzaktion größer sind, wurde bei Arrhythmie fünf- bis zehnmal gemessen und bei rhythmischem Herzschlag drei- bis fünfmal, je nach durchgeführter Messmethode.

2.2.1 Echokardiographische Schnittebenen

Im zweidimensionalen Herzultraschall unterscheidet man einen Langachsenschnitt, der das Hohlorgan parallel zum Gefäßverlauf darstellt, von einem Kurzachsenschnitt, der dem Querschnitt senkrecht zur Langachse entspricht. Weitere Schnittebenen sind der Vierkammerblick (4KB), der Zweikammerblick (2KB) und der Fünfkammerblick (5KB). Neben den Schnittebenen sind auch die verwendeten Schallfenster von Bedeutung. Die wichtigsten sind das parasternale und das apikale Fenster. (12)

2.2.2 Lineare Messung – Der M-Mode

Zur linearen Vermessung des LV wird die parasternal lange Achse gewählt. Im parasternalen Langachsenschnitt sind die linke Herzhöhle, die Aorten- und die Mitralklappe, das Septum sowie die Hinterwand des LV als zentrale Strukturen abgebildet. (12) Zur korrekten Einstellung des M-Modus sollte der Messstrahl nach Möglichkeit im Lot zum Septum stehen und sich direkt unterhalb der Höhe der Mitralklappensegel-Enden befinden. (8) Falls das Septum im M-Mode nicht annähernd senkrecht getroffen wird, d.h. schräg gemessen wird, kommt es in der Regel zu einer Überschätzung der M-Mode-Parameter. (12)

Der M-Mode ist älter als die zweidimensionale Technik. Heute wird er vor allem noch aufgrund seines hohen zeitlichen Auflösungsvermögens eingesetzt. So sind die Wandbewegungen des linken Herzens synchron zum EKG zu beobachten. (12)

Mithilfe des M-Modus kann die linksventrikuläre Masse (LVM) bestimmt werden. Der M-Mode bedient sich dabei einer geometrischen Formel, um das Volumen des

Myokards der linken Herzkammer zu errechnen. Die Masse ergibt sich aus der Multiplikation mit der Myokarddicke. (8)

$$\text{LVM} = 0,8 \times 1,04 \times [(\text{Septumdicke enddiastolisch} + \text{Linksventrikulärer Innendiameter enddiastolisch} + \text{Dicke der Hinterwand enddiastolisch})^3 - \text{LV-Innendiameter}^3] + 0,6\text{kg}$$

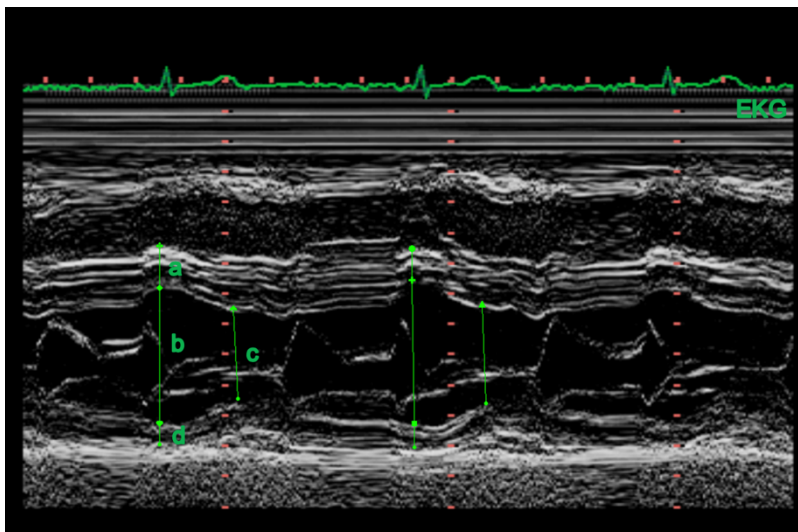
(8)

Mithilfe von Diametern des M-Modes kann zudem die relative Wanddicke wie folgt berechnet werden:

$$\text{Relative Wanddicke} = (2 \times \text{Hinterwanddicke}) / (\text{enddiastolischer LV-Innendiameter}) \quad (8)$$

Nach der SOP wurden im M-Mode vier benannte Messungen durchgeführt. Gemessen wird im Bild nach der Leading-Edge-Methode. Dies bedeutet, dass die Punkte kurz vor den durchgängigen harten Reflex gesetzt werden. Bei Probanden im Sinusrhythmus sind fünf Messungen erforderlich, bei arrhythmischen Probanden zehn (Abb. 1).

Abb. 1. Der M-Mode. Dargestellt ist eine echokardiographische Bildschleife mit begleitendem Elektrokardiogramm (EKG), in der innerhalb von zwei Herzzyklen jeweils die Septumdicke (a), der enddiastolische (b) und der endsystolische LV-Innendiameter (c) sowie die Hinterwanddicke (d) gemessen wurden.



2.2.3 Vierkammerblick und Zweikammerblick

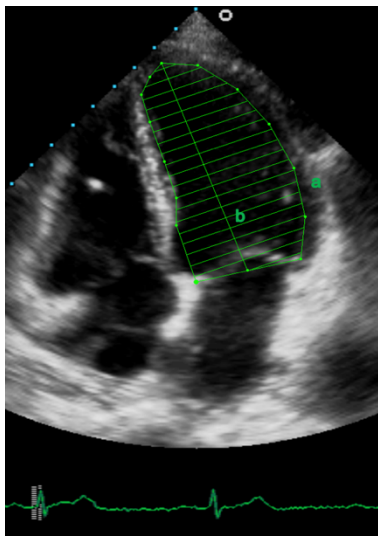
Im korrekten 4KB sind alle vier Herzhöhlen dargestellt. Linker und rechter Vorhof (linkes Atrium, LA; rechtes Atrium, RA) liegen schallkopffern und sind annähernd gleich groß. Die Herzkammern liegen schallkopfnah. Der LV sollte optimal so eingestellt werden, dass die lange Achse von der Mitte der Linie durch den Mitralklappenannulus zur Herzspitze möglichst groß ist. Der rechte Ventrikel (RV) erscheint kleiner als der linke. Getrennt werden die beiden Herzkammern durch das ca. im Lot zum Schallkopf verlaufende Septum. Der 2KB wird eingestellt, indem man vom 4KB aus den Schallkopf um etwa 80° gegen den Uhrzeigersinn dreht. Zu sehen ist so ausschließlich das linke Herz. (12)

2.2.3.1 Volumen und systolische Funktion des LV

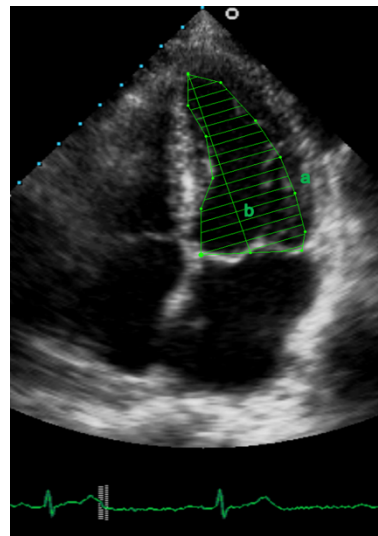
Messungen zur Bestimmung der Größe der linken Herzkammer werden standardmäßig enddiastolisch und endsystolisch vorgenommen. Die Scheibchensummationsmethode, eine Modifikation der Simpson-Regel, ist die empfohlene 2DE-Methode zur Volumenbestimmung (Abb.2). Im 2KB und 4KB wird jeweils die Grenzfläche zwischen Gewebe und Blut abgezeichnet. Eine Gerade durch den Mitralklappenannulus dient als Verbindungsstück zwischen den die Wände abbildenden Konturen. So ergibt sich auch die Länge des LV. Sie ist definiert als die Strecke zwischen der Halbierenden dieser Gerade und dem Herzapex, d.h. dem am weitesten entfernten Punkt der Kontur. (8)

Abb. 2. Bestimmung des LV-Volumens. Dargestellt sind zwei echokardiographische Bildschleifen im 4KB enddiastolisch (A) sowie endsystolisch (B) und zwei echokardiographische Bildschleifen im 2KB enddiastolisch (C) sowie endsystolisch (D) welche letztlich zur Bestimmung des LV-Volumens nach Scheibchensummationsmethode herangezogen werden. Die grüne Linie bildet die Endokardgrenze nach und entspricht der LV-Fläche (a), die Gerade bildet die LV-Länge (b) ab und die schraffierte Fläche zeigt das errechnete LV-Volumen.

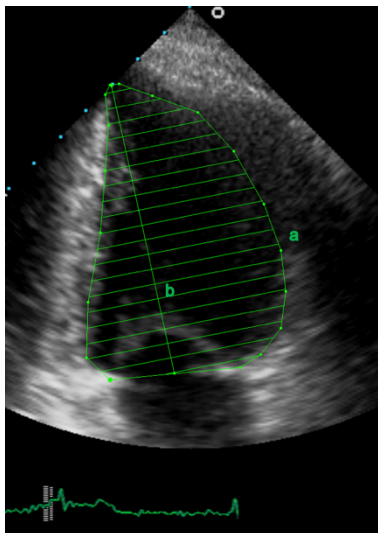
(A)



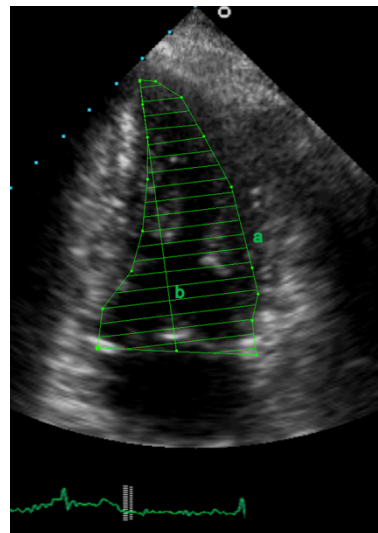
(B)



(C)



(D)



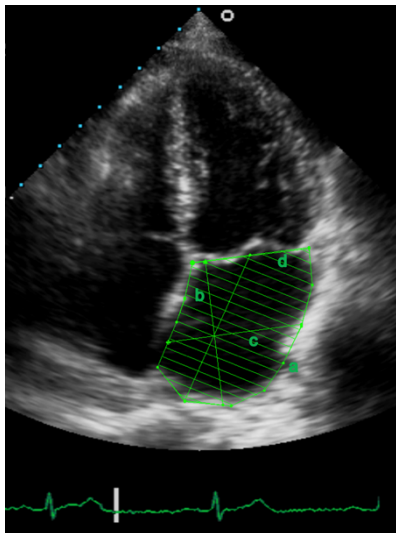
2.2.3.2 Der linke Vorhof

Die LA-Volumina wurden als Planimetrie im 4KB und 2KB erfasst. Es wurde die biplane Teilchensummationsmethode angewandt. Die Endokardgrenze wird im 4KB und im 2KB nachgezeichnet. Ist die Messung nur im 4KB möglich, so ist das Volumen in der Regel 1-2 mL/m² kleiner. Durchschnittlich umfasst das LA 25 mL/m², sollte jedoch 34 mL/m² nicht überschreiten. (8)

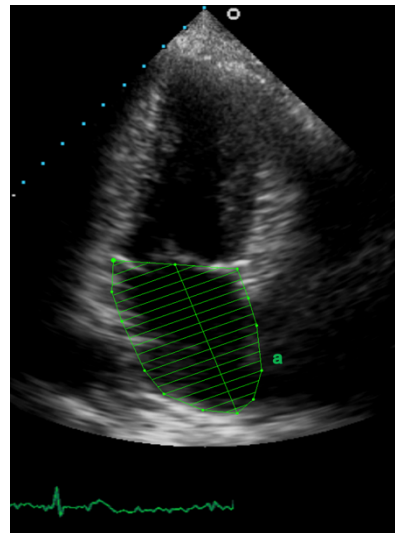
Wie schon bei der LV-Volumenbestimmung, erfolgt auch die Planimetrie des LA soweit möglich im 4KB und im 2KB. Es werden LA-Fläche, LA-Volumen und der Durchmesser des Mitralklappenannulus sowie Längs- und Querdiameter des LA bestimmt (Abb. 3)

Abb. 3. Bestimmung der LA-Diameter. Dargestellt sind der LA im 4KB (A) und im 2KB (B) je zum endsystolischen Zeitpunkt nach EKG. Im 4KB und im 2KB werden LA-Fläche (a) und LA-Volumen (schraffiert) bestimmt. Im 4KB sind zusätzlich das Längs- (b) sowie das Querdiameter (c) des LA und der Mitralklappenannulus (d) des LA gezeigt.

(A)



(B)



2.3 Erhobene Variablen

Es wurde ein Datensatz erstellt, in dem sowohl alle echokardiographischen, demographischen, labormedizinisch und in der Vitalparameterkontrolle erhobenen Variablen zusammengefasst wurden.

2.3.1 Allgemeine Variablen

Hierbei handelt es sich um Variablen aus der Probandenbefragung und aus verschiedenen Untersuchungen, ausgenommen des Herzultraschalls. Zur Berechnung der später aufgeführten abgeleiteten Variablen wurden diese allgemeinen Variablen verwendet.

Das Alter der Probanden gibt das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung an. Bei Probanden, die zu einer echokardiographischen Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt erneut einbestellt wurden, wurde das Alter zum Zeitpunkt der echokardiographischen Untersuchung gewählt.

Die Probanden wurden in vier Altersgruppen von 70 bis 74 Jahren, 75 bis 79 Jahren, 80 bis 84 Jahren und mindestens 85 Jahren eingeteilt. Ferner wurde das Geschlecht eines jeden Probanden notiert.

Bei jedem Probanden wurden die Größe in Zentimeter, das Gewicht in Kilogramm, der Taillenumfang in Zentimeter und der Hüftumfang in Zentimeter bestimmt. Hieraus konnten dann die abgeleiteten Variablen für den BMI und für die WHR berechnet werden, indem man das Gewicht durch die Körpergröße im Quadrat teilt bzw. den Hüft- und den Taillenumfang ins Verhältnis setzt. Zudem war es anhand dieser Variablen möglich, die Körperoberfläche (KOF) nach der DuBois-Formel zu berechnen, d.h.

$$\text{KOF} = 0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425}. \quad (13)$$

Jeder Proband erhielt drei Blutdruckmessungen. Der systolische und der diastolische Blutdruck, angegeben in Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg), berechneten sich aus der jeweils zweiten und dritten Messung. Um den mittleren arteriellen Druck (MAP) zu berechnen, wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{MAP [mmHg]} = (2 \cdot \text{diastolischer Blutdruck [mmHg]} + \text{systolischer Blutdruck [mmHg]}) / 3. \quad (14)$$

Jedem Probanden wurden Blutproben entnommen. Das Gesamtcholesterin, das Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) sowie das High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) und die Triglyzeride ebenso wie das HbA1c sind an ein auswertiges Labor versandt worden. Zu beachten ist hierbei, insbesondere in Bezug auf die Blutfette, dass die Probanden bei der Blutentnahme nicht nüchtern waren.

