

Aus dem Lehrstuhl  
für Genetische Epidemiologie  
Prof. Dr. Iris Heid  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Echokardiographische Herzzeiten: Evaluation als Marker und Prädiktoren adversen kardialen  
Remodelings – 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  
Vera Muff

2023



Aus dem Lehrstuhl  
für Genetische Epidemiologie  
Prof. Dr. Iris Heid  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Echokardiographische Herzzeiten: Evaluation als Marker und Prädiktoren adversen kardialen  
Remodelings – 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  
Vera Muff

2023

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Helwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Klaus Stark
2. Berichterstatter:	PD Dr. Alexander Dietl
Tag der mündlichen Prüfung:	04.08.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>10</b>
1.1 Altersprozesse am Herz .....	10
1.2 AugUR-Studie .....	12
1.3 Herzzeiten .....	12
1.4 Fragestellungen.....	13
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>14</b>
2.1 AugUR-Studiendesign.....	14
2.2 Befragung .....	15
2.3 Untersuchungen .....	15
2.4 Zentrale Untersuchungsmethode: Echokardiographie.....	16
2.4.1 Grundlagen.....	16
2.4.2 Echokardiographisch erhobene Parameter.....	17
2.4.2.1 Linksventrikuläre Masse.....	18
2.4.2.2 Herzzeiten und RR-Abstand .....	19
2.4.2.3 Systolische Funktionsparameter .....	21
2.4.2.4 Diastolische Funktionsparameter .....	24
2.5 Statistische Auswertung .....	30
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>33</b>
3.1 Deskription des Studienkollektivs und Qualitätskontrolle .....	33
3.1.1 Auswahl des Studienkollektivs und erste Qualitätskontrolle.....	33
3.1.2 Kollektiv zum Zeitpunkt des Baselines und des Follow-Ups.....	34
3.1.3 Veränderungen zwischen der Baseline und der Follow-Up-Untersuchung.....	41
3.1.4 Zweite Qualitätskontrolle und weitere Eingrenzung der Subpopulation.....	42
3.2 Unterschiede der Herzzeiten nach Messort .....	44
3.3 Querschnittsauswertung – Marker der Herzzeiten zu Baseline.....	44
3.3.1 Univariate Analyse.....	44
3.3.2 Multivariate Analyse.....	52
3.3.3 Zusammenfassung der Querschnittsauswertung.....	60

3.3.3.1	Systolische Herzzeiten.....	61
3.3.3.2	Diastolische Herzzeiten .....	65
3.4	Longitudinale Auswertung – Einflussfaktoren auf die Veränderung der Herzzeiten	70
3.4.1	Veränderungen der Herzzeiten .....	70
3.4.2	Einfluss der Herzfrequenz und des individuellen Follow-up-Zeitraums .....	71
3.4.3	Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der Herzzeiten.....	73
3.4.4	Zusammenfassung der longitudinalen Auswertung.....	79
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>82</b>
4.1	Eingrenzung der Subpopulation .....	82
4.2	Marker der Herzzeiten .....	83
4.2.1	Systolische Herzzeiten .....	83
4.2.2	Diastolische Herzzeiten .....	85
4.3	Einflussfaktoren auf die Veränderung der Herzzeiten .....	87
4.3.1	Veränderung der Dauer der Herzzeiten von Baseline zu Follow-up .....	87
4.3.2	Einflussfaktoren zu Baseline auf die Veränderung der Residuen der Herzzeiten .	88
4.4	Messmethoden der Herzzeiten.....	89
4.5	Anwendungsmöglichkeiten .....	90
4.6	Stärken und Schwächen der AugUR-Studie.....	91
4.7	Ausblick.....	92
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>94</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>.....</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Messungen im M-Mode .....	19
Abbildung 2: Herzzeiten septal .....	21
Abbildung 3: Enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels .....	23
Abbildung 4: Endsystolisches Volumen des linken Ventrikels.....	24
Abbildung 5: Volumen des linken Vorhofs .....	25
Abbildung 6: Einstromgeschwindigkeiten über die Mitralklappe: E- und A-Wellen .....	27
Abbildung 7: Gewebeverschiebung des Mitralklappenannulus: e'- und a'-Wellen septal .....	29
Abbildung 8: Einfluss des Alters auf die systolischen Herzzeiten zu Baseline.....	62
Abbildung 9: Einfluss des Geschlechts auf die systolischen Herzzeiten zu Baseline .....	63
Abbildung 10: Einfluss der EF auf die systolischen Herzzeiten zu Baseline.....	64
Abbildung 11: Einfluss der HF auf die FT septal zu Baseline .....	65
Abbildung 12: Einfluss des diastolischen Blutdrucks auf die diastolischen Herzzeiten zu Baseline.....	66
Abbildung 13: Einfluss von E/e' auf die IVRT zu Baseline .....	67
Abbildung 14: Einfluss des Geschlechts auf die IVRT zu Baseline .....	68
Abbildung 15: Einfluss der EF auf die IVRT zu Baseline .....	69
Abbildung 16: Einfluss eines Schlaganfalls in der Anamnese auf die IVRT septal zu Baseline .....	70
Abbildung 17: Einfluss des individuellen Follow-up-Zeitraums auf die Veränderung der IVCT lateral .....	72
Abbildung 18: Einfluss des Geschlechts auf die Veränderung der FT septal .....	80
Abbildung 19: Einfluss des diastolischen Blutdrucks zu Baseline auf die Veränderung der FT lateral .....	81

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hämodynamische und echokardiographische Befunde bei diastolischer Dysfunktion.....	28
Tabelle 2: Auswahl der Subpopulation aus den Teilnehmenden der AugUR-Studie.....	33
Tabelle 3: Allgemeine Variablen des Studienkollektivs .....	35
Tabelle 4: Erkrankungen des Studienkollektivs .....	36
Tabelle 5: Medikamente des Studienkollektivs.....	37
Tabelle 6: Laborwerte des Studienkollektivs .....	38
Tabelle 7: Echokardiographisch erhobene Messwerte des Studienkollektivs .....	40
Tabelle 8: Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up .....	41
Tabelle 9: Unterschiede der Herzzeiten zu Baseline je nach Homogenität der Kammerkontraktion.....	42
Tabelle 10: Unterschiede der Herzzeiten zu Baseline je nach Rhythmus .....	43
Tabelle 11: Definitive Auswahl der Subpopulation der AugUR-Studie .....	43
Tabelle 12: Unterschiede der Herzzeiten zu Baseline je nach Messort.....	44
Tabelle 13: Einflussfaktoren auf die IVCT septal zu Baseline, univariates Modell.....	45
Tabelle 14: Einflussfaktoren auf die IVCT lateral zu Baseline, univariates Modell.....	46
Tabelle 15: Einflussfaktoren auf die ET septal zu Baseline, univariates Modell .....	47
Tabelle 16: Einflussfaktoren auf die ET lateral zu Baseline, univariates Modell .....	48
Tabelle 17: Einflussfaktoren auf die IVRT septal zu Baseline, univariates Modell.....	49
Tabelle 18: Einflussfaktoren auf die IVRT lateral zu Baseline, univariates Modell.....	50
Tabelle 19: Einflussfaktoren auf die FT septal zu Baseline, univariates Modell .....	51
Tabelle 20: Einflussfaktoren auf die FT lateral zu Baseline, univariates Modell.....	52
Tabelle 21: Einflussfaktoren auf die IVCT septal zu Baseline, multivariates Modell .....	53
Tabelle 22: Einflussfaktoren auf die IVCT lateral zu Baseline, multivariates Modell.....	54
Tabelle 23: Einflussfaktoren auf die ET septal zu Baseline, multivariates Modell.....	55
Tabelle 24: Einflussfaktoren auf die ET lateral zu Baseline, multivariates Modell .....	56
Tabelle 25: Einflussfaktoren auf die IVRT septal zu Baseline, multivariates Modell .....	57
Tabelle 26: Einflussfaktoren auf die IVRT lateral zu Baseline, multivariates Modell.....	58
Tabelle 27: Einflussfaktoren auf die FT septal zu Baseline, multivariates Modell.....	59
Tabelle 28: Einflussfaktoren auf die FT lateral zu Baseline, multivariates Modell .....	60
Tabelle 29: Zusammenfassung der Querschnittsanalyse.....	61
Tabelle 30: Veränderungen der Herzzeiten zwischen Baseline und Follow-up.....	71
Tabelle 31: Einfluss des individuellen FU-Zeitraums auf die Veränderung der Herzzeiten-Residuen.....	72
Tabelle 32: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der IVCT septal .....	73
Tabelle 33: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der IVCT lateral.....	74
Tabelle 34: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der ET septal.....	75
Tabelle 35: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der ET lateral .....	75
Tabelle 36: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der IVRT septal .....	76



Tabelle 37: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der IVRT lateral.....	77
Tabelle 38: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der FT septal.....	78
Tabelle 39: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der FT lateral .....	79

## Abkürzungsverzeichnis

A	maximale spätdiastolische, aktive Mitraleinstromgeschwindigkeit
a´	maximale spätdiastolische, aktive Mitralklappenannulusgeschwindigkeit
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AT II	Angiotensin II
AugUR	Age-related diseases: <i>understanding genetic and non-genetic influences</i> - a study at the <i>University of Regensburg</i>
β	β-Schätzer
BMI	Body Mass Index
E	maximale frühdiaastolische, passive Mitraleinstromgeschwindigkeit
e´	maximale frühdiaastolische, passive Mitralklappenannulusgeschwindigkeit
E/e´	Füllungsindex
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	endsystolisches Volumen
ET	ejection time, Auswurfzeit
FT	Füllungszeit
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GLS	Global Longitudinal Strain
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrfEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
IVCT	isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHK	koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LDL	Low Density Lipoprotein
M-Mode	Motion-Mode
n	Anzahl der im Modell miteinbezogenen Studienteilnehmenden
NOAK	neue orale Antikoagulanzen
p	Signifikanzwert p
PW-Doppler	Pulsed-Wave Doppler
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

RR-Abstand	Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG
SET	systolic ejection time (s. ET)
TDI	Tissue Doppler Imaging
WHR	Waist Hip Ratio

# 1 Einleitung

## 1.1 Altersprozesse am Herz

Laut Berechnungen des statistischen Bundesamtes wird der Anteil der über 65-Jährigen in Deutschland im Jahr 2040 mit 27,6 % über ein Viertel der Bevölkerung ausmachen. 2021 waren dagegen nur 22,1 % über 65 Jahre alt (1). Aufgrund dieser demographischen Entwicklung wird es immer wichtiger, die normalen altersbedingten Veränderungen des Körpers zu verstehen.