Zudem wurde erfasst, welche Medikamente zum Zeitpunkt der Untersuchung regelmäßig eingenommen wurden. Hierzu wurden die Probanden aufgefordert, die Packungen der Medikamente, die sie regelmäßig einnehmen, zur Untersuchung mitzubringen. Der ATC-Code der Packungen wurde gescannt. Anschließend erfolgte die Zuordnung zu den jeweiligen Wirkstoffgruppen.

2.3.2 Abgeleitete Variablen

Aus diesen allgemeinen Variablen konnten nun mehrere Variablen abgeleitet werden.

Zur Definition, ob ein Diabetes mellitus Typ 2 vorlag, wurde die Definition der KORA-Studie verwendet. Demnach galt ein Proband als Typ-2-Diabetiker, wenn er sich als solchen bezeichnete oder eine entsprechende Medikation einnahm. (15) Einen Sonderfall stellte die alleinige Einnahme von Metformin dar. Probanden, die ausschließlich Metformin einnahmen und in der Selbstangabe keine Diabetes-Diagnose machten, wurden als Nicht-Diabetiker definiert. Die Begründung hierfür war der Einsatz von Metformin bei starker Adipositas oder Prädiabetes.

Auch die Ableitung der Variable für arterielle Hypertonie erfolgte nach Definition der KORA-Studie. Hierfür wurden mehrere Faktoren betrachtet. Die Einnahme von Antihypertensiva spielte dabei eine Rolle. Miteinbezogen wurden Antihypertonika (ATC-Code C02), Diuretika (ATC-Code C03), Beta-Blocker (ATC-Code C07), Calcium-Antagonisten (ATC-Code C08) und Medikamente, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, genauer ACE-Hemmer, Angiotensin-1-Antagonisten sowie Reninantagonisten (ATC-Code C09). Nicht berücksichtigt wurden alle Schleifendiuretika, die Eplerenon-Präparate Inspra 25 bzw. Inspra 50, Tensoflux (Wirkstoff: Bendroflumethiazid), Spiro comp. Ratiopharm (Wirkstoffe: Spironolacton und Furosemid), einige Beta-Blocker wie der Wirkstoff Sotalol (ATC-Code C07AA07), das Präparat Dociton 10 (Wirkstoff: Propranolol hydrochlorid), Präparate verschiedener Hersteller mit dem Wirkstoff Bisoprolol in den Dosierungen 1,25mg, 2,5mg oder 3,75mg, alle Wirkstärken des Präparats Concor Cor (Wirkstoff: Bisoprolol fumarat) sowie unterschiedliche Hersteller von Präparaten mit dem Wirkstoff Carvediol 6,25. Außerdem wurde die Einnahme des Calciumantagonisten Nivadil forte retard und des Angiotensin-1-Antagonisten Valsartan Dura 40mg nicht berücksichtigt. Hintergrund hierfür ist entweder eine zu niedrige bzw. zu hohe Wirkstoffstärke des jeweiligen Präparats oder eine fehlende Empfehlung der Hochdruckliga. (16) Ebenfalls berücksichtigt wurde die Definition der arteriellen Hypertonie nach der WHO von 1999 und die Hypertonieklassifikation des Joint National Committee von 2003. Gemäß der WHO konnte der arterielle Blutdruck in optimal ($<120/80$ mmHg), normal ($\geq 120/80$ bis $<130/85$ mmHg), hochnormal ($\geq 130/85$ bis $<140/90$), arterielle Hypertonie Grad 1 ($\geq 140/90$ bis $<160/100$ mmHg), arterielle Hypertonie Grad 2 ($\geq 160/100$ bis $<180/110$ mmHg) und arterielle Hypertonie Grad 3 ($\geq 180/110$ mmHg) eingeteilt werden. (17) Nach dem Joint National Committee erfolgt eine Aufteilung in vier Grade, Grad 1 war ein Blutdruck von unter $120/80$ mmHg, Grad 2 lag zwischen $120/80$ mmHg und $140/90$ mmHg, Grad 3 zwischen $140/90$ mmHg und $160/100$ mmHg und Grad 4 war jeder arterielle Blutdruck über $160/100$ mmHg. (18)

Aus diesen Angaben wurde zusammen mit der Selbstangabe ermittelt, welche Probanden als arterielle Hypertoniker galten. So wurden auch Probanden, die während der körperlichen Untersuchung im Rahmen der Studie normale Blutdrücke hatten, jedoch eine entsprechende antihypertensive Medikation einnahmen, als arterielle Hypertoniker geführt. Ein Sonderfall stellen diejenigen Probanden dar, welche laut Eigenaussage keine entsprechenden Medikamente einnehmen, jedoch im

Fragebogen Bluthochdruckangaben, aber während der körperlichen Untersuchung normotensiv waren. Bei diesen Probanden wurde die Variable „arterielle Hypertonie“ als „fehlend“ angegeben.

Um eine Aussage darüber über den kardiovaskulären Status der Probanden treffen zu können, wurde eine Variable zu kardiovaskulären Erkrankungen (Cardiovascular Disease, CVD) gebildet. Hierfür sind Informationen aus dem von den Probanden ausgefüllten Fragebogen entscheidend, beispielsweise ob die Probanden bereits einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten hatte, ob eine Herzschwäche bekannt war, ob eine Bypassoperation vorgenommen worden war und ob koronare Stents implantiert worden waren. Eine wichtige Variable zur Ermittlung, ob eine CVD vorlag, war die Angabe einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Hierbei wurden folgende Punkte berücksichtigt: wurde eine bekannte pAVK in der Selbstangabe angegeben, bestand anamnestisch eine typische Claudicatio oder wurde schon einmal eine Operation vorgenommen, welche auf eine pAVK hindeutet, wie beispielsweise gefäßchirurgische Eingriffe an den Arterien oder Amputationen. Traf eine dieser drei Angaben auf den jeweiligen Probanden zu, wurde eine pAVK angenommen. Wurden alle drei Angaben verneint, bestand formal keine pAVK. Konnte zu einer der drei Variablen keine Angabe gemacht werden, war eine pAVK nicht sicher auszuschließen. Deshalb konnte für diese Probanden auch keine CVD ausgeschlossen werden. Dies war bei 23 Probanden der Fall.

Daneben wurde berücksichtigt, ob das Herz der Probanden zum Zeitpunkt der Echokardiographie im Sinusrhythmus oder arrhythmisch schlug. Die Einteilung des Rhythmus erfolgte nach Betrachtung der echokardiographischen Bildschleifen. Um welche Art von Arrhythmie es sich dabei handelte, kann angesichts des fehlenden Elektrokardiogramms nicht bestimmt werden.

Als Raucher wurden gemäß WHO-Definition Personen klassifiziert, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung rauchten bzw. weniger als fünfzehn Jahre vor der Untersuchung aufgehört hatten zu rauchen. Alle Probanden, die nie geraucht hatten oder vor mindestens fünfzehn Jahren vor der Untersuchung mit dem Rauchen aufgehört hatten, wurden als Nichtraucher klassifiziert. (19)

Die glomeruläre Filtrationsrate wurde anhand der CKD-EPI Creatinine equation 2009 der National Kidney Foundation berechnet:

$$eGFR [mL/min/1,73m^2] = 141 \times \min(S_{Cr} [mg/dL]/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{Cr} [mg/dL]/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Age [Years]} \times 1,018 [\text{wenn weiblich}] \times 1,159 [\text{wenn Schwarz}]$$

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*)

S_{Cr} = standardisiertes Serumkreatinin (*standardized serum creatinine*)

κ = 0,7 (Frauen) oder 0,9 (Männer)

α = -0,329 (Frauen) oder -0,411 (Männer)

min = Anzeige des Minimums von S_{Cr}/ κ or 1

max = Anzeige des Maximums von S_{Cr}/ κ or 1

(20)

Unplausible Werte wurden nicht berücksichtigt.

Anschließend wurden die Werte nach der KDIGO-Leitlinie von 2012 in die Bereiche eGFR <60mL/min/1,73m² und ≥60mL/min/1,73m² aufgeteilt. Dies bedeutete, dass nun zwischen Probanden unterschieden werden konnte, die keine bis eine mild eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen und Probanden, deren Nierenfunktion mindestens moderat eingeschränkt war. (21)

Es erfolgte zudem eine Unterteilung der Probanden in adipös und nicht adipös anhand des BMI gemäß der Empfehlung der WHO. Demnach galten Probanden ab einem BMI von ≥30 kg/m² als adipös. (22)

Zur Einschätzung der systolischen linksventrikulären Funktion diente die EF, welche nach folgender Formel berechnet wurde:

$$EF [\%] = 100 * ((EDV - ESV) / EDV) \quad (8)$$

Anschließend wurden die Probanden nach EF gemäß der ESC-Leitlinie zur akuten und chronischen Herzinsuffizienz in drei Gruppen eingeteilt. Demnach lag in Gruppe 1 die EF ≥50%, angelehnt an das in der Leitlinie definierte HFpEF (*Heart Failure with*

preserved EF). Gruppe 2 wurde definiert als $EF \geq 40\%$ bis $< 50\%$, angelehnt an das in der Leitlinie definierte HFmrEF (*Heart Failure with mid-range EF*). Gruppe 3 entspricht mit einer EF von $< 40\%$ der Definition eines HFrEF (*Heart Failure with reduced EF*). (23)

Um die Geometrie des LV genauer betrachten und vergleichen zu können, erfolgte gemäß den Empfehlungen der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging 2015 die Einteilung des LV in normale LV-Geometrie, konzentrisches Remodeling, konzentrische Hypertrophie und exzentrische Hypertrophie. Von einer normalen Geometrie spricht man, wenn die relative Wanddicke max. 0,42 cm beträgt und die indizierte LVM, also die LVM in Bezug auf die KOF, bei Frauen nicht größer ist als 95 g/m^2 , bei Männern darf sie maximal 115 g/m^2 betragen. Beim konzentrischen Remodeling ist die indizierte LVM normwertig, nur die relative Wanddicke ist größer als 0,42 cm. Von einer Hypertrophie allgemein spricht man, wenn die indizierte LVM über den festgelegten geschlechtsspezifischen Normwerten liegt. Bei der exzentrischen Hypertrophie ist die relative Wanddicke normal, bei der konzentrischen Hypertrophie liegt sie über 0,42 cm. Der Vorteil dieser Einteilung ist die bessere Vergleichbarkeit der Ventrikelgeometrie unabhängig von Größe und Gewicht der Probanden. (8)

2.4 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der drei Fragestellungen (s. S. 6) wurden entsprechend drei Auswertedatensätze wie folgt erstellt:

- (i) Für die Charakterisierung des Kollektivs zu BL wurden alle Personen miteingeschlossen, welche eine vollständige echokardiographische Untersuchung erhielten.
- (ii) Für die Charakterisierung des Kollektivs hinsichtlich einer Verschlechterung der EF im Vergleich zu BL sowie für eine Assoziation möglicher Prädiktoren wurden alle Personen eingeschlossen, welche valide Werte sowohl in BL als zu FU aufwiesen.

- (iii) Für die Charakterisierung des Kollektivs hinsichtlich einer neu aufgetretenen pathologischen Ventrikelgeometrie (i.e. konzentrischer Hypertrophie, exzentrischer Hypertrophie oder konzentrischem Remodeling) sowie für eine Assoziation von möglichen Prädiktoren wurden alle Personen eingeschlossen, welche zu BL eine normale Ventrikelgeometrie hatten und für welche zu BL und zu FU valide echokardiographische Parameter zur Einteilung der Ventrikelgeometrie zur Verfügung standen.

Zu jedem der drei Auswertedatensätze wurden deskriptive Statistiken erstellt, um die in die jeweilige Auswertung eingeschlossenen Probanden zu beschreiben. Für metrische Variablen wurde, insofern sie normal verteilt waren, der Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde der Median inklusive dem Interquartilsabstand angegeben. Für kategoriale Variablen wurde die Anzahl n bestimmt, zusätzlich erfolgte die prozentuale Angabe des Anteils am Gesamtkollektiv.

Um eine Assoziation der möglichen Einflussvariablen auf eine Verschlechterung der EF in FU im Vergleich zu BL zu untersuchen (Fragestellung (ii)), wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei wurde die Verschlechterung der EF in FU im Vergleich zu BL als abhängige Variable verwendet. Getestet wurde die möglichen Einflussvariablen auf eine Assoziation mit einer EF-Verschlechterung auf einem 5%-Signifikanzniveau. Es wurde die Odds Ratio (OR) sowie das 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) bestimmt.

Um eine Assoziation der möglichen Einflussvariablen auf ein Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie in FU im Vergleich zu BL zu untersuchen (Fragestellung (iii)), wurde ebenfalls eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei wurde das Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie in FU im Vergleich zu BL als abhängige Variable verwendet. Getestet wurde die möglichen Einflussvariablen auf eine Assoziation mit dem Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie auf einem 5%-Signifikanzniveau. Es wurde die Odds Ratio (OR) sowie das 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) bestimmt.

Die gesamte Auswertung erfolgte mit der IBM-Software SPSS 25 für MacOS.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Baseline, BL)

3.1.1 Deskription des Auswertedatensatzes zum Zeitpunkt des BL

Von 365 Probanden wurden 333 Probanden mit vollständig vorhandenen echokardiographischen Untersuchungen in den Auswertedatensatz aufgenommen. Die Deskription hinsichtlich der einzelnen Einflussvariablen dieser 333 Probanden ist in Tabelle 1 dargestellt. Die Beschreibung der Medikamenteneinnahme der 333 Probanden ist in Anhang 1 (S. 51) aufgeführt. Eine knappe Mehrheit von 193 Probanden (58,0%) waren männlich, 140 Probandinnen (42,0%) waren weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 77,4 Jahren, der Altersbereich erstreckte sich von mindestens 70,4 bis maximal 92,6 Jahren.

Tabelle 1. Deskription des Auswertekollektivs hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren zu BL. Beschrieben ist das Studienkollektiv von 333 Probanden hinsichtlich möglicher Lebensstil- und metabolischer Einflussfaktoren getrennt nach Geschlecht zu BL.

Einflussvariablen	n	Alle	Männer*	Frauen*
Geschlecht, % (n)		100 (333)	58,0 (193)	42,0 (140)
Alter [Jahre], MW ± SD	333	77,4 ± 4,9	77,6 ± 4,8	77,2 ± 5,0
Altersbereich [Jahre], Minimum-Maximum	333	70,4-92,6	70,4-91,8	70,8-92,6
Gewicht [kg], MW ± SD	332	76,9 ± 14,2	83,0 ± 12,8	68,5 ± 11,6
Körpergröße [cm], MW ± SD	332	166,2 ± 8,6	171,3 ± 6,3	159,1 ± 6,7
BMI [kg/m ²], MW ± SD	332	27,8 ± 4,2	28,3 ± 4,1	27,1 ± 4,2
Bauchumfang [cm], MW ± SD	333	100,1 ± 12,2	103,4 ± 11,3	95,6 ± 11,9
Hüftumfang [cm], MW ± SD	333	102,4 ± 8,8	101,8 ± 8,3	103,2 ± 9,4
Waist-Hip-Ratio, MW ± SD	333	0,98 ± 0,08	1,01 ± 0,06	0,92 ± 0,07
T2DM, % (n)	333	20,7 (69)	21,8 (42)	19,3 (27)
HbA1c [%], MW ± SD	332	5,8 ± 0,6	5,8 ± 0,7	5,7 ± 0,6

Tabelle 1. Deskription des Auswertekollektivs hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren zu BL (Fortsetzung Tabelle 1).

Einflussvariablen	n	Alle	Männer*	Frauen*
Systolischer Blutdruck [mmHg], MW ± SD	333	132,0 ± 19,1	133,0 ± 19,6	130,6 ± 18,4
Diastolischer Blutdruck [mmHg], MW ± SD	333	77,7 ± 11,4	77,4 ± 10,9	78,2 ± 12,1
Arterieller Hypertonus, % (n)	333	69,7 (232)	71,5 (138)	67,1 (94)
Herzfrequenz, MW ± SD	333	68,0 ± 11,4	67,2 ± 12,0	69,2 ± 10,3
Arrhythmie, % (n)	333	11,7 (39)	5,7 (8)	16,1 (31)
Triglyzeride [mg/dl], Median (IQR)	333	155,0 (106,5)	155,0 (115,5)	153,5 (91,0)
Cholesterin [mg/dl], MW ± SD	333	213,7 ± 42,6	200,9 ± 38,8	231,2 ± 41,5
HDL-C [mg/dl], MW ± SD	333	58,4 ± 14,2	53,1 ± 12,6	65,8 ± 13,0
LDL-C [mg/dl], MW ± SD	333	141,7 ± 33,1	134,5 ± 30,8	151,6 ± 33,7
CVD, % (n)	333**	42,6 (142)	48,2 (93)	35,0 (49)
Raucher, % (n)	333	15,6 (52)	17,1 (33)	13,6 (19)
eGFR [ml/min/1,73m ²], Median (IQR)	326	67,0 (22,7)	65,3 (22,3)	67,9 (22,1)
eGFR < 60 ml/min/1,73m ² , % (n)	326	32,5 (106)	37,6 (71)	25,5 (35)

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; IQR = Interquartilsabstand; BMI = Body Mass Index; T2DM = Diabetes mellitus Typ 2; HDL-C = High Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-C = Low Density Lipoprotein Cholesterol; CVD = kardiovaskuläre Erkrankung; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; *Prozentangaben bezogen auf das jeweilige Geschlecht; **Davon bei 23 Probanden keine Angabe zu pAVK, weshalb eine CVD nicht sicher ausgeschlossen werden kann

3.1.2 Charakterisierung von EF und Ventrikelgeometrie zu BL

Die systolische Funktion des LV bildet die EF ab. Hier zeigte sich hinsichtlich der EF als quantitative Variable ein Mittelwert von 56,6 ± 8,4% mit signifikantem Unterschied zwischen den Geschlechtern (Tabelle 2).

Tabelle 2. Charakterisierung des Studienkollektivs hinsichtlich der Zielvariablen zu Funktion und Geometrie des LV zu BL. Dargestellt ist das Auswertekollektiv von 333 Probanden hinsichtlich der Zielvariablen der LV-Diameter und der EF als auch die binären Zielvariablen hinsichtlich der Ventrikelgeometrie (i.e. konzentrisches Remodeling, exzentrische Hypertrophie und konzentrische Hypertrophie) sowie hinsichtlich einer eingeschränkten EF (EF < 40%), einer EF zwischen 40% und 50% und einer regelrechten EF (≥ 50%) getrennt nach Geschlecht zu BL.

Zielvariablen	n	Alle	Männer*	Frauen*	P-Wert**
LVM [g], MW ± SD	273	190,5 ± 62,5	217,4 ± 61,2	157,0 ± 45,8	<0,001
LVM/KOF [g/m ²], MW ± SD	272	102,6 ± 29,2	111,4 ± 46,2	91,8 ± 25,2	<0,001
Septumdicke [cm], MW ± SD	276	1,06 ± 0,24	1,10 ± 0,25	1,01 ± 0,21	0,002
Hinterwanddicke [cm], MW ± SD	273	0,98 ± 0,18	1,02 ± 0,18	0,92 ± 0,17	<0,001
Relative Wanddicke [cm], Median (IQR)	273	0,38 (0,13)	0,38 (0,11)	0,40 (0,13)	0,367
Normale Geometrie, % (n)	272	41,2 (112)	42,4 (64)	42,9 (48)	0,962
Konzentrisches Remodelling, % (n)	272	19,5 (53)	18,5 (28)	20,7 (25)	0,962
Exzentrische Hypertrophie, % (n)	272	23,2 (63)	23,2 (35)	23,1 (28)	0,962
Konzentrische Hypertrophie, % (n)	272	16,2 (44)	15,9 (24)	16,5 (20)	0,962
EF [%], MW ± SD	331	56,6 ± 8,4	55,1 ± 8,8	58,6 ± 7,3	<0,001
EF <40%, % (n)	331	3,6 (12)	5,8 (11)	0,7 (1)	0,017
EF ≥ 40% bis < 50%, % (n)	331	13,6 (45)	15,7 (30)	10,7 (15)	0,017
EF ≥ 50%, % (n)	331	82,8 (274)	78,5 (150)	88,6 (124)	0,017

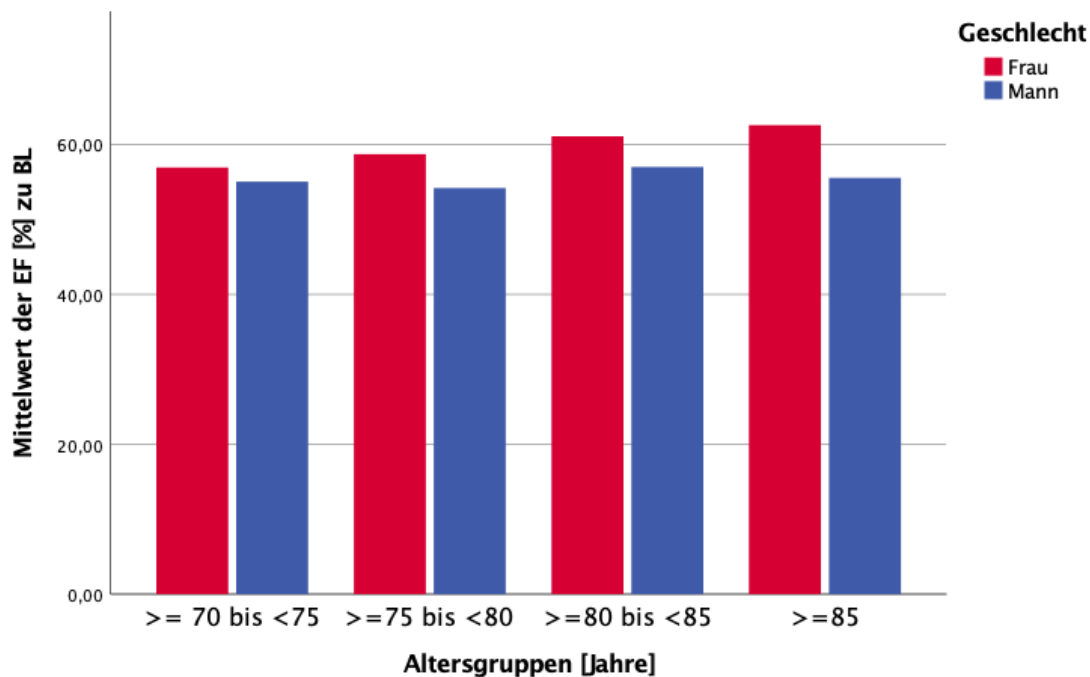
MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; IQR = Interquartilsabstand; LVM = Linksventrikuläre Masse; KOF = Körperoberfläche; EF = Ejektionsfraktion; *Prozentangaben bezogen auf das jeweilige Geschlecht; **P-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen Männer und Frauen, bei metrischen normal verteilten Variablen wurde der T-Test, bei metrischen nicht normal verteilten Variablen der Mann-Whitney-U-Test verwendet, bei dichotomen Variablen der Chi²-Test.

Betrachtet man die EF quantitativ getrennt nach Altersgruppen (Altersgruppe 1: ≥70 bis <75 Jahre; Altersgruppe 2: ≥75 bis <80 Jahre; Altersgruppe 3: ≥80 bis <85 Jahre; Altersgruppe 4: ≥85 Jahre) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Abb. 4 A).

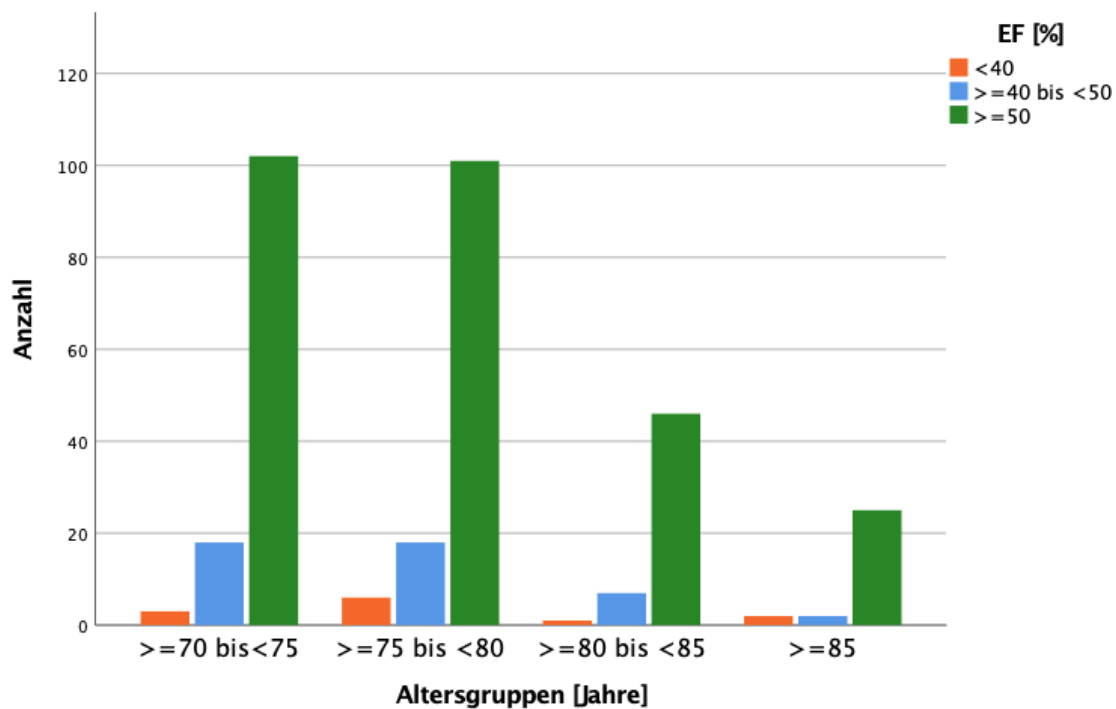
Unter den 331 Probanden mit validen Werten für die EF hatten 3,6% ein eingeschränkte EF (EF <40%), 13,6% eine EF zwischen 40% und 50% und 82,8% eine regelrechte EF (EF \geq 50%). Auch hier war die Verteilung auf die Altersgruppen nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 4 B).

Abb. 4 Darstellung der EF getrennt nach den Altersgruppen des Studienkollektivs zu BL. Gezeigt ist die Verteilung der 333 Probanden mit vollständigem echokardiographischen Datensatz zu BL zum einen als quantitative Zielvariable nach Geschlecht verteilt auf die Altersgruppen (A) zum anderen als binäre Zielvariable hinsichtlich der Anzahl der Probanden mit einer eingeschränkten EF (< 40%), einer EF zwischen 40% und 50% und einer regelrechten EF (\geq 50%) nach Altersgruppe zu BL (B).

(A)



(B)



EF [%] = $100 \cdot ((EDV - ESV) / EDV)$; EF = Ejektionsfraktion; EDV = Enddiastolisches Volumen; ESV = Endsystolisches Volumen; BL = Baseline

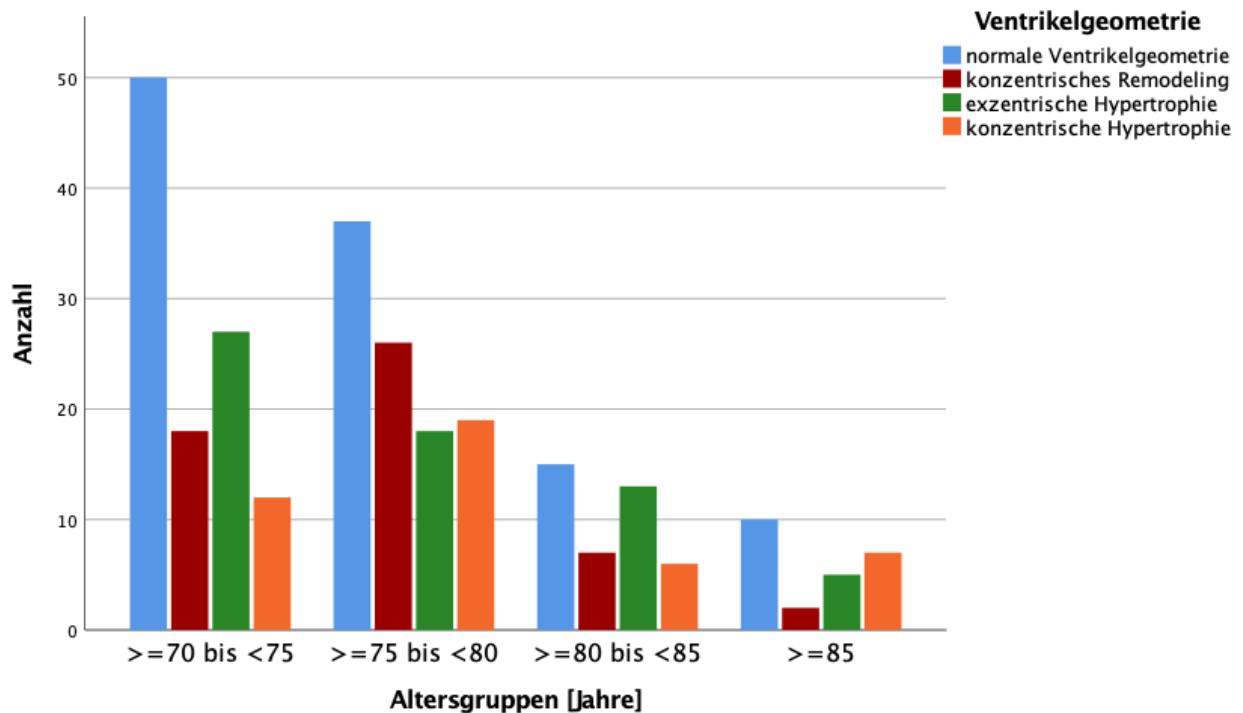
Die Morphologie des LV kann durch eine Einteilung der Ventrikelgeometrie nach indizierter LVM (entspricht LVM/KOF) und relativer Wanddicke in normale Ventrikelgeometrie ($LVM/KOF \leq 95 \text{ g/m}^2$ (Frauen) bzw. $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (Männer) und relative Wanddicke $\leq 0,42 \text{ cm}$), konzentrische Hypertrophie ($LVM/KOF > 95 \text{ g/m}^2$ (Frauen) bzw. $> 115 \text{ g/m}^2$ (Männer) und relative Wanddicke $> 0,42 \text{ cm}$), exzentrische Hypertrophie ($LVM/KOF > 95 \text{ g/m}^2$ (Frauen) bzw. $> 115 \text{ g/m}^2$ (Männer) und relative Wanddicke $\leq 0,42 \text{ cm}$), und konzentrisches Remodeling ($LVM/KOF \leq 95 \text{ g/m}^2$ (Frauen) bzw. $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (Männer) und relative Wanddicke $> 0,42 \text{ cm}$), beschrieben werden. Hinsichtlich der indizierten LVM als quantitative Variable zeigt sich ein Mittelwert von $102,6 \text{ g/m}^2$ (Tabelle 2). Frauen hatten im Mittel eine indizierte LVM von $91,8 \text{ g/m}^2$, Männer eine indizierte LVM von $111,4 \text{ g/m}^2$. Es gibt einen deutlichen Unterschied der indizierten LVM zwischen Männern und Frauen ($P < 0,001$). Ein Geschlechtsunterschied zeigte sich auch für die nicht Körperoberfläche-adjustierte LVM sowie für die Septum- und Hinterwanddicke.