Obas et al. beschrieben 2018 in einem Review die physiologischen Alterungsprozesse des kardiovaskulären Systems, dessen wichtigste Punkte im Folgenden erläutert werden (2). Betroffen sind demnach das Herz, die Gefäße und das autonome Nervensystem, wobei die Grundlage der Veränderungen auf zellulärer Ebene liegt. In höherem Alter ist der Prozess der Autophagie reduziert, was Veränderungen der Struktur und Funktion des Herzens mit sich bringt. Autophagie erhält normalerweise mittels Beseitigung zytotoxischer Proteine und beschädigter Zellorganellen die Homöostase von Geweben. Eine vermehrte Inflammation, eine reduzierte Toleranz auf ischämischen Stress und ein erhöhtes Arrhythmie-Risiko sind Folgen der verminderten Autophagie im Alter (3). Ein weiterer Grund für die Veränderungen im kardiovaskulären System sind verstärkter oxidativer Stress und eine reduzierte Resistenz hierfür (4,5). In fortgeschrittenem Alter besteht ein Überschuss an Sauerstoffradikalen, welcher am kardialen Gewebe profibrotisch wirkt und über eine endotheliale Dysfunktion zu mehr arterieller Steifigkeit der großen Arterien und so zu verstärktem Stress für den linken Ventrikel führt. Zu den altersbedingten molekularen Veränderungen zählt auch eine zunehmende myokardiale Fibrose an verschiedenen Stellen des Herzens (u.a. im Sinusknoten, Atrium und Ventrikel).

Im Lauf des Lebens entstehen so strukturelle Abnormitäten des kardiovaskulären Systems, welche u.a. an Gefäßen, Atrien, Ventrikeln und Herzklappen ersichtlich sind. Aufgrund einer reduzierten Integrität der endothelialen Barriere mit höherem Alter entstehen Plaques in der Gefäßwand und es wandern glatte Muskelzellen in die Intima. Hieraus resultiert eine Verdickung der Intima, welche zu einer arteriellen Steifigkeit führt und ein unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose und kardiovaskuläre Events ist. Das alternde Atrium ist gekennzeichnet durch Fibrose, die dessen Funktion beeinträchtigt. Betroffen sind v.a. die Reservoirfunktion während der ventrikulären Systole und die passive Weiterleitung des Blutes

in der frühen Füllungsphase des Ventrikels. Insgesamt ist deshalb die Entleerung des linken Atriums in höherem Alter reduziert. Ein weiteres Phänomen ist ein erhöhtes Volumen des linken Atriums, was wohl unabhängig von anderen Risikofaktoren im Lauf des Lebens entsteht. Auch die Ventrikel, v.a. der linke, erfahren im Rahmen der normalen Alterung ein Remodeling. Der linke Ventrikel entwickelt typischerweise eine konzentrische Hypertrophie in Form einer verstärkten Wanddicke und eines verringerten Innendurchmessers (6). Es besteht keine eindeutige Studienlage zur Frage, ob die altersabhängige Erhöhung der linksventrikulären Masse unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen ist oder aus deren vermehrtem Vorkommen mit höherem Alter resultiert. Manche Untersuchungen, wie beispielsweise die AugUR-Studie, zeigten eine unabhängig signifikante Erhöhung der linksventrikulären Masse pro Körperoberfläche (KOF) im Lauf des Lebens (7), andere, wie z.B. die Framingham-Studie, führten dieses Phänomen auf eine erhöhte Anzahl von kardiovaskulären Erkrankungen mit steigendem Alter zurück (8).

Auch die ventrikuläre Funktion ist bei älteren Menschen oft beeinträchtigt. Die systolische Funktion ist hierbei weniger betroffen als die diastolische. In Ruhe ist die kontraktile Funktion gemessen an der Ejektionsfraktion (EF) meist nicht reduziert, sondern nur bei Anstrengung (9). Allerdings kann man bei der Bestimmung der systolischen Funktion mittels linksventrikulärem longitudinalen Strain und Strain Rate, welche Veränderungen früher anzeigen als die EF (10), durchaus eine leichte altersabhängige Einschränkung erkennen. Außerdem weist der linke Ventrikel mit höherem Alter oft eine Dyssynchronizität auf (11). Am stärksten beeinträchtigt ist allerdings die diastolische Funktion. Aufgrund von Fibrose ist die Steifigkeit des Ventrikels erhöht und somit die Relaxation beeinträchtigt. Bei über 60-Jährigen liegt deshalb häufig eine diastolische Dysfunktion Grad I vor (12). Das Alter ist ein wichtiger Prädiktor der Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF).

Auch die Herzklappen können Störungen aufgrund von Degeneration aufweisen. So korreliert beispielsweise das Vorkommen einer Aortenklappenstenose, deren häufigster Grund eine degenerative Veränderung ist, stark mit dem Alter.

Zuletzt spielt auch eine Veränderung der neuronalen Verschaltung des autonomen Nervensystems eine entscheidende Rolle hinsichtlich der kardiovaskulären Altersprozesse. Im Lauf des Lebens wird die Reaktion auf eine Herunterregulation des Parasympathikus geringer, wodurch dessen Wirkung verstärkt ist. Außerdem ist die Empfindlichkeit für den

Barorezeptorreflex verringert, was mit einer orthostatischen Dysregulation einhergeht. Eine reduzierte Sympathikus-Antwort an den  $\beta$ -Rezeptoren wird unter anderem durch eine Rezeptor-Dysfunktion bei langfristig erhöhter Katecholamin-Freisetzung im Rahmen einer Herzinsuffizienz und dem verringerten Abbau der Katecholamine bewirkt. Durch die eingeschränkte Wirkung der  $\beta$ -Rezeptoren und die Verstärkung des Parasympathikus reduziert sich die durchschnittliche Herzfrequenz (HF) mit höherem Alter. Außerdem ist ein proarrhythmogener Effekt der vermehrt vorhandenen Katecholamine zu detektieren (2).

## 1.2 AugUR-Studie

Die Auswertungen dieser Dissertation beruhen auf einem ausgewählten Teil der deutschen AugUR-Studie (*Age-related diseases: understanding genetic and non-genetic influences - a study at the University of Regensburg*). Diese untersucht die physiologischen Verhältnisse über 70-jähriger Personen im Raum Regensburg. Es sollen genetische und nicht-genetische Risikofaktoren für spät auftretende Erkrankungen gefunden und die medizinischen Beziehungen während des Alterungsprozesses näher beleuchtet werden.

## 1.3 Herzzeiten

Der Herzzyklus mit seinen typischen Verlaufsphasen liefert wichtige Hinweise für Gesundheit oder Krankheit eines Menschen. Auffällige Abweichungen vom Idealverlauf, die mit Hilfe der Echokardiographie erkennbar und messbar sind, können auf eine im höheren Alter auftretende Herzschwäche hindeuten (13). Wichtige Grundlagenforschung dazu lieferte der amerikanische Physiologe Carl John Wiggers (1883-1963), der die Phasen eines Herzzyklus beschrieb. Systole und Diastole bilden zusammen eine Sequenz. Sie können wiederum unterteilt werden: die Systole in eine isovolumetrische Anspannungsphase (pre-ejectional period (PEP) oder isovolumetric contraction time (IVCT)) und eine Austreibungsphase (systolic ejection time (SET oder ET)), die Diastole in eine isovolumetrische Entspannungsphase (isovolumetric relaxation time (IVRT)) und eine Füllungsphase (filling time (FT)) (14). Die vier Herzzeiten beschreiben die systolische und diastolische Funktion des linken Ventrikels, wobei der Nutzen dieser Werte für die Medizin noch nicht abschließend geklärt ist (14,15). Der Untersuchung der Herzzeiten, insbesondere der systolischen Herzzeiten IVCT und ET, kommt aktuell steigendes Interesse zu. Vor allem die Bestimmung der ET bei Patient/innen mit Herzinsuffizienz mit

reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) scheint vielversprechend. Sie ist bei diesem Kollektiv laut aktuellen Studien sowohl ein unabhängiger Prädiktor der Gesamtsterblichkeit (all-cause mortality) (16) als auch der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (17). Nach multivariater Adjustierung unter anderem auf die EF und den Global Longitudinal Strain (GLS) bringe bei Patient/innen mit HFrEF eine Verringerung der ET um 10 ms ein 9 % erhöhtes Mortalitätsrisiko mit sich (16). Bei Personen mit chronischer Herzinsuffizienz ist die ET ein unabhängiger, signifikanter Marker für das Auftreten von klinischer Dekompensation und Rehospitalisierung (18). Diese Erkenntnisse könnten in Form einer Anpassung von Therapie und Kontrollabständen der Patient/innen genutzt werden (19). In einer großen Studie, die die Allgemeinbevölkerung ohne kardiovaskuläre Erkrankungen untersuchte, war die ET ein unabhängiger Prädiktor für das spätere Auftreten einer Herzinsuffizienz (13). Durch die Einfachheit, Schnelligkeit und Genauigkeit der Herzzeiten-Messung wird von einigen Autor/innen vorgeschlagen, sie unter bestimmten Bedingungen standardmäßig in der medizinischen Praxis durchzuführen (16,20).

#### 1.4 Fragestellungen

Bisher wurden einige Studien zur Untersuchung der Herzzeiten durchgeführt, wobei meist Personen mittleren Alters eingeschlossen waren und häufig nur die systolischen Phasen, zum Teil auch nur die ET, beleuchteten wurden. Allerdings ist im Zuge des demographischen Wandels die Wichtigkeit von Studien zur älteren Bevölkerung nicht zu unterschätzen. Ziel dieser Dissertation ist deshalb die genaue Untersuchung aller vier Zeiten eines Herzzyklus in der mobilen älteren Bevölkerung. Die Zusammenhänge und Einflussfaktoren auf die Herzzeiten sollen hierbei beleuchtet werden. Des Weiteren wurden die bis zum zweiten Untersuchungszeitpunkt nach circa drei Jahren auftretenden Veränderungen analysiert.

Folgende zwei Fragestellungen bilden demnach die Grundlage dieser Dissertation:

- Fragestellung 1:       Wofür sind die Herzzeiten in der mobilen älteren Population der AugUR-Studie zu Baseline ein Marker?
- Fragestellung 2:       Welche Faktoren zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung haben einen Einfluss auf die Veränderungen der Herzzeiten im weiteren Verlauf?

## 2 Material und Methoden

Die Auswertungen dieser Dissertationsschrift basieren auf einem ausgewählten Teil der deutschen AugUR-Studie. Das 2015 publizierte Studiendesign wird im Folgenden zusammengefasst (21).

### 2.1 AugUR-Studiendesign

Die AugUR-Studie ist eine prospektive Kohortenstudie, die spät auftretende Erkrankungen in der mobilen älteren Bevölkerung untersucht. Seit 2013 analysiert die populationsbasierte Studie medizinische Parameter von über 70-jährigen Personen aus Regensburg und der näheren Umgebung. Potentielle Teilnehmer/innen wurden zufällig über die Melderegister der Einwohnermeldeämter ermittelt und kontaktiert. Die Studie schloss indirekt hochgradig morbide und mobilitätseingeschränkte Personen aus, da die Teilnehmer/innen persönlich zur Datenerhebung ins Universitätsklinikum Regensburg gelangen mussten. Andere Ausschlusskriterien gab es nicht. Die Proband/innen waren größtenteils kaukasischer Ethnizität. Auf eine erste Untersuchung (Baseline) folgte eine zweite (Follow-up) nach circa drei Jahren. Ein zweites Follow-Up nach sechs Jahren ist im Moment in Arbeit und kurz vor dem Abschluss (Stand 01/2023). AugUR ist eine Forschungs-Plattform für Studien zu spät auftretenden Erkrankungen. Diese Plattform dient der Erklärung von Krankheitsentwicklung und -fortschreiten. Der Fokus liegt auf kardiovaskulären Erkrankungen, der altersbedingten Makuladegeneration und Nierenfunktionsstörungen. AugUR liefert Daten zu einer Kontrollgruppe von älteren Menschen für den Vergleich mit anderen Patientengruppen inklusive Referenzparametern für die mobile ältere Bevölkerung. Dieser Aspekt ist insofern von Bedeutung, da es bisher sehr wenig Studien gibt, die Proband/innen über 69 Jahren einschließen. Ein weiterer Gewinn von AugUR ist die Ableitung von Prävalenz und Inzidenz chronischer Krankheiten. Insgesamt wurden im Rahmen dieser Dissertation 272 von den insgesamt 1133 Proband/innen ausgewertet, die bei der Baseline-Untersuchung teilgenommen hatten. Eine differenzierte Beschreibung des untersuchten Personenkreises, einer Teilpopulation der AugUR-Studie, erfolgt in Kapitel 3.1.



## 2.2 Befragung

Im Rahmen der Studie wurden ausführliche Interviews geführt, Laborparameter bestimmt und verschiedene medizinische Tests und Messungen vorgenommen. Die Proband/innen wurden zudem um Erlaubnis gebeten, Daten von ihrem Hausarzt, Augenarzt und dem zuletzt besuchten Krankenhaus einzuholen.

Mithilfe eines Interviews wurden zunächst soziodemographische und Lebensstil-Faktoren (z.B. Beruf, Ernährung, Rauchen, Alkoholkonsum, Bewegung) und die Lebensqualität erfasst. Außerdem wurden diagnostizierte Krankheiten und der aktuelle Medikamentenplan aufgenommen. Auf nicht genannte Vorerkrankungen konnte zum Teil mithilfe der Medikation rückgeschlossen werden. Für die Auswertung in dieser Dissertation spielten vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen und gegebenenfalls erfolgte Behandlungen eine Rolle.

## 2.3 Untersuchungen

Die medizinischen Tests analysierten den ophthalmologischen und kardiovaskulären Zustand der Teilnehmenden. Außerdem wurden Anthropometrie und körperliche Fitness ermittelt.

Zu den anthropometrischen Messungen gehörte die Ermittlung von Größe und Gewicht mithilfe einer Seca-Mess-Station (*Seca Messstation 285, Seca, Hamburg, Deutschland*). Taillen- und Hüftumfang wurden an den stehenden, dünn bekleideten Proband/innen mit einem Maßband bestimmt. Die Werte wurden auf 0,5 cm und 0,1 kg genau gemessen. Aus den erhobenen Parametern wurde der Body Mass Index (BMI), die Waist-Hip-Ratio (WHR) und die KOF berechnet. Den BMI erhielt man durch Teilen des Gewichts in Kilogramm durch das Quadrat der Größe in Metern. Die WHR errechnete sich aus dem Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang. Für das Abschätzen der KOF wurde die Formel von DuBois herangezogen:

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

Die Messung der Handgriffkraft mithilfe eines Dynamometers diente der Ermittlung der körperlichen Fitness. Außerdem wurden die Teilnehmer/innen im Interview zu ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit befragt.

Im Rahmen der Labordiagnostik wurden Vollblut, Plasma, Serum und Urin der Proband/innen analysiert. Die Blutabnahme erfolgte an den sitzenden, nicht nüchternen Teilnehmer/innen nach einer Ruhezeit von mindestens fünf Minuten. Das Blut wurde umgehend im Labor untersucht. Zu den gemessenen Parametern gehörten Serum Glucose, HbA1c, LDL-, HDL- und Gesamt-Cholesterol, Triglyzeride und Kreatinin. Das Nicht-HDL-Cholesterol stellte die Differenz des Gesamt-Cholesterol-Werts und des HDL-Cholesterol-Werts dar. Außerdem wurden der Cholesterol/HDL-Quotient und der LDL/HDL-Quotient berechnet. Aus dem Mittelstrahlurin wurden Cystatin C und Kreatinin bestimmt. Des Weiteren wurde die geschätzte GFR basierend auf dem Serum-Kreatinin errechnet (22).

Zur Bestimmung der kardiovaskulären Verhältnisse diente außerdem die Messung der Parameter Blutdruck, Puls, Knöchel-Arm-Index, aortale Pulswellengeschwindigkeit und verschiedene Variablen in der Echokardiographie (Genauerer hierzu in 2.4.2). Um einen adäquaten Ruheblutdruckwert zu erhalten, wurde vor Messen des Blutdrucks eine Ruhezeit von fünf Minuten eingehalten. Die Bestimmung erfolgte dreimal mithilfe eines automatischen Devices (*Omron M10-IT; Omron Healthcare Co Ltd., Kyoto, Japan*). Den in den Datensatz eingepflegten systolischen bzw. diastolischen Wert ergab der jeweilige Mittelwert der zweiten und dritten Messung. Der mittlere arterielle Druck (MAP) wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\text{MAP [mmHg]} = \frac{2 * \text{Mittelwert DBP [mmHg]} + \text{Mittelwert SBP [mmHg]}}{3}$$

Mithilfe eines Vascular Explorer Systems (*Enverdis GmbH medical solutions, Jena, Deutschland*) wurden die aortale Pulswellengeschwindigkeit und der Knöchel-Arm-Index abgegrenzt.

## 2.4 Zentrale Untersuchungsmethode: Echokardiographie

### 2.4.1 Grundlagen

Das Prinzip der Echokardiographie beruht auf der Darstellung der unterschiedlich starken Reflexion von Ultraschallwellen durch verschiedene Materie. Die Differenz der Impedanzen an einer Grenzfläche, welche von der Dichte der Gewebe abhängig ist, bestimmt die Reflexion der Schallwellen (23). Je größer der Unterschied ist, desto mehr Schallwellen werden reflektiert

und desto heller wird die bildliche Darstellung. Diese ist durch ein breites Spektrum an Grautönen bzw. schwarz und weiß gekennzeichnet. Wenn die Amplitude der reflektierten Schallwellen sehr hoch ist, folgt ein klares Weiß, im umgekehrten Fall ein Schwarz (24). Beispiele hierfür sind die weiß erscheinenden Herzklappen und das Endokard, das graue Myokard und das schwarz imponierende Blut in den Herzhöhlen und Gefäßen.

Im Rahmen der Echokardiographie existieren einige gängige Schnittebenen des Herzens. Für die Messungen im Rahmen der Dissertation waren folgende relevant: die parasternal lange Achse und der apikale Zwei- und Vier-Kammer-Blick. Von letzteren beiden Schnittebenen wurde zur genaueren Messung häufig auch ein vergrößerter Ausschnitt verwendet. Für manche Messungen war die Anwendung eines gepulsten Dopplers (Pulsed-Wave Doppler, PW-Doppler) nötig. Mit dem PW-Doppler ist es möglich, die Geschwindigkeiten an einem Punkt genau und isoliert zu ermitteln. Zugrunde liegt hierbei eine Veränderung der Frequenz der Schallwellenreflexion je nach Bewegungsrichtung der Materie. Bei Bewegung auf den Schallkopf zu erhöht sich die Frequenz, was durch positive Werte dargestellt wird, und umgekehrt. Für eine exakte Bestimmung sollte der Winkel des Schallkopfes zur Bewegungsrichtung der Materie möglichst klein sein (25). Für die Dissertation wurden mithilfe des PW-Dopplers die Geschwindigkeit von Blut und von Gewebe (Tissue Doppler Imaging, TDI) bestimmt.