Für die relative Wanddicke ergab sich im Kollektiv ein Mittelwert von 0,38 cm ohne einen signifikanten Geschlechtsunterschied.

Bezüglich der Einteilung der Ventrikelgeometrie in normale Ventrikelgeometrie, konzentrische Hypertrophie, exzentrische Hypertrophie und konzentrisches Remodeling zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Insgesamt hatten 41,2% der Probanden zum BL eine normale Ventrikelgeometrie, 16,2% hatten eine konzentrische Hypertrophie, 23,2% eine exzentrische Hypertrophie und 19,5% ein konzentrisches Remodeling.

In allen Altersgruppen ist der Anteil an Probanden mit normaler Ventrikelgeometrie am größten. In den Altersgruppen ≥ 70 bis 75 Jahren und ≥ 80 bis 85 Jahren ist der Anteil an Probanden mit exzentrischer Hypertrophie die zweitgrößte Gruppe (Abb. 5). In der Altersgruppe ≥ 75 bis < 80 Jahren kommt am zweithäufigsten ein konzentrisches Remodeling vor. Des Weiteren fällt insbesondere der vergleichsweise hohe Anteil an Personen mit konzentrischer Hypertrophie in der Altersgruppe ≥ 85 Jahren auf.

Abb. 5. Darstellung der Ventrikelgeometrie getrennt nach den Altersgruppen des Studienkollektivs zu BL. Gezeigt ist die Verteilung der 333 Probanden mit vollständigem echokardiographischen Datensatz zu BL hinsichtlich der Anzahl der Probanden mit einer normalen Ventrikelgeometrie, einem konzentrischem Remodeling, einer exzentrischen Hypertrophie oder einer konzentrischen Hypertrophie nach Altersgruppe zu BL.



Normale Ventrikelgeometrie: $LVM/KOF \leq 95 \text{ g/m}^2$ (Frauen) bzw. $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (Männer) und relative Wanddicke $\leq 0,42 \text{ cm}$; konzentrisches Remodeling: $LVM/KOF \leq 95 \text{ g/m}^2$ (Frauen) bzw. $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (Männer) und relative Wanddicke $> 0,42 \text{ cm}$; konzentrische Hypertrophie: $LVM/KOF > 95 \text{ g/m}^2$ (Frauen) bzw. $> 115 \text{ g/m}^2$ (Männer) und relative Wanddicke $> 0,42 \text{ cm}$; exzentrische Hypertrophie: $LVM/KOF > 95 \text{ g/m}^2$ (Frauen) bzw. $> 115 \text{ g/m}^2$ (Männer) und relative Wanddicke $\leq 0,42 \text{ cm}$; Indizierte $LVM \text{ [g/m}^2] = (0,8 \times 1,04 \times [(Septumdicke \text{ enddiastolisch} + \text{Linksventrikulärer Innendiameter enddiastolisch} + \text{Dicke der Hinterwand enddiastolisch})^3 - \text{Linksventrikulärer Innendiameter}^3] + 0,6\text{kg})/KOF$; $LVM = \text{Linksventrikuläre Masse}$; $KOF = \text{Körperoberfläche}$; Relative Wanddicke $[\text{cm}] = (2 \times \text{Hinterwanddicke})/\text{linksventrikulärer enddiastolischer Diameter}$

3.2 Charakterisierung der Verschlechterung der systolischen Funktion des LV sowie Prädiktoren hierfür

3.2.1 Beschreibung des Auswertedatensatzes zur Untersuchung der Verschlechterung der EF

In der zweiten Fragestellung ging es um die Beschreibung und Charakterisierung des Studienkollektiv mit einer Verschlechterung der EF sowie mögliche Prädiktoren hierfür. Dazu werden valide Werte für die EF zu BL und zu FU benötigt. Von den 333 Probanden mit vollständiger echokardiographischer Untersuchung zu BL wurden 212 Probanden mit validen EF-Werten in BL und FU berücksichtigt. Der Anteil der Männer im Vergleich mit dem Anteil der Frauen war in diesem Auswertekollektiv ähnlich zum BL-Kollektiv (Tabelle 3 verglichen mit Tabelle 1). Auch hinsichtlich Alter zu BL, mittlerer EF zu BL ($57,1 \pm 7,7\%$) sowie dem Anteil an Personen mit regelrechter EF (84,9% mit $EF \geq 50\%$), einer EF zwischen 40% und 50% (13,7%) bzw. eingeschränkter EF (1,4%) ähneln sich dieser Auswertedatensatz und der BL-Datensatz (Tabelle 3 verglichen mit Tabelle 1 und Tabelle 2).

Tabelle 3. Deskription des Auswertedatensatzes für die Charakterisierung der Verschlechterung der EF. Der Auswertedatensatz besteht aus 212 Personen mit validen EF-Werten zu BL und zu FU hinsichtlich der Einflussvariablen, der EF sowie der Ventrikelgeometrie zu BL getrennt nach Geschlecht.

Einflussvariablen	Gültige n	Alle	Männer*	Frauen*
Anzahl, % (n)	212	100 (212)	57,5 (122)	42,5 (90)
Alter [Jahre], MW \pm SD	212	76,5 \pm 4,1	76,5 \pm 4,1	76,5 \pm 4,1
Altersbereich [Jahre], Minimum-Maximum	212	70,4 - 91,8	70,4 - 91,8	71,0 - 90,6
Gewicht [kg], MW \pm SD	212	76,9 \pm 13,6	82,9 \pm 11,0	68,8 \pm 12,6
Körpergröße [cm], MW \pm SD	212	167, 2 \pm 8,3	172,4 \pm 5,9	160,0 \pm 5,1
BMI [kg/m ²], MW \pm SD	212	27,5 \pm 4,1	27,9 \pm 3,8	26,8 \pm 4,5
Bauchumfang [cm], MW \pm SD	212	99,0 \pm 11,8	102,2 \pm 10,3	94,8 \pm 12,4
Hüftumfang [cm], MW \pm SD	212	102,0 \pm 8,7	101,4 \pm 7,5	102,7 \pm 10,2
Waist-hip-Ratio, MW \pm SD	212	0,97 \pm 0,08	1,0 \pm 0,06	0,92 \pm 0,91

Tabelle 3. Deskription des Auswertedatensatzes für die Charakterisierung der Verschlechterung der EF (Fortsetzung Tabelle 3).

Einflussvariablen	n	Alle	Männer*	Frauen*
Adipositas, % (n)	212	24,1 (51)	27,0 (33)	20,0 (18)
T2DM, % (n)	212	20,8 (44)	23,8 (29)	16,7 (15)
HbA1c [%], MW ± SD	211	5,8 ± 0,6	5,9 ± 0,6	5,7 ± 0,5
Systolischer Blutdruck [mmHg], MW ± SD	212	132,9 ± 19,5	134,0 ± 20,5	131,5 ± 18,1
Diastolischer Blutdruck [mmHg], MW ± SD	212	78,7 ± 11,1	78,4 ± 10,6	79,1 ± 11,9
Arterieller Hypertonus, % (n)	212	70,3 (149)	70,5 (86)	70,0 (63)
Herzfrequenz, MW ± SD	212	67,2 ± 10,8	65,6 ± 10,8	69,4 ± 10,5
Arrhythmie, % (n)	212	8,5 (18)	10,7 (13)	5,6 (5)
Triglyzeride [mg/dl], Median (IQR)	212	154,5 (109,3)	163,0 (126,0)	141,5 (84,5)
Cholesterin [mg/dl], MW ± SD	212	215,0 ± 41,1	204,5 ± 38,9	229,3 ± 40,0
HDL-C [mg/dl], MW ± SD	212	58,6 ± 13,8	52,7 ± 11,8	66,6 ± 12,6
LDL-C [mg/dl], MW ± SD	212	142,8 ± 31,7	137,8 ± 30,2	149,7 ± 32,5
CVD, % (n)**	201	41,8 (84)	44,7 (51)	37,9 (33)
Raucher, % (n)	212	17,0 (36)	17,2 (21)	16,7 (15)
eGFR [ml/min/1,73m ²], MW ± SD	207	68,2 ± 14,4	66,1 ± 14,1	70,9 ± 14,4
eGFR < 60 ml/min/1,73m ² , % (n)	207	29,5 (61)	37,0 (44)	19,3 (17)
LVM [g], MW ± SD	182	189,7 ± 63,8	216,2 ± 64,6	156,5 ± 44,6
LVM/KOF [g/m²], MW ± SD	182	101,7 ± 28,9	110,2 ± 30,0	91,1 ± 23,6
Septumdicke [cm], MW ± SD	183	1,04 ± 0,24	1,07 ± 0,26	1,00 ± 0,20
Hinterwanddicke [cm], MW ± SD	182	0,97 ± 0,16	1,00 ± 0,17	0,94 ± 0,15
Relative Wanddicke [cm], Median (IQR)	182	0,38 (0,11)	0,37 (0,10)	0,40 (0,14)

Tabelle 3. Deskription des Auswertedatensatzes für die Charakterisierung der Verschlechterung der EF (Fortsetzung Tabelle 3).

Einflussvariablen	n	Alle	Männer*	Frauen*
Normale Geometrie, % (n)	182	45,6 (83)	49,5 (50)	40,7 (33)
Konzentrisches Remodelling, % (n)	182	17,6 (32)	14,9 (15)	21,0 (17)
Exzentrische Hypertrophie, % (n)	182	23,6 (43)	24,8 (25)	22,2 (18)
Konzentrische Hypertrophie, % (n)	182	13,2 (24)	10,9 (11)	16,0 (13)
EF [%], MW ± SD	212	57,1 ± 7,7	56,3 ± 8,1	58,2 ± 7,1
EF <40%, % (n)	212	1,4 (3)	1,6 (2)	1,1 (1)
EF ≥ 40% bis < 50%, % (n)	212	13,7 (29)	16,4 (20)	10,0 (9)
EF ≥ 50%, % (n)	212	84,9 (180)	82,0 (100)	88,9 (80)

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; IQR = Interquartilsabstand; BMI = Body Mass Index; T2DM = Diabetes mellitus Typ 2; HDL-C = High Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-C = Low Density Lipoprotein Cholesterol; CVD = kardiovaskuläre Erkrankung; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVM = linksventrikuläre Masse; KOF = Körperoberfläche; EF = Ejektionsfraktion; *Prozentangaben bezogen auf das jeweilige Geschlecht; **Davon bei 23 Probanden im Auswertedatensatz zu BL keine Angabe zu pAVK, weshalb eine CVD nicht sicher ausgeschlossen werden kann

Insgesamt fehlen bei 119 der 331 Probanden mit validen Werten zu EF zu BL entsprechende Werte zu EF zu FU (35,7 %). 42,0% der 119 Probanden mit fehlenden EF-Werten zu FU waren weiblich, 58,0% waren männlich. Im Mittelwert für das Alter lag mit 79,1 Jahren höher als der Mittelwert der 212 Probanden mit EF-Werten zu FU (76,5 ± 4,1 Jahre). Die EF zu BL dieser 119 Probanden lag im Mittel mit 55,7 ± 9,4% etwas niedriger als die EF der 212 Probanden mit validen Werten zu BL und FU. Auffällig ist eine veränderte Verteilung der 119 Probanden mit fehlenden EF-Werten zu FU. Es waren weniger Probanden in der Gruppe mit einer regelrechten EF (79,0% mit einer EF ≥ 50%), etwa gleich viele mit einer EF zwischen 40% und 50% (13,4%), aber deutlich mehr Probanden mit einer eingeschränkten EF (7,6% mit einer EF von < 40% zu BL im Vergleich zu 1,4% unter den 212 Probanden mit validen EF-Werten zu BL und zu FU).

Vier Personen der zwölf BL-Probanden mit einer eingeschränkten EF (EF < 40%), waren zum Zeitpunkt des FU bereits verstorben. Fünf erschienen zu FU nicht mehr, ohne dass hierfür Gründe bekannt sind.