#### 2.4.2 Echokardiographisch erhobene Parameter

Die Echokardiogramme wurden durch zwei spezifisch eingelernte Study Nurses generiert, die vor den unbeaufsichtigten Untersuchungen über 300 Mal unter Beobachtung Herzultraschalls durchgeführt hatten. Man verwendete ein handelsübliches Ultraschallgerät (*HP Sonos 5500 mit 2 - 4 MHz, Philips, Eindhoven, Niederlande*). Von September 2018 bis Januar 2019 wurden im Rahmen der Dissertation 442 Echokardiogramme mit einer speziellen Analysesoftware (*Xcelera R3.2 L1 Version 3.2.1.520 – 2011, Philips, Eindhoven, Niederlande*) vermessen. Hiervon stammten 38 Bildschleifen aus den Baseline-Untersuchungen und die restlichen 404 aus den Follow-ups. Es wurden Parameter bestimmt, die die linksventrikuläre Masse, die Herzzeiten und die systolische und diastolische Funktion beschreiben. In der Vorgehensweise orientierte man sich an den Guidelines der American Society of Echocardiography (ASE) (26,27). Die Werte wurden bei Proband/innen mit einem arrhythmischen Herzrhythmus öfter

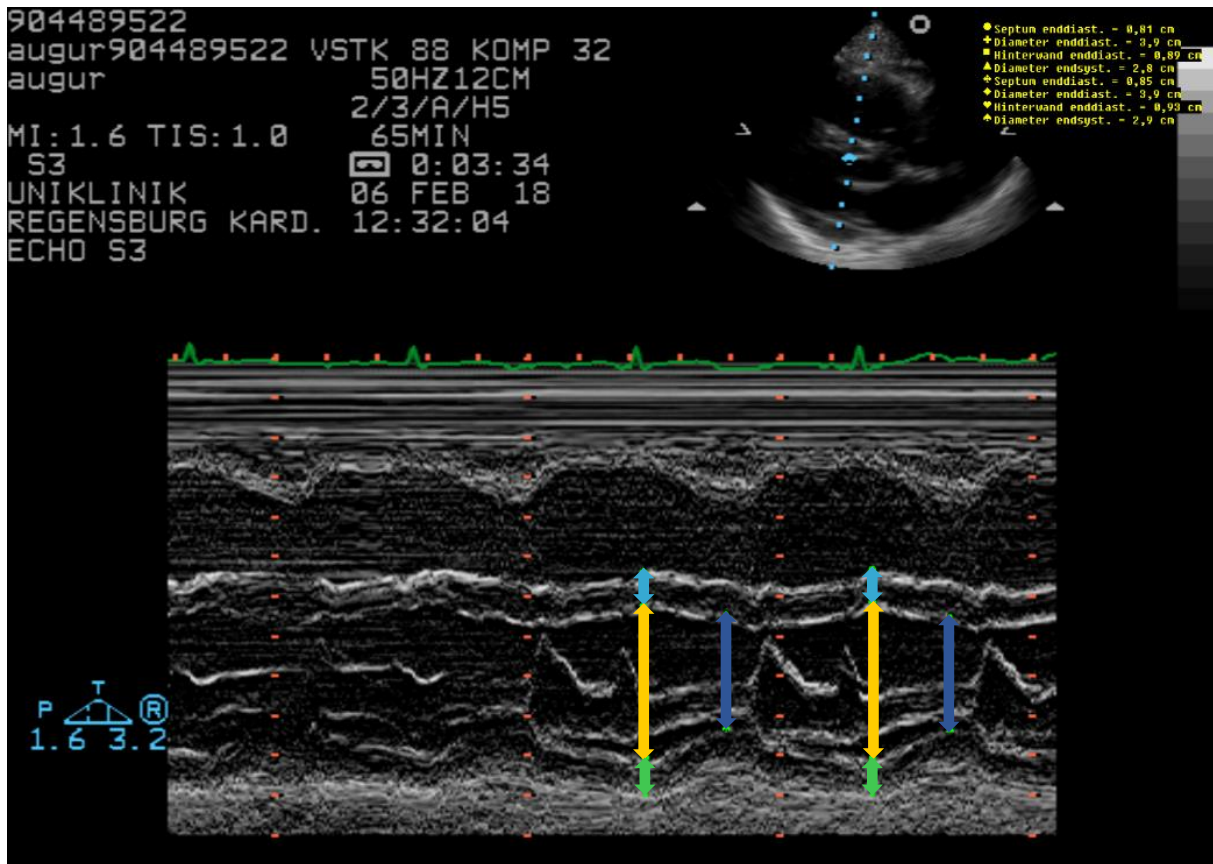
gemessen als bei solchen mit Sinusrhythmus, um sonst auftretende Ungenauigkeiten durch verschiedenartige Kontraktionszyklen auszugleichen. Um eine Verfälschung durch unterschiedliche Herzzyklen aufgrund der Atemvariabilität zu vermeiden, wurden die Messungen wenn möglich in aufeinanderfolgenden Herzschlägen bestimmt. Die Anzahl der jeweils durchgeführten Messungen sind unter den einzelnen Parametern aufgeführt. Einige Messungen erfolgten enddiastolisch und/oder endsystolisch. Die Enddiastole entsprach der Q-Zacke des parallel aufgenommenen EKGs bzw. dem Zeitpunkt des größten Innendurchmessers des Ventrikels. Während der Endsystole war der Ventrikel maximal kontrahiert und hatte somit den kleinsten Innendurchmesser. Dies war meist am Ende der T-Welle im EKG der Fall.

#### 2.4.2.1 Linksventrikuläre Masse

Zur Bestimmung der linksventrikulären Masse und Charakterisierung des Remodeling-/Hypertrophie-Typs diente der M-Mode sowie die Devereux-Formel (28). Für einen korrekten M-Mode wurde in der parasternal langen Achse möglichst senkrecht auf das Septum ein Schnittbild erstellt. Es erfolgte nahe der Herzbasis, bei bestehender Septumwulst leicht apikal der Wulst, um die Werte der linksventrikulären Masse nicht falsch zu vergrößern. Dies entsprach der Höhe der Spitzen der Mitralklappensegel (26). Der Schnitt sollte im Optimalfall senkrecht sein, da die Werte durch ein schräges Bild falsch groß ausgefallen wären (23). Enddiastolisch wurden das interventrikuläre Septum, der Innendiameter des linken Ventrikels (innere Wand des Septums bis Endokard der Hinterwand) und die Hinterwand des linken Ventrikels (Endokard bis Perikard) gemessen. Endsystolisch wurde nur der Innendiameter des linken Ventrikels bestimmt. Man arbeitete mit der etablierten Leading-Edge-to-Leading-Edge-Methode. Hierbei liegen sowohl der schallkopfnaher als auch der schallkopferne Messpunkt knapp oberhalb der jeweiligen definierenden Struktur (26).

Die Messungen im M-Mode erfolgten drei Mal bei rhythmischen und fünf Mal bei arrhythmischen Proband/innen. Aus den erhaltenen Werten wurde die linksventrikuläre Masse mithilfe der Devereux-Formel berechnet (26). Im Rahmen der Auswertung wurde die linksventrikuläre Masse außerdem ins Verhältnis zur KOF gesetzt. Dies ist beim Vergleich zwischen verschiedenen Personen sinnvoll, da größere Menschen größere Herzen und damit auch größere Kammer-Volumina und -Massen besitzen. Abbildung 1 zeigt einen im Rahmen der Dissertation in zwei aufeinander folgenden Herzzyklen vermessenen M-Mode.

Abbildung 1: Messungen im M-Mode



Hellblau: Septum enddiastolisch; gelb: Innendiameter LV enddiastolisch; grün: Hinterwand LV enddiastolisch; dunkelblau: Innendiameter LV endsystolisch. LV = linker Ventrikel. Oben rechts: Schnittebene durch die parasternal lange Achse. Darunter nacheinander: EKG, rechter Ventrikel, Septum, linker Ventrikel.

#### 2.4.2.2 Herzzeiten und RR-Abstand

Die Herzzeiten wurden im TDI des apikalen Vier-Kammer-Blicks bestimmt. Die Messzellen lagen im linksventrikulären Myokard knapp unterhalb des Mitralklappenannulus. Im Rahmen der Dissertation wurden drei der vier Herzzeiten gemessen (IVCT, ET und IVRT) und die vierte anschließend berechnet. Man orientierte sich an der Bestimmung der Herzzeiten über dem Trikuspidalklappenring, welche der Auswertung der rechtsventrikulären Funktion dient (26). Gemessen wurde sowohl über dem lateralen als auch über dem septalen Teil des Myokards unterhalb des Mitralklappenannulus. Anhand der Geschwindigkeit und der Richtung der Gewebeverschiebung konnten die verschiedenen Phasen eines Herzzyklus voneinander abgegrenzt werden. Den Beginn der IVCT und damit der Systole stellte der Punkt in der Grafik zeitgleich zur R-Zacke im EKG dar. Das Ende der IVCT und somit der Anfang der ET war die

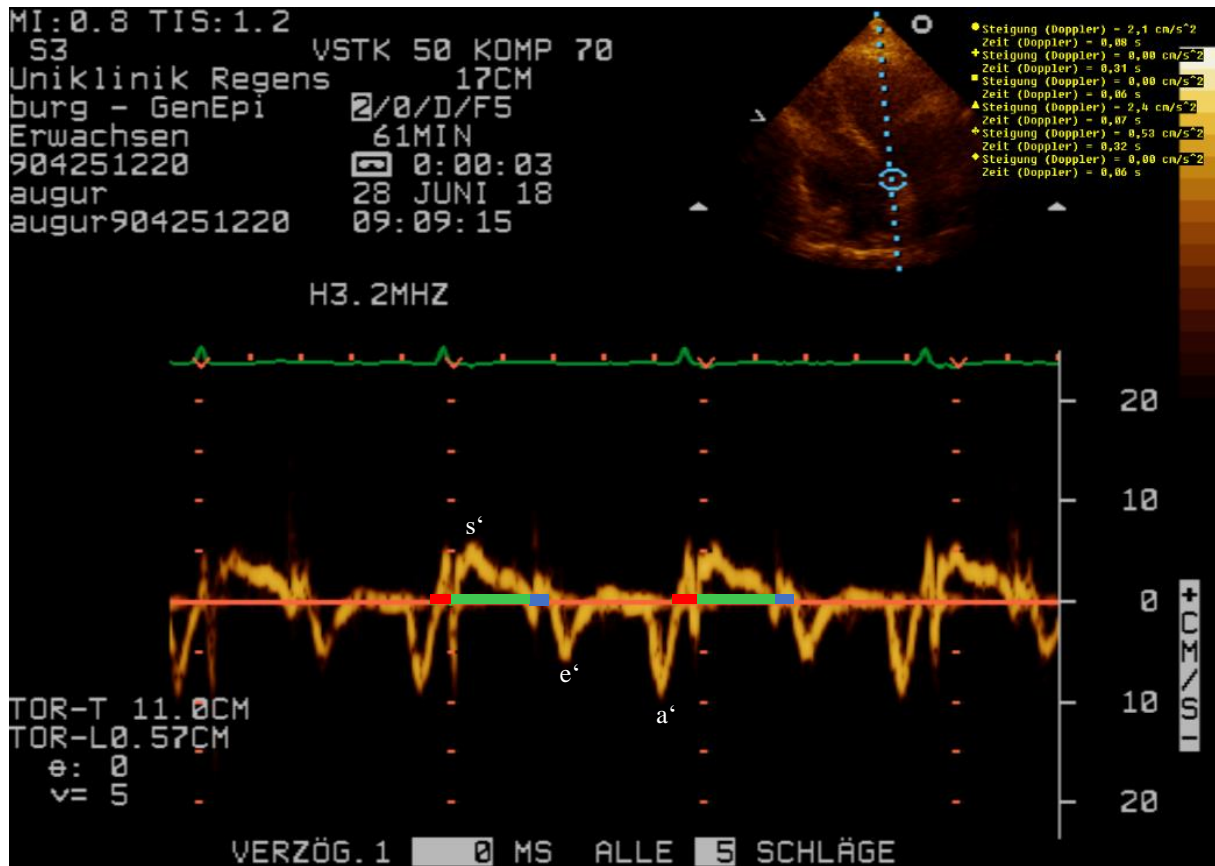
erste folgende Inzisur mit Schneiden der Nulllinie. Dies stellte gleichzeitig den Beginn der s'-Welle dar, welche die systolische Hauptbewegung in Richtung Apex widerspiegelt. Beendet wurde die ET durch das nächste Touchieren der Nulllinie (Ende der s'-Welle). Hier begann die IVRT. Sie dauerte bis zum Beginn des ersten negativen Ausschlags an, was den Startpunkt der diastolischen Relaxation und damit der negativen e'-Welle darstellt (26,29,30). Die Herzzeiten wurden bei rhythmischen Proband/innen drei Mal und bei arrhythmischen fünf Mal gemessen und die Werte in eine Excel-Tabelle übertragen.

Außerdem wurde die Dauer der Herzzyklen anhand der Abstände zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Zacken im EKG gemessen. Anschließend wurde hieraus die HF in 1/s berechnet:

$$HF = \frac{60}{RR\text{-Abstand}}$$

Die Anzahl an Messungen der RR-Abstände und die Übertragung in Excel erfolgte analog zu den Herzzeiten. Aus der Differenz der Gesamtdauer eines Herzzyklus und den drei gemessenen Herzzeiten konnte die vierte Phase (FT) berechnet werden. Abbildung 2 zeigt die in zwei aufeinander folgenden Schlägen am septalen Mitralklappenannulus gemessenen Herzzeiten.

Abbildung 2: Herzzeiten septal



Rot: IVCT; grün: ET; blau: IVRT; IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit; ET = Auswurfzeit; IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. Oben rechts: Schnittebene im apikalen Vier-Kammer-Blick.

### 2.4.2.3 Systolische Funktionsparameter

Zur Beschreibung der systolischen Funktion wurde die EF mithilfe der Simpson-Methode ermittelt (23,26). Die EF ist der Anteil des Gesamtvolumens einer Herzkammer, der während einer Herzaktion aus der entsprechenden Kammer ausgeworfen wird. Sie wird in Prozent (%) angegeben und mit folgender Formel berechnet, wobei EDV das enddiastolische und ESV das endsystolische Volumen bezeichnet (26):

$$EF (\%) = \frac{EDV - ESV}{EDV} \times 100$$

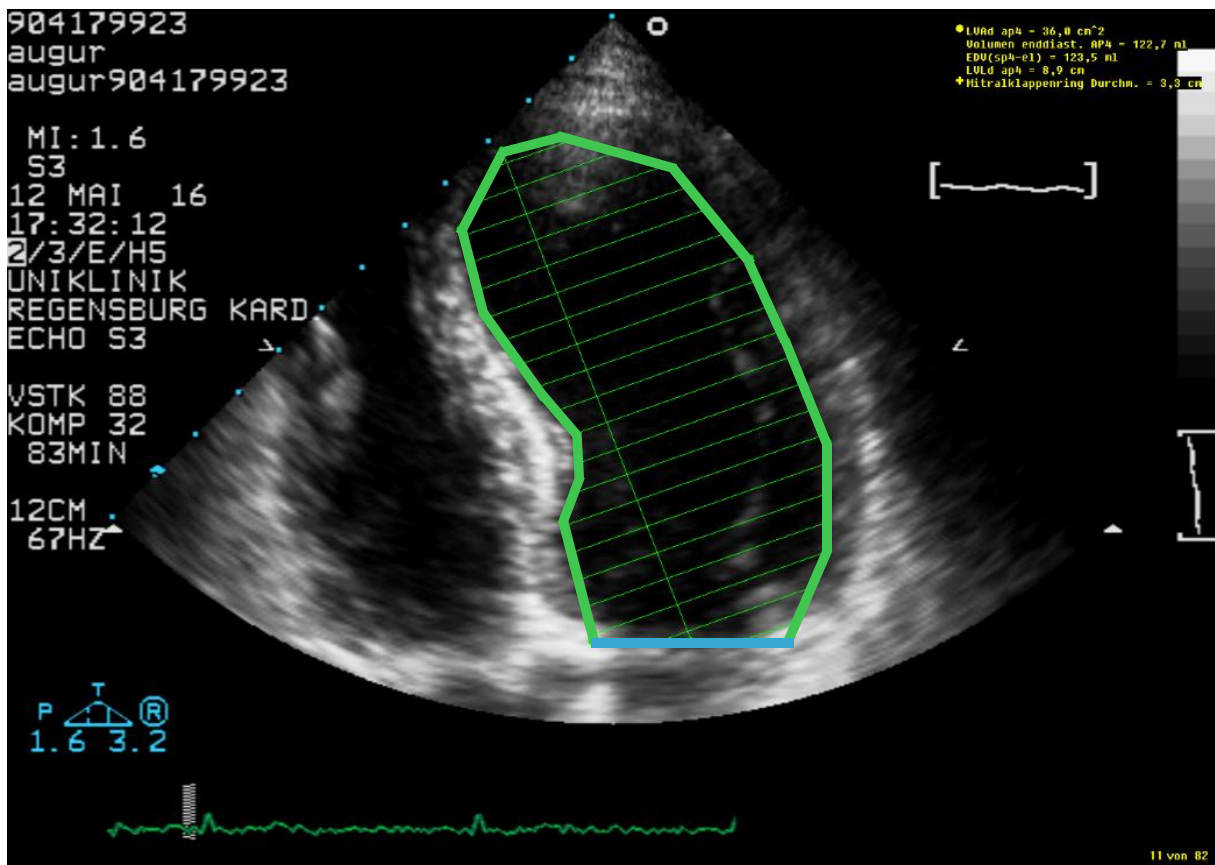
Bei den meisten gesunden Menschen liegt die EF zwischen 60 und 70 %. Bei einer EF von über 50 % geht die Herzinsuffizienzleitlinie der European Society of Cardiology (ESC) von einer regelgerecht erhaltenen systolischen Funktion aus. Wenn Patient/innen eine EF von unter 40 %

erreicht haben, ist die Pumpleistung eindeutig reduziert (HF<sub>r</sub>EF). Dazwischen spricht man von einem Übergangsbereich (31).

Im Rahmen der Dissertation wurde die linksventrikuläre EF folgendermaßen bestimmt: Im apikalen Vier- oder Zwei-Kammer-Blick bzw. in deren Vergrößerung wurde die Fläche des linken Ventrikels enddiastolisch und endsystolisch gemessen. Sie wurde mithilfe der Scheibchensummutations-Methode nach Simpson in ein Volumen umgerechnet (23,26). Die Messung wurde am Mitralklappenannulus begonnen und an der Grenze zwischen Herzhöhle und kompaktem Myokard, d.h. an der Endokardlinie entlang, fortgeführt. Hierbei wurde der aortale Ausflusstrakt ausgespart. Der septale und der laterale Punkt knapp unterhalb des Mitralklappenannulus wurden linear verbunden. Beim Platzieren der Endokardlinie war es wichtig, Trabekel und Papillarmuskel auszusparen. Ansonsten wären die Volumina unterschätzt worden (24). Im gleichen Schnittbild wurde die Länge des linken Ventrikels bestimmt: Sie reichte vom Mittelpunkt der Mitralklappenannulus-Linie bis zum davon am weitesten entfernten Punkt, d.h. meist zur Herzspitze (24,26). Der Vorgang wurde bei rhythmischen Proband/innen in drei Herzzyklen durchgeführt. Bei arrhythmischen Proband/innen musste fünf Mal gemessen werden, wobei zur adäquaten Abbildung eines Schlagzyklus auf eine enddiastolische Messung wenn möglich eine endsystolische folgte. Dies war für eine korrekte Bestimmung nötig, da bei einem großen enddiastolischen Volumen auch eine große Menge an Blut ausgeworfen werden konnte und umgekehrt bei kleineren Füllungsvolumina kleinere Schlagvolumina folgten. Essenziell für die richtige Messung der Volumina war außerdem ein korrekter Vier-Kammer-Blick, bei dem die Werte nicht durch eine schiefe Schnittebene verkleinert wurden (26). Abbildung 3 und 4 zeigen ein enddiastolisches und ein endsystolisches Volumen im vergrößerten Vier-Kammer-Blick, sowie den Durchmesser des Mitralklappenannulus.