3.2.2 Charakterisierung der Verschlechterung der EF

Unter den 212 Probanden des Auswertedatensatzes mit validen EF-Werten zu BL und zu FU wiesen 82 Probanden zu FU eine Verschlechterung der EF im Vergleich zu BL auf (38,7%). Unter den Männern wiesen es 40,2% eine EF-Verschlechterung auf, unter den Frauen 36,7%. Bei den 82 Probanden mit EF-Verschlechterung lag die EF im Mittel bei 62,2 ± 6,0% zu BL (Frauen: 63,2 ± 4,4%, Männer: 61,1 ± 6,8%) und bei 55,8 ± 6,1% zu FU (Frauen: 56,2 ± 6,3%, Männer: 55,6 ± 6,0%)

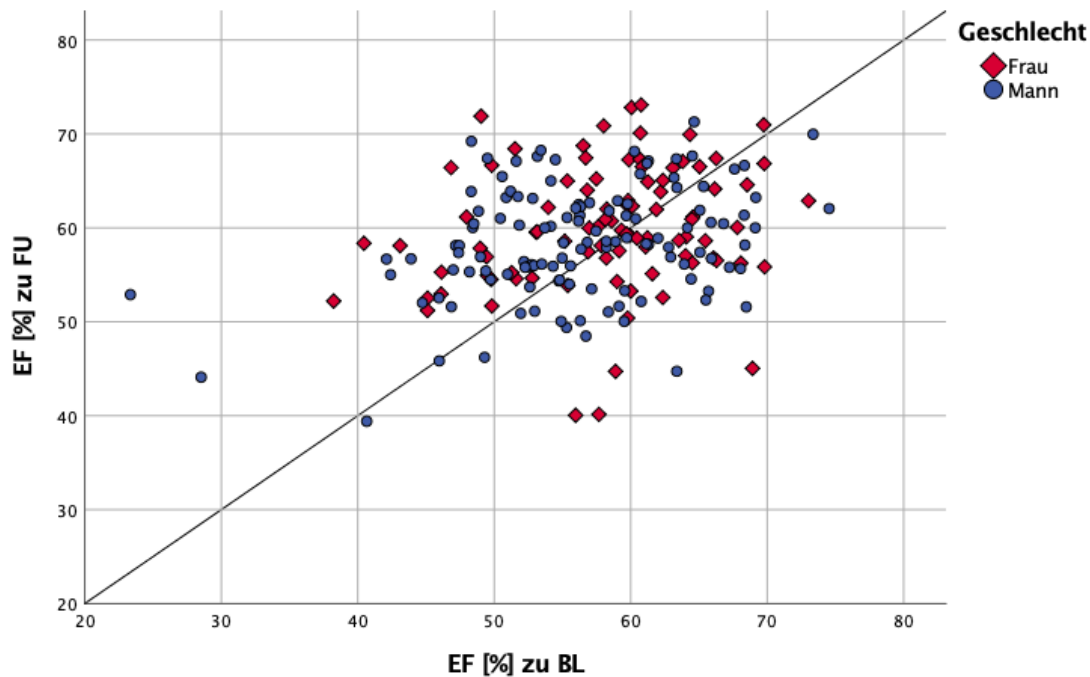
Tabelle 4. Verteilung der Probanden hinsichtlich der EF zu FU. Dargestellt ist die Verteilung der 212 Probanden mit validen Werten für die EF zu BL und FU hinsichtlich der einer eingeschränkten EF (EF < 40%), einer EF zwischen 40% und 50% und einer EF ≥ 50% zu FU sowie der Anzahl der Probanden mit einer EF-Verschlechterung zu FU im Vergleich zu BL getrennt nach Geschlecht.

Zielvariable	n	Alle	Männer*	Frauen*	P-Wert**
EF < 40%, % (n)	212	0,5 (1)	0,8 (1)	0	0,389
EF ≥ 40% bis < 50%, % (n)	212	4,7 (10)	4,9 (6)	4,4 (4)	0,872
EF ≥ 50%, % (n)	212	94,8 (201)	94,3 (115)	95,6 (86)	0,675
EF-Verschlechterung, % (n)	212	38,7 (82)	40,2 (49)	36,7 (33)	0,605

EF = Ejektionsfraktion; *Prozentangaben bezogen auf das jeweilige Geschlecht; **P-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen Männern und Frauen, die Errechnung des P-Wertes erfolgte mittels Chi²-Test.

Innerhalb eines Zeitraumes veränderte sich EF bei einigen der Probanden, was sich graphisch darstellen lässt (Abb. 16). Dabei befinden sich die Probanden mit einer EF-Verschlechterung im unteren Dreieck. Ein allgemeiner Trend zu einer EF-Verschlechterung zeigte sich nicht.

Abb. 6. Veränderung der EF [%] innerhalb von drei Jahren. Darstellung der quantitativen EF [%] zu BL auf der x-Achse und zu FU auf der y-Achse hinsichtlich einer Veränderung der EF [%] innerhalb von drei Jahren getrennt nach Geschlecht.



$EF [\%] = 100 * ((EDV - ESV) / EDV)$; EF = Ejektionsfraktion; EDV = Enddiastolisches Volumen; ESV = Endsystolisches Volumen; BL = Baseline; FU = Follow-Up

3.2.3 Einflussfaktoren auf eine Verschlechterung der EF

Um Prädiktoren für eine Verschlechterung der EF innerhalb eines Zeitraumes von drei Jahren herauszuarbeiten, wurde je Einflussvariable ein logistisches Regressionsmodell mit der Verschlechterung der EF (ja/nein) als Zielgröße berechnet.

Höheres Alter war assoziiert mit einer höheren Odds einer Verschlechterung (OR = 1,072 je Jahr, 95%-Konfidenzintervall 1,002-1,146; Tabelle 5). Das Geschlecht war nicht assoziiert.

Dabei hatte v.a. höherer diastolischer Blutdruck einen signifikant protektiven Effekt auf eine Verschlechterung der EF (OR = 0,969 [0,944; 0,995], P = 0,018). Dieser Effekt blieb auch im kombinierten Modell mit der Einnahme einer antihypertensiven Therapie (P 0,014; OR 0,967 [0,942;0,993]) quasi unverändert und zeigte sich auch

unabhängigem vom Vorliegen eines arteriellen Hypertonus (P 0,006; OR 0,962 [0,935;0,989]).

Personen mit einer antihypertensiven Therapie hatten eine signifikant erhöhte Odds für eine Verschlechterung der EF (OR = 2,001 [1,082; 3,701], P = 0,027).

Tabelle 5. Einflussfaktoren auf eine Verschlechterung der EF innerhalb eines Zeitraumes von drei Jahren. In dem Kollektiv von 212 Probanden, die valide Werte für die EF zu BL und FU aufwiesen, wurden die Einflussvariablen einzeln auf Assoziation einer Verschlechterung der EF durch logistische Regression getestet (82 Probanden mit einer Verschlechterung der EF, 130 Probanden ohne eine Verschlechterung der EF). Gezeigt sind P-Werte (hervorgehoben P <0,05), Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervalle.

Einflussvariablen	P-Wert	OR [95%-CI]
Alter	0,045	1,072 [1,002; 1,146]
Geschlecht	0,605	1,159 [0,662; 2,032]
Body Mass Index	0,599	1,018 [0,952; 1,088]
Waist Hip Ratio	0,061	37,422 [0,845; 1656,360]
Adipositas	0,160	1,579 [0,835; 2,985]
T2DM	0,995	0,998 [0,505; 1,973]
HbA1c	0,833	1,051 [0,660; 1,675]
Herzfrequenz	0,094	0,978 [0,952; 1,004]
Arrhythmie	0,985	1,010 [0,375; 2,719]
Systolischer Blutdruck	0,398	0,994 [0,980; 1,008]
Diastolischer Blutdruck	0,018	0,969 [0,944; 0,995]
Arterieller Hypertonus	0,673	1,140 [0,620; 2,096]
Antihypertensive Therapie	0,027	2,001 [1,082; 3,701]
Triglyzeride	0,981	1,000 [0,997; 1,003]
Gesamtcholesterin	0,202	0,996 [0,989; 1,002]
HDL-C	0,713	0,996 [0,977; 1,016]
LDL-C	0,249	0,995 [0,986; 1,004]
CVD	0,407	1,276 [0,718; 2,267]
Rauchen	0,274	0,651 [0,301; 1,406]
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,959	0,984 [0,534; 1,814]
eGFR	0,797	0,997 [0,978; 1,017]
LVM/KOF	0,278	1,006 [0,995; 1,016]

OR = Odds Ratio; 95% CI = 95% Konfidenzintervall; T2DM = Diabetes mellitus Typ 2; HDL-C = High Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-C = Low Density Lipoprotein Cholesterol; CVD = kardiovaskuläre Erkrankung; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVM: linksventrikuläre Masse; KOF= Körperoberfläche; EF = Ejektionsfraktion; P-Werte und OR ergeben sich aus einer univariaten logistischen Regressionsanalyse

3.3 Charakterisierung des Kollektivs hinsichtlich Neuauftreten von pathologischer Ventrikelgeometrie sowie Prädiktoren hierfür

3.3.1 Beschreibung des Auswertedatensatzes zur Untersuchung des Neuauftretens einer pathologischen Ventrikelgeometrie

In der dritten Fragestellung ging es um die Beschreibung und Charakterisierung des Studienkollektiv mit einem Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie sowie mögliche Prädiktoren hierfür.

Von den 112 Probanden mit normaler Ventrikelgeometrie zu BL gibt es 53 Personen mit validen Werten der LV-Diameter zur Einteilung der Ventrikelgeometrie mittels indizierter LVM und relativer Wanddicke zu FU (hinsichtlich normaler Ventrikelgeometrie, konzentrischem Remodeling, exzentrischer LV-Hypertrophie, konzentrischer LV-Hypertrophie). Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen waren in diesem Auswertekollektiv in etwa gleich im Vergleich zu dem im BL-Kollektiv (Tabelle 6 verglichen mit Tabelle 1). Die indizierte LVM lag im Median mit $90,5 \text{ g/m}^2$ im Auswertekollektiv niedriger als im BL-Kollektiv (Tabelle 6 verglichen mit Tabelle 2). Die relative Wanddicke war mit im Mittel mit $0,34 \pm 0,05 \text{ cm}$ im Auswertekollektiv in etwa gleich zum BL-Kollektiv.

Tabelle 6. Deskription des Auswertedatensatzes für die Charakterisierung des Neuauftretens einer pathologischen Ventrikelgeometrie. Der Auswertedatensatz besteht aus 53 Probanden mit validen Werten der LV-Diameter zur Errechnung der Ventrikelgeometrie zu FU eingeschränkt auf Probanden mit einer normalen Ventrikelgeometrie zu BL (errechnet aus relativer Wanddicke und indizierter LVM) getrennt nach Geschlecht.

Einflussvariablen	Gültige n	Alle	Männer*	Frauen*
Anzahl, % (n)	53	100 (53)	56,6 (30)	43,4 (23)
Alter [Jahre], MW ± SD	53	76,1 ± 4,0	76,7 ± 4,3	75,4 ± 3,4
Altersbereich [Jahre], Minimum-Maximum	53	71,0 - 86,2	71,4 - 86,2	71,0 - 82,8
Gewicht [kg], MW ± SD	53	75,7 ± 10,8	81,4 ± 8,8	68,4 ± 8,6
Körpergröße [cm], MW ± SD	53	167,5 ± 7,8	172,0 ± 6,4	161,6 ± 5,0
BMI [kg/m ²], Median (IQR)	53	26,3 (4,6)	26,8 (5,3)	25,8 (4,7)
Bauchumfang [cm], MW ± SD	53	98,3 ± 8,9	100,3 ± 7,0	95,7 ± 10,5
Hüftumfang [cm], MW ± SD	53	100,9 ± 6,3	100,1 ± 5,5	101,9 ± 7,1
Waist-hip-Ratio, MW ± SD	53	0,97 ± 0,06	1,0 ± 0,04	0,94 ± 0,07
Adipositas, % (n)	53	18,9 (10)	26,7 (8)	8,7 (2)
T2DM, % (n)	53	15,1 (8)	16,7 (5)	13,0 (3)
HbA1c [%], MW ± SD	52	5,71 ± 0,64	5,72 ± 0,50	5,70 ± 0,79
Systolischer Blutdruck [mmHg], MW ± SD	53	131,1 ± 16,2	129,0 ± 15,2	133,8 ± 17,4
Diastolischer Blutdruck [mmHg], MW ± SD	53	78,2 ± 10,7	74,6 ± 7,8	82,8 ± 12,2
Arterieller Hypertonus, % (n)	53	62,3 (33)	60,0 (18)	65,2 (15)
Herzfrequenz, MW ± SD	53	67,3 ± 11,7	64,3 ± 11,2	71,1 ± 11,5
Arrhythmie, % (n)	53	0	0	0
Triglyzeride [mg/dl], Median (IQR)	53	138,0 (92,5)	156,5 (123,5)	133,0 (76,4)
Cholesterin [mg/dl], MW ± SD	53	221,9 ± 42,0	208,1 ± 39,3	239,8 ± 39,3
HDL-C [mg/dl], MW ± SD	53	61,8 ± 13,2	54,9 ± 11,2	70,8 ± 9,8
LDL-C [mg/dl], Median (IQR)	53	148,0 (45,5)	139,0 (45,3)	152,0 (46,0)

Tabelle 6. Deskription des Auswertedatensatzes für die Charakterisierung des Neuauftretens einer pathologischen Ventrikelgeometrie (Fortsetzung Tabelle 6).

Einflussvariablen	Gültige n	Alle	Männer*	Frauen*
CVD, % (n)**	49	30,6 (15)	40,7 (11)	18,2 (4)
Raucher, % (n)	53	15,1 (8)	13,3 (4)	17,4 (4)
eGFR [ml/min/1,73m ²], MW ± SD	52	71,9 ± 10,9	71,3 ± 11,1	72,6 ± 10,8
eGFR < 60 ml/min/1,73m ² , % (n)	52	15,4 (8)	20,7 (6)	8,7 (2)
LVM [g], Median (IQR)	53	167,0 (62,7)	196,2 (37,0)	138,7 (50,0)
LVM/KOF [g/m²], MW ± SD	53	86,7 ± 19,1	91,5 ± 13,3	74,0 ± 18,2
Septumdicke [cm], MW ± SD	53	0,93 ± 0,18	0,97 ± 0,18	0,88 ± 0,18
Hinterwanddicke [cm], Median (IQR)	53	0,88 (0,15)	0,91 (0,14)	0,83 (0,16)
Relative Wanddicke [cm], MW ± SD	53	0,34 ± 0,05	0,34 ± 0,04	0,35 ± 0,05
EF [%], MW ± SD	53	59,4 ± 6,1	59,2 ± 7,2	59,7 ± 4,5
EF <40%, % (n)	53	0	0	0
EF ≥ 40% bis < 50%, % (n)	53	5,7 (3)	10,0 (3)	0
EF ≥ 50%, % (n)	53	94,3 (50)	90,0 (27)	100,0 (23)

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; IQR = Interquartilsabstand; BMI = Body Mass Index; T2DM = Diabetes mellitus, Typ 2; HDL-C = High Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-C = Low Density Lipoprotein Cholesterol; CVD = kardiovaskuläre Erkrankung; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVM = linksventrikuläre Masse; KOF = Körperoberfläche; EF = Ejektionsfraktion; *Prozentangaben bezogen auf das jeweilige Geschlecht; **Davon bei 23 Probanden im Einschlussdatensatz zu BL keine Angabe zu pAVK, weshalb eine CVD nicht sicher ausgeschlossen werden kann

3.3.2 Charakterisierung des Kollektivs hinsichtlich des Neuauftretens einer pathologischen Ventrikelgeometrie

Unter den 53 Personen mit validen Werten der LV-Diameter zu BL und FU und einer normalen Ventrikelgeometrie ($LVM/KOF \leq 95 \text{ g/m}^2$ (Frauen) bzw. $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (Männer) und relative Wanddicke $\leq 0,42 \text{ cm}$) zu BL konnte nach drei Jahren bei 25 Probanden ein Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie (i.e. konzentrisches Remodeling, exzentrische Hypertrophie oder konzentrische Hypertrophie) beobachtet werden (47,2%). 48,0% der 25 Probanden mit einer neu aufgetretenen pathologischen Ventrikelgeometrie waren männlich, 52,0% waren weiblich. 13,2% der 25 Probanden wiesen ein konzentrisches Remodeling, 24,5% wiesen eine exzentrische Hypertrophie und 9,4% wiesen eine konzentrische Hypertrophie auf (Tabelle 7). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigte sich nicht.