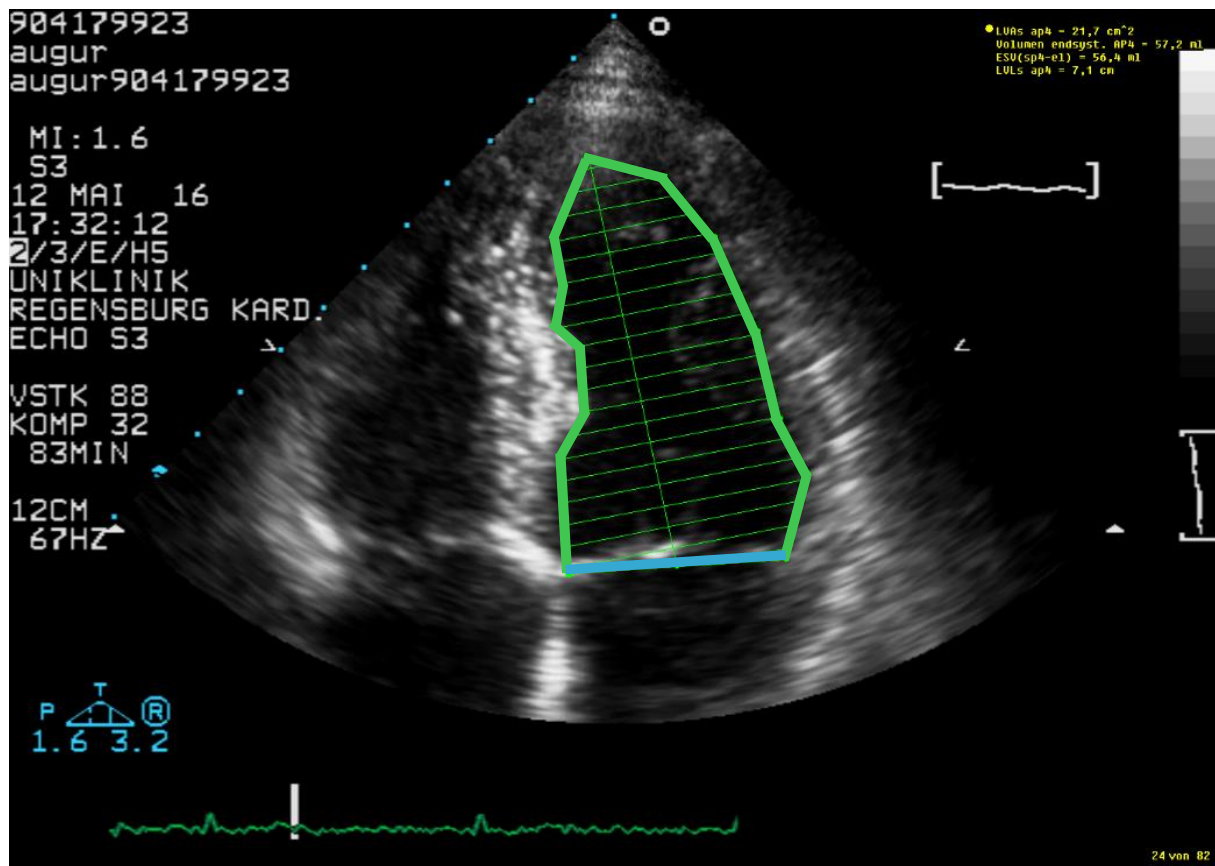


Abbildung 3: Enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels



Grün: Endokardgrenze des linken Ventrikels; blau: Durchmesser des Mitralklappenannulus

Abbildung 4: Endsystolisches Volumen des linken Ventrikels



Grün: Endokardgrenze des linken Ventrikels; blau: Durchmesser des Mitralklappenannulus

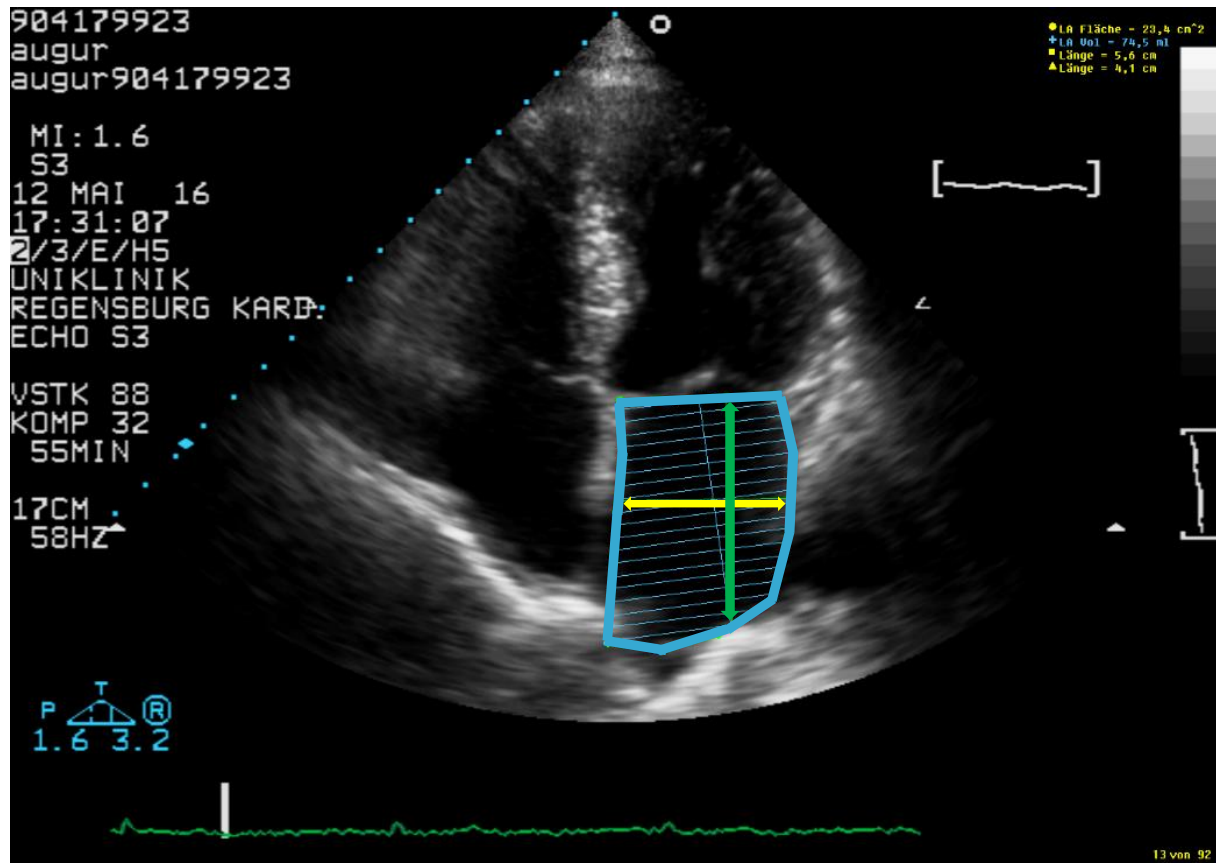
#### 2.4.2.4 Diastolische Funktionsparameter

Die diastolische Funktion wurde im Rahmen der Studie durch folgende Parameter dargestellt: Größe des linken Vorhofs, transmitrales PW-Doppler-Einströmungsprofil (E- und A-Welle), PW-TDI des septalen und lateralen Mitralklappenannulus (e'- und a'-Welle), Füllungsindex  $E/e'$ , rechtsatrialer Druck und pulmonalarterieller Druck.

Das Volumen des linken Vorhofs repräsentiert die Last und Chronizität eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks. Außerdem ist es ein starker Prädiktor für das Outcome eines Patienten (27). Das Volumen des linken Vorhofs wurde aus dessen Fläche berechnet, welche zum Zeitpunkt der maximalen Ausdehnung im apikalen Vier- oder Zwei-Kammer-Blick gemessen wurde. Die Einflussbereiche der Pulmonalvenen sowie das Herzohr wurden ausgespart. Als Grenze zum Ventrikel diente die Verbindungslinie zwischen septalem und lateralem Mitralklappenannulus (26). Im gleichen Schnittbild bestimmte man außerdem die

Länge und Breite des Atriums. Die Werte wurden drei Mal bei rhythmischen und fünf Mal bei arrhythmischen Proband/innen gemessen und anschließend in das Programm Xcelera eingetragen. Abbildung 5 zeigt eine Messung des linken Vorhofs inklusive der einmündenden Pulmonalvenen, welche man an einer dunklen (blutgefüllten) Unterbrechung des hellen Vorhofmyokards erkennt.