Tabelle 7. Verteilung der Probanden hinsichtlich der Ventrikelgeometrie zu FU.

Gezeigt sind 53 Probanden mit normaler Ventrikelgeometrie zu BL und validen Werten der LV-Diameter zu BL und FU hinsichtlich der Ventrikelgeometrie (normale Ventrikelgeometrie, konzentrisches Remodeling, exzentrische Hypertrophie und konzentrische Hypertrophie) zu FU.

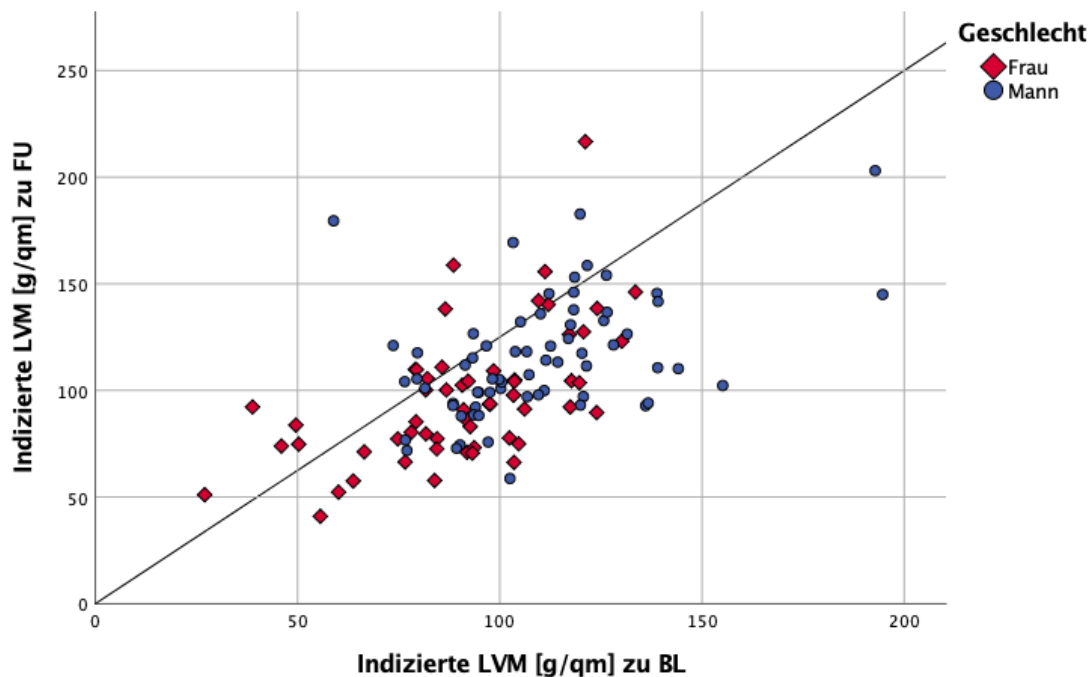
Zielvariablen	n	Alle (n = 53)	Männer* (n = 30)	Frauen* (n = 23)	P- Wert**
Normale Geometrie, % (n)	53	52,8 (28)	60,0 (18)	43,5 (10)	0,232
Konzentrisches Remodeling, % (n)	53	13,2 (7)	6,7 (2)	21,7 (5)	0,108
Exzentrische Hypertrophie, % (n)	53	24,5 (13)	20,0 (6)	30,4 (7)	0,382
Konzentrische Hypertrophie, % (n)	53	9,4 (5)	13,3 (4)	4,3 (1)	0,267

*Prozentangaben bezogen auf das jeweilige Geschlecht; **P-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen Männern und Frauen, die Errechnung des P-Wertes erfolgte mittels Chi²-Test.

Um die Veränderung über der Ventrikelgeometrie innerhalb von drei Jahren darzustellen erfolgte die Betrachtung der indizierten LVM sowie der relativen Wanddicke jeweils getrennt nach Geschlecht. Diese Parameter dienen letztlich der Einteilung der Ventrikelgeometrie in normale Ventrikelgeometrie ($LVM/KOF \leq 95 \text{ g/m}^2$ (Frauen) bzw. $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (Männer) und relative Wanddicke $\leq 0,42 \text{ cm}$), konzentrisches Remodeling ($LVM/KOF \leq 95 \text{ g/m}^2$ (Frauen) bzw. $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (Männer) und relative Wanddicke $> 0,42 \text{ cm}$), exzentrische Hypertrophie ($LVM/KOF > 95 \text{ g/m}^2$ (Frauen) bzw.

> 115 g/m² (Männer) und relative Wanddicke ≤ 0,42 cm) und konzentrischer Hypertrophie (LVM/KOF > 95 g/m² (Frauen) bzw. > 115 g/m² (Männer) und relative Wanddicke > 0,42 cm). Bei der Betrachtung der indizierten LVM sind diejenigen Probanden mit einer Zunahme der indizierten LVM im Dreieck oberhalb den Teilungsgraphen und diejenigen mit einer Abnahme der indizierten LVM innerhalb von drei Jahren im Dreieck unterhalb des Teilungsgraphen dargestellt (Abb. 7).

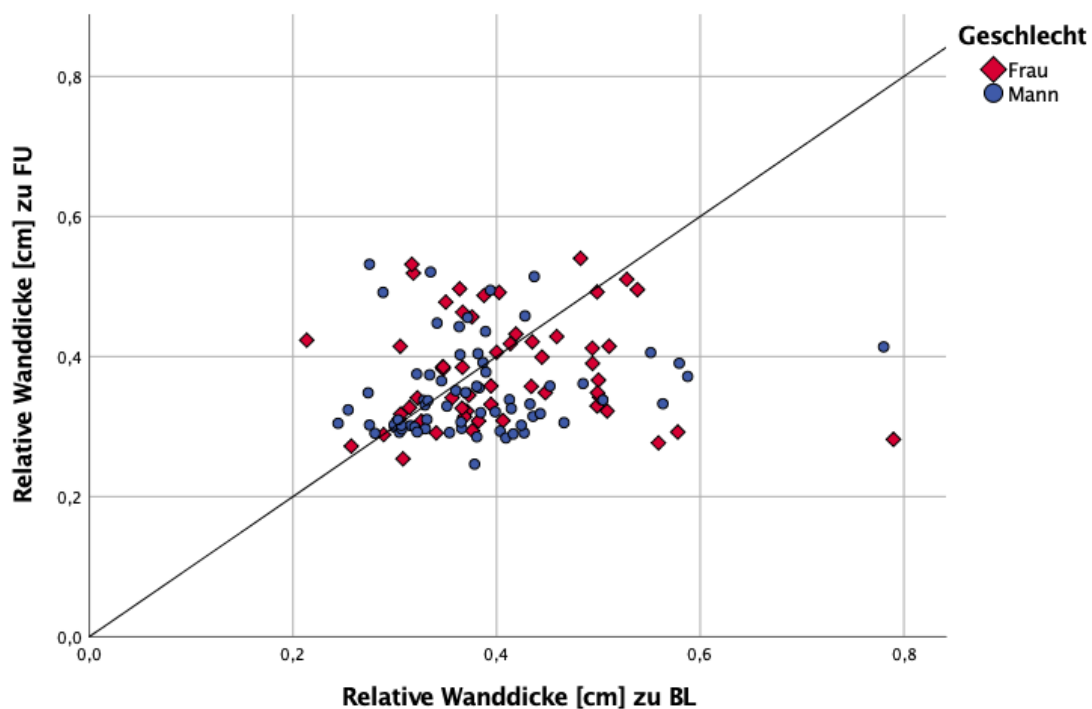
Abb. 7. Veränderung der indizierten LVM [g/m²] innerhalb von drei Jahren. Darstellung der indizierten LVM [g/m²] zu BL auf der x-Achse und zu FU auf der y-Achse hinsichtlich einer Veränderung der indizierten LVM [g/m²] innerhalb von drei Jahren getrennt nach Geschlecht.



Indizierte LVM [g/m²] = (0,8 x 1,04 x [(Septumdicke enddiastolisch + Linksventrikulärer Innendiameter enddiastolisch + Dicke der Hinterwand enddiastolisch)³ - Linksventrikulärer Innendiameter³] + 0,6kg)/KOF; LVM = Linksventrikuläre Masse; KOF = Körperoberfläche

Bei der Betrachtung der relativen Wanddicke sind diejenigen Probanden mit einer Zunahme der relativen Wanddicke innerhalb von drei Jahren im Dreieck oberhalb des Teilungsgraphen und diejenigen mit einer Abnahme der relativen Wanddicke im Dreieck unterhalb des Teilungsgraphen dargestellt (Abb. 8).

Abb. 8. Veränderung der relativen Wanddicke [cm] innerhalb von drei Jahren. Darstellung der relativen Wanddicke [cm] zu BL auf der x-Achse und zu FU auf der y-Achse hinsichtlich einer Veränderung der relativen Wanddicke [cm] innerhalb von drei Jahren getrennt nach Geschlecht.



Relative Wanddicke [cm] = $(2 \cdot \text{Hinterwanddicke}) / \text{linksventrikulärer enddiastolischer Diameter}$

Bei 59 Probanden mit normaler Ventrikelgeometrie zu BL konnte aufgrund fehlender LV-Diameter keine erneute Einteilung der Ventrikelgeometrie hinsichtlich normaler Ventrikelgeometrie, konzentrischem Remodeling, exzentrischer Hypertrophie und konzentrischer Hypertrophie erfolgen. Dies entspricht 52,7% der 112 Probanden mit normaler Ventrikelgeometrie zu BL.

3.3.3 Einflussfaktoren für das Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie

Die Einflussfaktoren zu BL wurden in diesen 53 Personen mittels logistischer Regression auf Assoziation für das Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie jeweils einzeln getestet. Es zeigten sich HbA1c, Herzfrequenz, eGFR und eingeschränkte Nierenfunktion als assoziiert mit dem Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie zum 5%-Signifikanzniveau. Erhöhtes HbA1c (OR = 4,065, P = 0,041) und eine erhöhte Herzfrequenz (OR = 1,058, P = 0,040) sowie eine niedrigere eGFR (als quantitative Variable; OR = 0,943, P = 0,037) und eine eingeschränkte Nierenfunktion (i.e. eGFR < 60 ml/min/1,73m², als binäre Variable; OR = 10,111, P = 0,037) erhöhte die Odds für das Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie (Tabelle 8).

Tabelle 8. Einflussfaktoren auf das Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie innerhalb eines Zeitraumes von drei Jahren. In den 53 Probanden, die valide Werte zur indizierten LVM und relativen Wanddicke zu BL und FU aufwiesen und zu BL eine normale Ventrikelgeometrie hatten, wurden die Einflussvariablen einzeln auf Assoziation mit dem Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie (i.e. konzentrischer LV-Hypertrophie, exzentrischer LV-Hypertrophie und konzentrischem Remodeling) durch logistische Regression getestet (25 Personen mit Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie, 28 Personen mit weiterhin bestehender normaler Ventrikelgeometrie). Gezeigt sind P-Werte (hervorgehobene $P < 0,05$), Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervalle.

Einflussvariablen	P-Wert	OR [95%-CI]
Alter	0,465	1,053 [0,917; 1,210]
Geschlecht	0,235	0,513 [0,170; 1,543]
Body Mass Index	0,215	1,122 [0,935; 1,346]
Waist Hip Ratio	0,909	0,596 [0,000; 4319,675]
Adipositas	0,842	1,150 [0,290; 4,557]
T2DM	0,105	4,105 [0,745; 22,610]
HbA1c	0,041	4,065 [1,057; 15,625]
Herzfrequenz	0,040	1,058 [1,003; 1,117]
Systolischer Blutdruck	0,978	1,000 [0,967; 1,035]
Diastolischer Blutdruck	0,917	0,997 [0,948; 1,050]
Arterieller Hypertonus	0,417	1,594 [0,517; 4,911]
Antihypertensive Therapie	0,117	2,452 [0,799; 7,526]
Triglyzeride	0,532	1,002 [0,995; 1,010]
Gesamtcholesterin	0,182	0,991 [0,977; 1,004]
HDL-C	0,764	1,006 [0,966; 1,049]
LDL-C	0,161	0,988 [0,971; 1,005]
CVD	0,686	1,286 [0,381; 4,344]
Rauchen	0,189	0,319 [0,058; 1,752]
Eingeschränkte Nierenfunktion	0,037	10,111 [1,143; 89,426]
eGFR	0,037	0,943 [0,829; 0,996]
LVM/KOF	0,325	0,985 [0,957; 1,015]
EF	0,601	0,976 [0,892; 1,068]

OR = Odds Ratio; 95% CI = 95%-Konfidenzintervall; T2DM = Diabetes mellitus Typ 2; HDL-C = High Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-C = Low Density Lipoprotein Cholesterol; CVD = kardiovaskuläre Erkrankung; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVM= linksventrikuläre Masse; KOF = Körperoberfläche; EF = Ejektionsfraktion; P-Werte und OR ergeben sich aus einer univariaten logistischen Regressionsanalyse

4 Diskussion

4.1 Prädiktoren für eine Verschlechterung der EF innerhalb von drei Jahren im seneszenten Alterskollektiv

Bei 82 Probanden von 212 Probanden mit validen Werten für die EF zu BL und FU zeigte sich eine Verschlechterung der EF innerhalb von drei Jahren. 33,3% der Probanden mit einer EF unter 40% waren zum Zeitpunkt des FU bereits verstorben, lediglich 25% sind zur FU-Untersuchung erschienen. Dies lässt vermuten, dass der Allgemeinzustand sich in dieser Gruppe auch am meisten verschlechterte.