Abbildung 5: Volumen des linken Vorhofs

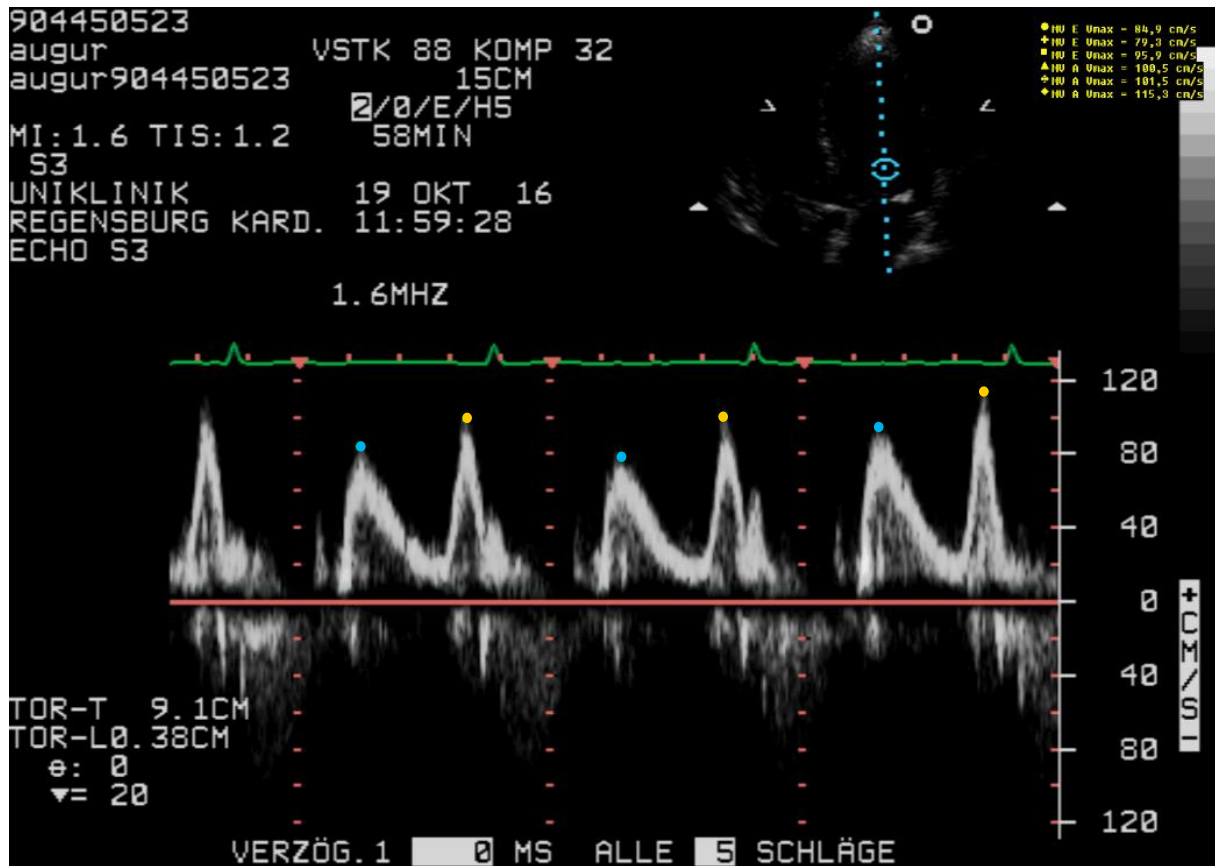


Blau: Endokardgrenze des linken Vorhofs; gelb: Querdurchmesser des linken Vorhofs; grün: Längsdurchmesser des linken Vorhofs

Einen weiteren Indikator für die diastolische Dysfunktion stellen die Strömungsverhältnisse vom linken Atrium in den Ventrikel dar. Zur Ermittlung des transmitralen Einströmungsprofils des Blutes inklusive der Flussgeschwindigkeit diente der PW-Doppler. Die Messzelle befand sich mittig, minimal ventrikulwärts vom Mitralklappenannulus in der Koaptationszone der Mitralklappensegel (23,32). Während der Diastole fließt normalerweise zu zwei Zeitpunkten Blut in die Kammer, was durch E- und A-Welle dargestellt wird. E, die maximale Geschwindigkeit der E-Welle, ist ein Marker des Druckgradienten zwischen linkem Atrium

und Ventrikel (12) und resultiert physiologischerweise aus dem durch den Ventilebenenmechanismus hervorgerufenen Bluteinstrom. Dieser macht bei Herzgesunden den größten Teil der Ventrikelfüllung aus. In der Diastole kommt es zu einer Rückverlagerung der Ventilebene, die während der Systole zur Apex verschoben worden ist, in Richtung Herzbasis. Dadurch stülpt sich der Ventrikel sozusagen über das sich im Vorhof angesammelte Blut. Am Ende der Diastole strömt, hervorgerufen durch eine Kontraktion des Vorhofmyokards, noch ein zweites Mal Blut vom Vorhof in die Kammer (A-Welle) (14). Im Rahmen der Dissertation wurden die maximalen Geschwindigkeiten der beiden Wellen gemessen: E und A (s. Abbildung 6) (27). Dieser Vorgang wurde bei rhythmischen Proband/innen in drei, bei arrhythmischen in zehn Herzzyklen wiederholt. Bei Sinusrhythmus wurden die Flussgeschwindigkeiten wenn möglich in drei direkt aufeinander folgenden Schlägen bestimmt. Grund dafür waren unterschiedliche große Volumina, die je nach In- oder Expirationsphase flossen. Ein Atemzyklus umfasst circa drei Herzschläge, weshalb die drei aufeinanderfolgenden Messungen einen relativ guten Mittelwert ergeben sollten (32). Beim häufig vorkommenden Vorhofflimmern fällt die Vorhofkontraktion in der späten Diastole und somit die A-Welle weg (27), weshalb bei arrhythmischen Proband/innen meist nur die Maximalgeschwindigkeiten der E-Wellen detektiert werden konnten.

Abbildung 6: Einstromgeschwindigkeiten über die Mitralklappe: E- und A-Wellen



Blau: E, gelb: A

Physiologischerweise nimmt E größere Werte an als A, da der Ventilebenenmechanismus wie oben beschrieben den Hauptteil zur Ventrikelfüllung beiträgt.

Eine diastolische Dysfunktion Grad I ist bei einem Alter über 60 häufig und durch eine Relaxationsstörung des linken Ventrikels gekennzeichnet. Der linksventrikuläre Druckabfall ist verzögert und weniger stark ausgeprägt. Dadurch ist die Druckdifferenz zwischen Atrium und Ventrikel und folglich auch E geringer. Das im Vorhof zusätzlich verbliebene Blut kann in der späten Diastole durch die Vorhofkontraktion in den linken Ventrikel gelangen. Somit wird A größer. Der linksatriale Druck ist allerdings noch normal. Aus den genannten Vorgängen resultiert eine Umkehr des Verhältnisses von E und A: E ist bei diastolischer Dysfunktion Grad I kleiner als A.

Bei einer weiteren Verringerung der linksventrikulären Compliance schreitet die diastolische Dysfunktion zum Grad II fort. Das in das Atrium zurückgestaute Blut führt zu einer Erhöhung

des linksatrialen Drucks, was wiederum einen stärkeren Druckgradienten zwischen Vorhof und Kammer und somit einen vermehrten Einfluss in der frühen Diastole bewirkt (E wird größer). Durch die starke Volumenbelastung des linken Vorhofs wird er mit der Zeit größer und die atriale Kontraktionsreserve geringer. E/A erreicht wieder ähnliche Werte wie bei normalen physiologischen Verhältnissen, weshalb diese Stufe auch als Pseudonormalisierung bezeichnet wird.

Bei weiterem Fortschreiten des Prozesses verstärken sich die Verhältnisse weiter und E/A erreicht Werte über zwei. Dieses Stadium wird restriktive Funktionsstörung bzw. diastolische Dysfunktion Grad III genannt (12,27).

Die messbaren Maxima der Gewebebewegung des Mitralklappenannulus werden analog zu denen des Blutes als  $e'$  und  $a'$  bezeichnet.  $e'$  zeigt an, wie viel vom Druckgradienten zwischen linkem Vorhof und linker Kammer durch den ventrikulären Sog generiert ist (12). Mithilfe des Füllungsindex  $E/e'$  kann bei positivem E/A zwischen einem Normalzustand und einer diastolischen Dysfunktion Grad II oder III unterschieden werden. Hierbei wird die Geschwindigkeit des Blutes mit der der Verschiebung des Mitralklappenannulus ins Verhältnis gesetzt.  $E/e'$  ist klein bei einer guten Relaxation und umgekehrt. Bei einer normalen diastolischen Funktion und bei einer Funktionsstörung vom Grad I sind die Werte für  $E/e'$  unter 10, bei einer diastolischen Dysfunktion Grad II zwischen zehn und 14 und bei Grad III über 14 (27). Für die Berechnung des Füllungsindex  $E/e'$  wurde ein Mittelwert aus septalem und lateralem  $e'$  herangezogen. In Tabelle 1 sind die Verhältnisse der verschiedenen Stadien diastolischer Dysfunktion im Vergleich zur normalen diastolischen Funktion dargestellt.

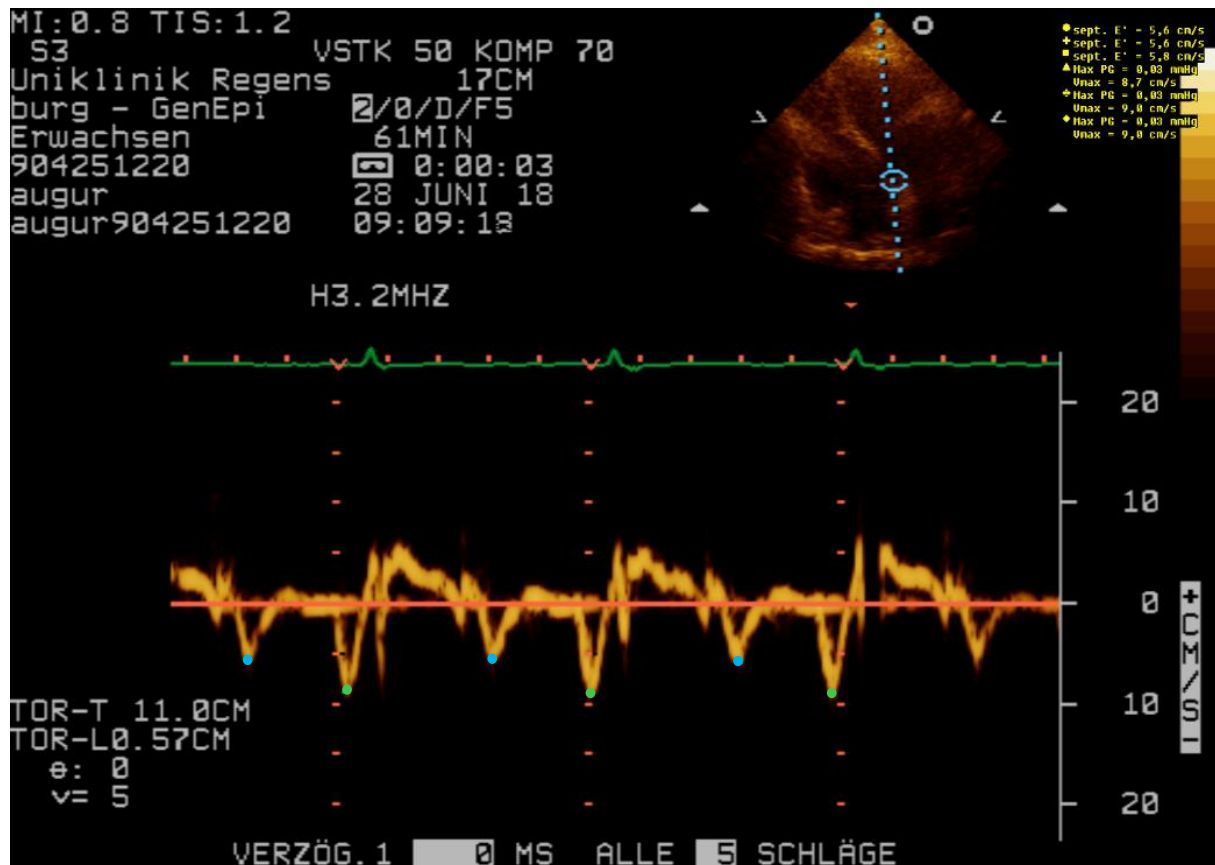
Tabelle 1: Häodynamische und echokardiographische Befunde bei diastolischer Dysfunktion