Ein höheres Lebensalter ist signifikant mit einer schnelleren Verschlechterung der EF assoziiert. Im Rahmen der Cardiovascular Health Study fand man heraus, dass etwa 7,3% der älteren Bevölkerung in mehreren Bezirken der USA eine asymptotische systolische Dysfunktion aufwiesen. Als mögliche Einflussfaktoren gaben die Autoren männliches Geschlecht, koronare Herzkrankheit, LV-Hypertrophie, Vorhofflimmern, BMI und die Einnahme von ACE-Inhibitoren an. (24)

Innerhalb des Auswertekollektivs zeigte sich signifikant eine Assoziation zwischen der Veränderung der EF und dem diastolischen Blutdruck zum BL-Zeitpunkt. Demnach hatte ein höherer diastolischer Blutdruck einen positiven Effekt auf die Veränderung der EF im longitudinalen Studiensetting unabhängig vom Vorliegen eines arteriellen Hypertonus oder der Einnahme einer antihypertensiven Therapie. Einen Erklärungsversuch bietet möglicherweise die Betrachtung der Pathophysiologie. Pathophysiologisch führt ein niedriger diastolischer Blutdruck zu einem verringerten koronaren Perfusionsdruck, was wiederum über längere Zeit eine myokardiale Schädigung begünstigt. (25,26) In einer japanischen Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Hospitalisierungsrate sowie der Mortalität je nach Höhe des diastolischen Blutdrucks unter HFpEF-Patienten untersucht. In diesem Kollektiv waren die Probanden mit einem niedrigen diastolischen Blutdruck älter und präsentierten schwerere Symptome einer Herzinsuffizienz. Der Umkehrschluss, ein höherer diastolischer Blutdruck senke das Mortalitätsrisiko, ist laut den Autoren jedoch nicht zulässig. (26) Im Rahmen der TOPCAT-Studie (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist*) wurde bei Personen mit HFpEF und einem diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg sogar ein erhöhtes

kardiovaskuläres Risiko festgestellt. Studienteilnehmer der TOPCAT-Studie mit einem diastolischen Blutdruck von $<60\text{mmHg}$ hatten jedoch ein höheres Hospitalisationsrisiko, sodass von einem optimalen diastolischen Blutdruck zwischen $\geq 60\text{mmHg}$ und $<90\text{mmHg}$ ausgegangen wurde. (27)

Bei Probanden mit einem höheren systolischen Blutdruck schien es weniger wahrscheinlich, dass sich die EF verschlechterte, wenn auch nicht statistisch signifikant. Der sog. Weißkitteleffekt spielt jedoch auch bei Probanden in prospektiven populationsbasierten Studien eine Rolle. (28) Demzufolge besteht durchaus die Möglichkeit, dass es sich z.T. auch um falsch hohe systolische Blutdruckwerte handelt.

Zudem zeigte sich eine, wenn auch nicht signifikante, Assoziation zwischen einem arteriellem Hypertonus und einer raschen Veränderung der EF im Alter. In der Framingham-Studie konnte gezeigt werden, dass bei 91% der Probanden mit einer binnen 20 Jahren neu aufgetretenen Herzinsuffizienz im Vorfeld ein arterieller Hypertonus diagnostiziert wurde. Korrigiert wurde dies um den Einfluss von Alter und anderen Risikofaktoren. So hatten hypertensiv erkrankte Frauen ein dreifach erhöhtes und hypertensiv erkrankte Männer ein zweifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. (4) Allerdings entwickeln langjährige Hypertoniker früher eine HFpEF als eine HFrEF (29), sodass ein starker Einfluss der arteriellen Hypertonie auf eine Veränderung der EF in diesem Studienkollektiv eher nicht zu erwarten war.

Interessanterweise zeigte sich eine statistisch signifikante negative Assoziation zwischen einer antihypertensiven Therapie zum Zeitpunkt des BL und einer Verschlechterung der EF innerhalb von drei Jahren. Wahrscheinlich sind jedoch diese Probanden auch stärker vorerkrankt als diejenigen ohne medikamentöse Therapie.

4.2 Prädiktoren für ein Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie innerhalb von drei Jahren im seneszenten Alterskollektiv

In der Framingham Offspring Studie konnten statistisch signifikante Korrelationen zwischen der longitudinalen Veränderung der LVM und dem Geschlecht, BMI, systolischem Blutdruck, antihypertensiver Therapie, Rauchen und Diabetes in Verbindung mit dem Alter gezeigt werden. (1)

Bei 25 Probanden der AugUR-Kohorte, die zu Beginn der Studie eine normale Ventrikelgeometrie aufwiesen, wurde im Verlauf eine veränderte Ventrikelgeometrie festgestellt. Von diesen 25 Probanden konnte im FU bei sieben Probanden (28,0%) ein konzentrisches Remodeling, bei 13 Probanden (52,0%) eine exzentrische und bei fünf Probanden (20,0%) eine konzentrische Hypertrophie nachgewiesen werden.

Die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie wird v.a. durch einen arteriellen Hypertonus und durch Adipositas begünstigt. Ein arterieller Hypertonus ist dabei eher mit der Entwicklung einer konzentrischen Hypertrophie vergesellschaftet, wohingegen Übergewicht eher zur Entwicklung einer exzentrischen Hypertrophie führt. (30) Neuere Studien widerlegen dies jedoch und zeigen, dass auch ein konzentrischer Umbau durch eine Adipositas begünstigt werden kann. (31)

Außerdem konnte eine signifikante Assoziation zwischen der Höhe des HbA1c-Wertes zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung und der Veränderung der Ventrikelgeometrie gezeigt werden. Bei manifestem Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich in dem AugUR-Studienkollektiv zwar eine ähnliche Tendenz, jedoch war diese statistisch nicht signifikant. Die Veränderung der Ventrikelgeometrie scheint also hauptsächlich davon abzuhängen, wie gut die medikamentöse Einstellung des Blutzuckers ist. Kishi et al. konnten im Rahmen der CARDIA-Studie (*Coronary Artery Risk Development In Young Adults*) zeigen, dass der Effekt einer hyperglykämischen Stoffwechsellage einen größeren Effekt auf die Ventrikelgeometrie nimmt, je länger diese Zustände anhalten. (32)

Eine höhere Herzfrequenz scheint mit einem Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie im Alterskollektiv über 70 Jahre assoziiert zu sein. Laut Alter et al. ist bei einer Hypertrophie des Herzens unabhängig von der Ätiologie die Variabilität der Herzfrequenz verringert. Die Herzfrequenz ist, so die Autoren, überwiegend abhängig vom autonomen Nervensystem. Es wird davon ausgegangen, dass die verminderte Variabilität auf einen verringerten Vagotonus zurückzuführen ist. Der Sympathikotonus überwiegt daher. (33)

Zudem konnte eine Assoziation zwischen der renalen Funktion und linksventrikulären Geometrie gezeigt werden. Eine höhere GFR war demnach eher mit einer erhaltenen normalen Ventrikelgeometrie assoziiert, während eine eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, statistisch ebenfalls signifikant mit einem Umbau des linken Ventrikels assoziiert ist.

In einer schwedischen prospektiven Kohortenstudie wurden Gruppen ohne renale Vorerkrankung, milder bis moderater chronischer Niereninsuffizienz und schwerer chronischer Niereninsuffizienz bezüglich des Auftretens von kardialem Remodeling miteinander verglichen. In der von den schwedischen Wissenschaftlern betrachteten Kohorte hatten Nierenkranke unabhängig vom Stadium der Erkrankung ein erhöhtes Risiko, ein kardiales Remodeling zu entwickeln. (34) Park et al. untersuchten neben dem Einfluss der GFR auf die linksventrikuläre Hypertrophie zusätzlich, inwiefern auch die Ventrikelgeometrie selbst beeinflusst wird. Hierzu teilten die Autoren die Patienten entsprechend ihrer Nierenfunktion in vier Kategorien ($eGFR \geq 60$, 45-59, 30-44 und $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ein. Sowohl der Anteil an exzentrischer als auch an konzentrischer Hypertrophie stieg an, je schlechter die Nierenfunktion war. (35)

4.3 Stärken und Limitationen der Arbeit

4.3.1 Prospektive populationsbasierte Kohortenstudien

Prospektive populationsbasierte Kohortenstudien sind gut geeignet, um Krankheitsentstehung besser zu verstehen. (36) Jedoch haben auch solche Studien gewisse Limitationen. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch falsch als krank identifizierte Personen ist in populationsbasierten Kohortenstudien ein Problem, da der

Anteil an Personen die neu erkrankt sind in der Regel im Vergleich zur Ausgangspopulation eher gering ist. (37) Dies ist auch bei den betrachteten Veränderungen in AugUR zu beobachten. So konnte eine Verschlechterung der EF bei nur 82 Probanden festgestellt werden, eine neu aufgetretene Veränderung der Ventrikelmorphologie sogar nur bei 25 Probanden. Die Kohorte umfasst jedoch mit 333 Probanden im BL und 236 Probanden im FU deutlich mehr Personen.

4.3.2 Univariate und multivariable logistische Regression

Zur Herausarbeitung von prädiktiven Faktoren für eine Verschlechterung der EF bzw. ein Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie wurde eine univariate logistische Regressionsanalyse der einzelnen möglichen Einflussvariablen verwendet. Um den gemeinsamen Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf eine Verschlechterung der EF bzw. ein Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie, wäre eine multivariable Regressionsanalyse notwendig gewesen. So war es nicht möglich Störfaktoren und deren Einfluss auf andere unabhängige Variablen durch das Fehlen der multivariablen Regressionsanalyse zu ermitteln. (38)

4.3.3 Die Anwendung der Echokardiographie innerhalb von Studien

Eine vollständige echokardiographische Untersuchung sollte gemäß Empfehlungen der European Association of Echocardiography die Größe aller vier Herzhöhlen sowie der großen herznahen Gefäße, die linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion und die Funktion der Herzklappen erfassen. Zusätzlich sollte eine Schätzung des pulmonalarteriellen Druckes und eine Beschreibung des Perikards erfolgen. Bei spezifischer Fragestellung kann auch eine verkürzte Untersuchung durchgeführt werden. Wichtig ist, vorab ein entsprechendes Protokoll festzulegen. Es wird empfohlen, mindestens 3 Bildschleifen aufzunehmen, im Falle von Arrhythmien sollten noch zusätzliche Aufnahmen erfolgen. Eine vollständige transthorakale echokardiographische Untersuchung umfasst 2DE, M-Mode und Doppler-Untersuchungen. Dabei ist die 2DE die Methode der Wahl für die Betrachtung von Herzmorphologie und -funktion. Der M-Mode hat im Vergleich zur 2DE eine bessere

zeitliche Auflösung, er dient v.a. der linearen Erfassung von Herzhöhlen und -wänden.
(39)

Zwar ist der M-Mode der direkten Bestimmung durch die 3DE unterlegen und auch die Abschätzung der Masse mit Methoden der 2DE hat Vorteile gegenüber dem M-Mode. So wurde dieser in den meisten Studien doch aufgrund seiner schnelleren, einfacheren und weniger variablen Messmethode verwendet und wird nach aktueller Leitlinie für große Kohorten-Studien weiterhin empfohlen. Wichtig ist auch hierbei wieder die senkrechte Messung zur langen Achse, weshalb eine 2D-orientierter M-Mode einem blind durchgeführten M-Mode vorzuziehen ist. (8) Im M-Mode ist es durchaus möglich, den linksventrikuläre Diameter genau abzubilden, wenn die Ventrikelgeometrie und Ventrikelkontraktion symmetrisch ist, wie es z.B. bei arterieller Hypertonie oder Aortenstenose der Fall sein kann. (40) In Validierungsstudien fand man heraus, dass im M-Mode die linksventrikuläre Masse um 20% überschätzt wird. Daher wurde in die Formel eine Korrekturvariable eingefügt. Zudem geht die Formel von dem Ventrikel als ellipsoider Körper aus, so kann es zu Fehleinschätzungen der Masse bei asymmetrischer Hypertrophie des linken Herzens kommen. (8)

Die Echokardiographie ist die am häufigsten verwendete Methode zur Detektion einer pathologischen Ventrikelgeometrie, da sie ubiquitär verfügbar und kostengünstig ist. Außerdem gibt es keine Anwendungsbeschränkungen. (7) Auch bei wiederholten Messungen sind keine Nebenwirkungen bekannt. (41) Sie ist jedoch stark von dem Untersucher und der Grundkonstitution des Patienten abhängig. Eine Alternative zum Herzultraschall ist die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT). Inzwischen wird die MRT als Goldstandard zur Bestimmung des Herzvolumens, der Herzmasse und der EF sowohl des rechten als auch des linken Ventrikels angesehen, erfordert aber auch eine gewisse Qualifikation zur korrekten Beurteilung, v.a. bei tachyarrhythmischen Patienten. Außerdem ist zu beachten, dass viele metallische Implantate, wie beispielsweise Schrittmacher oder implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD), nicht MRT-tauglich sind. (23) Weitere Nachteile sind eine eingeschränkte Anwendungsmöglichkeit bei klaustrophobischen Personen oder Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz. (7) Neuere Technologien der Echokardiographie wie beispielsweise die 3DE oder die Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE) sind der MRT gleichwertig. Ein Vorteil dieser genannten

Methoden sind die geringeren Kosten und die höhere Verfügbarkeit im Vergleich zur MRT. (40)

Die European Association of Echocardiography empfahl als Maßnahmen zur besseren Reproduzierbarkeit von Ergebnissen, möglichst wenige verschiedene Ultraschallgeräte einzusetzen, um eine Variabilität zwischen den Geräten gering zu halten. (39) Für die AugUR-Studie wurde ein einziges Ultraschallgerät eingesetzt.

Des Weiteren wurde eine Akkreditierung der Untersucher empfohlen. (39) In der AugUR-Studie wurden alle echokardiographischen Messungen extern an Computern durchgeführt, nachdem zuvor eine Schulung in den verwendeten Messmethoden erfolgte. Zudem wurden alle erhobenen Parameter von einem Arzt überprüft.

4.4 Ausblick

Im eingeschlossenen Alterskollektiv variierten Ventrikelfunktion und -geometrie zwischen BL- und FU-Zeitpunkt nur bei wenigen Probanden: bei 82 Probanden nahm die EF ab, bei 25 veränderte sich die Ventrikelgeometrie. Deshalb wäre es sicherlich sinnvoll, eine Erweiterung des Untersuchungszeitraums vorzunehmen und so beispielsweise nach drei weiteren Jahren erneute Messungen vorzunehmen.

Ausgehend von den in dieser Dissertation dargestellten Ergebnissen wäre interessant, inwieweit eine Veränderung von EF oder linksventrikulären Morphologie eine funktionelle Relevanz hat. Hierzu könnten gezielt Symptome, wie z.B. Dyspnoe orientiert an den Stadien der New York Heart Association, in den Fragebogen mit aufgenommen werden.

5 Zusammenfassung

Veränderungen der linksventrikulären Funktion und Morphologie sowie ihre klinische Manifestation als Herzinsuffizienz treten im höheren Lebensalter häufiger auf und führen, auch bedingt durch den demographischen Wandel hin zu einer immer älteren Bevölkerung, zu einer gehäuften Hospitalisation und somit zu einer zunehmenden gesundheitsökonomischen Herausforderung. (1–3,10) Daher ist die Benennung möglicher Prädiktoren einer Verschlechterung essenziell zur Etablierung präventiver Maßnahmen.

Das Ziel der Arbeit war eine echokardiographische Charakterisierung eines Kollektivs hinsichtlich systolischer Funktion und morphologischer Struktur des linken Herzens zu zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie deren Veränderung nach drei Jahren. Ein weiteres Ziel war die Bestimmung von prädiktiven Faktoren, welche auf eine funktionelle oder strukturelle Veränderung hindeuten. Dieses Kollektiv wurde im Rahmen der AugUR-Studie (*„Age-related diseases: understanding genetic and non-genetic influences - a study at the University of Regensburg“*), einer prospektiven Kohortenstudie mit Daten zu Lebensstil, metabolischen und echokardiographischen Parametern charakterisiert.

Insgesamt befasste sich die Arbeit mit drei Fragestellungen:

- (i) Wie ist die systolische Funktion des LV in dem Kollektiv, welcher Prozentsatz weist eine eingeschränkte EF ($EF < 50\%$) und welcher Prozentsatz eine pathologische Ventrikelgeometrie auf?
- (ii) Welcher Anteil des Kollektivs weist eine Verschlechterung der EF nach drei Jahren auf und welche Faktoren sind prädiktiv hierfür?
- (iii) Welcher Anteil des Kollektivs weist ein Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie auf und welche Faktoren sind hierfür prädiktiv?

In den Auswertedatensatz wurden insgesamt 333 Probanden aufgenommen. Davon waren 42,0% weiblich und 58,0% männlich. Das durchschnittliche Alter lag zu BL bei $77,4 \pm 4,9$ Jahren. Der Altersbereich erstreckt sich von 70,4 bis 92,6 Jahren. Der Mittelwert der EF lag bei $56,6 \pm 8,4\%$ zu BL. 3,6% der Probanden wiesen eine

reduzierte EF von <40% schon zu BL auf. 13,6% der Probanden hatten eine EF zwischen 40% und 50%. Bei 82,2% der Probanden war die EF regelrecht $\geq 50\%$. 41,6% der Probanden zeigten eine normale Ventrikelgeometrie, bei 19,5% konnte ein konzentrisches Remodeling, bei 23,2% eine exzentrische Hypertrophie und bei 16,2% eine konzentrische Hypertrophie festgestellt werden.

212 der 333 Probanden hatten valide Werte zu EF in BL und FU. In diesem spezifischen Kollektiv lag der Mittelwert der EF bei $57,1 \pm 7,7\%$. 82 dieser 212 Probanden wiesen eine Verschlechterung der EF zu FU nach drei Jahren im Vergleich zu BL auf. Der Mittelwert der EF lag in diesem Kollektiv von 82 Probanden mit einer EF-Verschlechterung bei $55,8 \pm 6,1\%$. Es zeichnete sich v.a. eine Assoziation zwischen einer Verschlechterung der EF und der Höhe des diastolischen Blutdrucks zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ab. Je höher der diastolische Blutdruck, desto stabiler blieb die EF. Die TOPCAT-Studie legt einen optimalen diastolischen Blutdruck von 60 mmHg bis 90 mmHg nahe, da ein niedrigerer diastolischer Blutdruck ansonsten mit einer erhöhten Hospitalisationsrate und ein höher diastolischer Blutdruck mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. (27) Alter und die Einnahme einer antihypertensiven Therapie waren mit negativen Odds bezüglich einer Verschlechterung der EF assoziiert. In der Literatur werden v.a. männliches Geschlecht, das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, Vorhofflimmern oder ein erhöhter BMI neben einer arteriellen Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus und ein erniedrigtes HDL-C als Risikofaktoren für eine Verschlechterung der EF genannt. (3,24)

53 der 333 Probanden hatten zu BL eine normale Ventrikelgeometrie und valide Werte der LV-Diameter zu FU. 52,8% dieser 53 Probanden hatten auch nach drei Jahren noch eine normale Ventrikelgeometrie. Bei 25 Probanden kam es zu einem Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie hinsichtlich konzentrischem Remodeling (13,2% der 53 Probanden), exzentrischer Hypertrophie (24,5% der 53 Probanden) und konzentrischer Hypertrophie (9,4% der 53 Probanden). Es konnte eine Assoziation von einem Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie mit einer höheren Herzfrequenz gezeigt werden. Ferner schien ein erhöhter HbA1c ebenso wie eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ mit negativen Odds für das Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie assoziiert zu sein. Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass gehäufte

hyperglykämische Stoffwechsellagen mit einem rascher voranschreitenden Umbau des linken Ventrikels vergesellschaftet sind. (32) Bezüglich der Assoziation einer eingeschränkten eGFR auf das linksventrikuläre Remodeling finden sich jedoch unterschiedliche Angaben in der Literatur. Manche Autoren gehen davon aus, dass das Stadium der Niereninsuffizienz sich nicht entscheidend auswirkt, wie rasch es zu einem Auftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie kommt (34), wohingegen andere Autoren ein fortgeschritteneres Stadium der Niereninsuffizienz mit einem rascher voranschreitendem Remodeling assoziieren. (35)

Um einem Neuauftreten einer pathologischen Ventrikelgeometrie vorzubeugen, scheinen gemäß den Ergebnissen dieser Arbeit, eine optimale Einstellung von Blutzucker und Herzfrequenz sowie die Therapie einer Niereninsuffizienz mögliche Maßnahmen zu sein. Präventive Maßnahmen, die einer Verschlechterung der EF entgegenwirken, zu benennen, ist anhand dieser Arbeit nicht möglich. Wichtig scheint eine optimale Einstellung des Blutdrucks mit gut erhaltenem diastolischem Blutdruck.

6 Anhang

Anhang 1. Deskription des Auswertekollektivs hinsichtlich der Medikamenteneinnahme. Beschreibung der 333 Probanden des Auswertedatensatzes hinsichtlich der Einnahme von Medikamenten aufgeteilt nach Substanzklassen getrennt nach Geschlecht zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Baseline, BL).

Variable	Gültige n	Alle	Männer	Frauen
Einnahme von ACE-Hemmer, % (n)	332	32,8 (109)	35,9 (69)	28,6 (40)
Einnahme von AT-II-Antagonisten, % (n)	332	18,1 (60)	15,1 (29)	22,1 (31)
Einnahme von Beta-Blocker, % (n)	332	39,2 (130)	35,4 (68)	44,3 (62)
Einnahme von Schleifendiuretika, % (n)	332	13,6 (45)	16,1 (31)	10,0 (14)
Einnahme von Thiazid-Diuretika, % (n)	332	26,2 (87)	25,0 (48)	27,9 (39)
Einnahme von Low-Ceiling-Diuretika, % (n)	332	1,8 (6)	2,6 (5)	0,7 (1)
Einnahme von Kalium-sparende Diuretika, % (n)	332	3,6 (12)	4,7 (9)	2,1 (3)
Einnahme von Sonstige Diuretika, % (n)	332	37,3 (124)	38,5 (74)	35,7 (50)
Einnahme von Aldosteron-Antagonisten, % (n)	332	2,1 (7)	2,6 (5)	1,4 (2)
Einnahme von Herzglykosiden, % (n)	332	2,1 (7)	1,6 (3)	2,9 (4)
Antikoagulation mit VKA, % (n)	332	7,2 (24)	10,4 (20)	2,9 (4)
Antikoagulation mit NOAK, % (n)	332	3,3 (11)	4,7 (9)	1,4 (2)
TAH, % (n)	332	40,7 (135)	44,3 (85)	35,7 (50)
Einnahme von Metformin, % (n)	332	11,7 (39)	9,9 (19)	14,3 (20)
Insulinpflichtigkeit, % (n)	332	3,3 (11)	4,2 (8)	2,1 (3)
Andere antidiabetische Therapie, % (n)	332	9,0 (30)	10,9 (21)	6,4 (9)

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; IQR = Interquartilsabstand; ACE = Angiotensin-Converting Enzym; AT-II = Angiotensin II; VKA = Vitamin K-Antagonisten; NOAK = Neue Orale Antikoagulantien; TAH = Thrombozytenaggregationshemmer

7 Literaturverzeichnis

1. Lieb W, Xanthakis V, Sullivan LM, Aragam J, Pencina MJ, Larson MG, et al. Longitudinal Tracking of Left Ventricular Mass Over the Adult Life Course: Clinical Correlates of Short- and Long-Term Change in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2009 Jun 23;119(24):3085–92.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, 3. Auflage. Version 2. 2019 [cited 2020 Aug 20]. DOI: 10.6101/AZQ/000467. www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de
3. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*. 1991 Mar;121(3):951–7.
4. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2017 Aug;5(8):543–51.
5. Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra BP, Schmacke N. Versorgungs-Report 2013/2014. :349.
6. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, et al. Progression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Risk of Heart Failure. *JAMA [Internet]*. 2011 Aug 24 [cited 2020 Aug 26];306(8). Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.1201>
7. Ertl G, Brenner S, Angermann CE. Kardiales Remodelling nach Myokardinfarkt: Update für die klinische Praxis. *Herz*. 2017 Feb;42(1):107–20.
8. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.

9. Bevölkerungspyramide: Altersstruktur Deutschlands von 1950 - 2060 [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2000&a=20,70&v=2&g>
10. Zugck C, Müller A, Helms T, Wildau H, Becks T, Hacker J, et al. Gesundheitsökonomische Bedeutung der Herzinsuffizienz: Analyse bundesweiter Daten. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* 2010 Apr;135(13):633–8.
11. Stark K, Olden M, Brandl C, Dietl A, Zimmermann ME, Schelter SC, et al. The German AugUR study: study protocol of a prospective study to investigate chronic diseases in the elderly. *BMC Geriatr* [Internet]. 2015 Dec [cited 2019 May 14];15(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/15/130>
12. Flachskampf FA. *Kursbuch Echokardiografie: Unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien.* 5., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012. 324 p.
13. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 1989 Oct;5(5):303–11; discussion 312-313.
14. DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Jun 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538226/>
15. Meisinger C, Döring A, Heier M, Thorand B, Löwel H. Type 2 Diabetes Mellitus in Augsburg - an Epidemiological Overview. *Gesundheitswesen.* 2005 Aug;67(S 01):103–9.
16. Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung in der Praxis und zur Behandlung hypertensiver Notfälle. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V., Heidelberg. *Med Monatsschr Pharm.* 1993 Nov;16(11):321–4.
17. Chalmes J, MacMahon S, Manica G, Wirworth J. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens.* 1999 Feb;17(2):151–83.

18. Chobanian AV. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood PressureThe JNC 7 Report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560.
19. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking, 2015. [Internet]. 2015 [cited 2020 Feb 8]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/156262/1/9789241564922_eng.pdf
20. CKD-EPI Creatinine Equation (2009) | National Kidney Foundation [Internet]. [cited 2020 Feb 8]. Available from: <https://www.kidney.org/content/ckd-epi-creatinine-equation-2009>
21. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt KU. KDIGO2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013 Jan;3(1):1.
22. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253.
23. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
24. Pandhi J, Gottdiener JS, Bartz TM, Kop WJ, Mehra MR. Comparison of Characteristics and Outcomes of Asymptomatic Versus Symptomatic Left Ventricular Dysfunction in Subjects 65 Years Old or Older (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2011 Jun;107(11):1667–74.
25. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Blumenthal RS, et al. Diastolic Blood Pressure, Subclinical Myocardial Damage, and Cardiac Events. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Oct;68(16):1713–22.
26. Tsujimoto T, Kajio H. Low diastolic blood pressure and adverse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018 Jul;263:69–74.

27. Sandesara PB, O'Neal WT, Kelli HM, Topel M, Samman-Tahhan A, Sperling LS. Diastolic Blood Pressure and Adverse Outcomes in the TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) Trial. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Mar 6 [cited 2020 Sep 2];7(5). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007475>
28. Schunkert H, Döring A, Kuch B, Holmer S, Luchner A, Muscholl M, et al. Cardiovascular Phenotypes and Functional Parameters in the General Population - Results of the MONICA/KORA Studies. *Gesundheitswesen*. 2005 Aug;67(S 01):74–8.
29. 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: Analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017 Dec;19(12):1574–85.
30. Kuch B, Schunkert H, Muscholl M, Döring A, von Scheidt W, Hense HW. Verteilung, Determinanten und Referenzwerte linksventrikulärer Parameter in der Allgemeinbevölkerung - Resultate der MONICA/KORA-Echokardiographiestudien. *Gesundheitswesen*. 2005 Aug;67(S 01):68–73.
31. Markus MRP, Werner N, Schipf S, Siewert-Markus U, Bahls M, Baumeister SE, et al. Changes in Body Weight and Composition Are Associated With Changes in Left Ventricular Geometry and Function in the General Population: SHIP (Study of Health in Pomerania). *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Mar [cited 2020 Aug 26];10(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.116.005544>
32. Kishi S, Gidding SS, Reis JP, Colangelo LA, Venkatesh BA, Armstrong AC, et al. Association of Insulin Resistance and Glycemic Metabolic Abnormalities With LV Structure and Function in Middle Age: The CARDIA Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):105–14.

33. Alter P, Grimm W, Vollrath A, Czerny F, Maisch B. Heart rate variability in patients with cardiac hypertrophy--relation to left ventricular mass and etiology. *Am Heart J.* 2006 Apr;151(4):829–36.
34. Asp AM, Wallquist C, Rickenlund A, Hylander B, Jacobson SH, Caidahl K, et al. Cardiac remodelling and functional alterations in mild-to-moderate renal dysfunction: comparison with healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2015 May;35(3):223–30.
35. Park M, Hsu C yuan, Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, et al. Associations between Kidney Function and Subclinical Cardiac Abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;23(10):1725–34.
36. Röhrig B, Prel JB du, Wachtlin D, Blettner M. Types of Study in Medical Research. *Dtsch Ärztebl Int [Internet].* 2009 Apr 10 [cited 2022 Apr 21]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2009.0262>
37. Herrmann WJ, Weikert C, Bergmann M, Boeing H, Katzke VA, Kaaks R, et al. Erfassung inzidenter kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen in epidemiologischen Kohortenstudien in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2018 Apr;61(4):420–31.
38. Katz MH. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med.* 2003 Apr 15;138(8):644–50.
39. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M, et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr.* 2008 Feb 19;9(4):438–48.
40. Galderisi M, Henein MY, D'hooge J, Sicari R, Badano LP, Zamorano JL, et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography How to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes. *Eur J Echocardiogr.* 2011 May 1;12(5):339–53.

41. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Oct;17(10):1086–119.

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, der 03.12.2022

Daniela Spiess