	Normal	Grad I	Grad II	Grad III
LV Relaxation	normal	beeinträchtigt	beeinträchtigt	beeinträchtigt
LA Druck	normal	normal/niedrig	↑	↑↑
LA Volumen	normal	normal	↑	↑↑
E/A	>0,8 und <2	≤0,8	>0,8 und <2	>2
$E/e'$	<10	<10	10-14	>14

Angelehnt an Nagueh 2016 und Silbiger 2019. LA = linksatrial. LV = linksventrikulär.

Die Messungen von  $e'$  und  $a'$  im Rahmen der Dissertation erfolgten im TDI sowohl über dem septalen als auch über dem lateralen Annulus analog zur Vorgehensweise bei E und A (s. Abbildung 7). Die gemessenen Werte für  $a'$  wurden manuell in Xcelera eingetragen.

Abbildung 7: Gewebeverschiebung des Mitralklappenannulus:  $e'$ - und  $a'$ -Wellen septal



Blau:  $e'$ ; grün:  $a'$

Im Rahmen der Dissertation wurde die Variable „Diastolische Dysfunktion“ bestimmt, wobei man sich an den Empfehlungen der American Society of Echocardiography orientierte (27). Demnach waren die folgenden Grenzwerte von fünf echokardiographisch erhobenen Parametern entscheidend:

- EF < 50 %
- Füllungsindex E/ $e'$  > 14
- $e'$  septal < 7 cm/s oder  $e'$  lateral < 10 cm/s
- TV\_V2\_max > 280 cm/s
- Volumen linker Vorhof pro KOF > 34 ml/m<sup>2</sup>

Die maximale Rückflussgeschwindigkeit bei Trikuspidalinsuffizienz (TV\_V2\_max) wurde nur zu Baseline und nicht zu Follow-up gemessen, weshalb man bei der Auswertung der diastolischen Dysfunktion zu Follow-up nur die anderen vier Variablen mit einbezog. Eine diastolische Dysfunktion wurde angenommen, falls die EF kleiner als 50 % war oder mehr als die Hälfte der anderen Variablen oben genannte Bedingungen erfüllte. Bei einer EF von über 50 % und normalen Werten für mehr als die Hälfte der anderen Parameter wurde eine normale diastolische Funktion postuliert. Diese Regeln galten auch, wenn eine Variable fehlte. Sofern die eine Hälfte der oben genannten Bedingungen zutraf und die andere nicht, wurde eine intermediäre diastolische Funktion angenommen. Bei der weiteren Auswertung wurde dieser mittelmäßige Zustand allerdings nicht berücksichtigt.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die Dissertation basiert auf dem Datensatz einer ausgewählten Subpopulation der AugUR-Studie von März 2020. Dieser umfasst 272 Proband/innen und wurde mithilfe der Analysesoftware SPSS (*IBM SPSS Statistics für Windows*) statistisch ausgewertet.

Die Merkmale der Subpopulation wurden deskriptiv mit Angabe absoluter und relativer Häufigkeiten dargestellt. Mittelwerte und Standardabweichung wurden bei normalverteilten Variablen gebildet. Die Deskription des Kollektivs umfasste allgemeine Grunddaten, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Laborparameter und echokardiographische Werte.

Anschließend wurde mithilfe von T-Tests die Dauer der Herzzeiten in Bezug auf die Homogenität der Kammerkontraktion, den Rhythmus und den Messort (septal oder lateral) analysiert.

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung der Dissertation wurde anhand von linearen Regressionsanalysen getestet, ob Assoziationen zwischen bestimmten Variablen und den Herzzeiten im Rahmen der Baseline-Untersuchung bestanden. Dies erfolgte zunächst im univariaten Modell. Anschließend wurde multivariat der Zusammenhang unter Adjustierung auf die HF ein weiteres Mal geprüft. Danach erfolgte ein abschließendes multivariates Modell mit allen zuvor signifikanten Variablen unter Adjustierung auf HF, Geschlecht und Alter. Die Reihenfolge der in den Tabellen aufgeführten Variablen war wie folgt: zuerst Variablen mit



positivem, dann solche mit negativem  $\beta$ -Schätzer. Innerhalb der beiden Gruppen wurde nach p-Wert sortiert. Bei positivem  $\beta$ -Schätzer galt: Je signifikanter die Assoziation, desto weiter oben in der Tabelle, bei negativem  $\beta$ -Schätzer umgekehrt. Somit zeigen sowohl Anfang als auch Ende der Tabelle die eindeutigsten Zusammenhänge an. Bei den multivariaten Analysen war die Reihenfolge gleich, mit dem einzigen Unterschied, dass HF, Geschlecht und Alter immer zuoberst aufgeführt wurden.

Mithilfe von gepaarten T-Tests wurde die Dauer der Herzzeiten zu Follow-up mit denen zu Baseline verglichen. Hierfür wurden nur Werte von Proband/innen herangezogen, bei denen die jeweilige Zeit zu beiden Untersuchungsterminen gemessen worden war.

Außerdem wurde im Rahmen der zweiten Fragestellung in linearen Regressionsanalysen untersucht, ob die Werte bestimmter Variablen zu Baseline einen Einfluss auf die Änderung der Herzzeiten von Baseline zu Follow-up hatten. Da die HF die Dauer der vier einzelnen Herzzeiten maßgeblich beeinflusst, sollte sie Teil aller Modelle der longitudinalen Auswertung sein. Dies wurde statistisch umgesetzt, indem bei linearer Regression von HF und Herzzeiten zu Baseline die Residuen berechnet wurden. Dieser Vorgang wurde mit den Werten aus der Follow-up-Untersuchung wiederholt. Residuen geben den Unterschied zwischen den gemessenen Werten der Herzzeiten und den entsprechenden Punkten auf der geschätzten Regressionsgerade an. Hierfür wird eine vertikale Linie vom Messpunkt auf die Gerade gezogen. Die Differenz aus gemessenem Wert und dem anhand der Gerade geschätzten Wert ergibt das Residuum  $e$ . Messwerte oberhalb der Gerade haben somit einen positiven Residuumwert und Punkte darunter einen negativen. Die abhängigen Variablen der longitudinalen Auswertung wurden aus der Differenz der Residuen der einzelnen Zeiten zu Follow-up und zu Baseline gebildet:

$$\Delta \text{IVCT septal } e = \text{IVCT septal } e_{(\text{FU})} - \text{IVCT septal } e_{(\text{BL})}$$

In der longitudinalen Analyse wurde der Einfluss derjenigen Variablen untersucht, die in der Querschnittsuntersuchung univariat signifikant waren. Es wurde immer auf den individuellen Follow-up-Zeitraum adjustiert und, sofern Signifikanz vorlag, in einem zweiten Schritt auch zusätzlich auf Geschlecht und Alter. Die Reihenfolge der aufgeführten Variablen in den Tabellen erfolgte analog zu der der multivariaten Querschnittsanalyse.

Eine statistische Signifikanz wurde jeweils ab einem p-Wert kleiner 0,05 angenommen und entsprechende Werte durch kursive Schrift hervorgehoben.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskription des Studienkollektivs und Qualitätskontrolle

##### 3.1.1 Auswahl des Studienkollektivs und erste Qualitätskontrolle

Die Subpopulation der AugUR-Studie, die der Auswertung dieser Dissertation diente, umfasste 272 Proband/innen. Diese wurden aus den insgesamt 1133 zur Baseline-Untersuchung erschienen Teilnehmer/innen ausgewählt. Eine Voraussetzung für die Auswahl in die Subpopulation war die erfolgte Durchführung einer Echokardiographie, genauer einer sogenannten Kurzechokardiographie. Denn die für diese Dissertation relevanten Herzzeiten wurden nur in den Kurzechokardiographien vermessen. Außerdem wurden im Rahmen der Auswertung nur Proband/innen berücksichtigt, die auch zur Follow-up-Untersuchung kamen. Dies war wichtig für die longitudinale Analyse dieser Arbeit. Des Weiteren war eine mögliche Messung der RR-Abstände Kriterium für die Aufnahme in das Kollektiv, da die HF entscheidend für die Auswertung der Herzzeiten ist. Die HF wurde wie oben beschrieben aus den RR-Abständen berechnet. Bei einer höheren HF ist die Dauer der vier einzelnen Herzzeiten entsprechend kürzer und umgekehrt. Die schrittweise Einschränkung der AugUR-Population ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Auswahl der Subpopulation aus den Teilnehmenden der AugUR-Studie

	<b>Baseline</b>	<b>Follow-up</b>
Gesamt	1133	733
Echokardiographien	850	671
Kurzechokardiographien	516	671
Kurzechokardiographien in BL und FU		321
Messung des RR-Abstandes in BL und FU		272

Angegeben ist die Anzahl der Proband/innen. Die jeweils obere(n) Zeile(n) ist/sind Voraussetzung für die darunter gelegenen. BL = Baseline. FU = Follow-up.

Es erfolgte eine erste Qualitätskontrolle mit genauerer Betrachtung von Proband/innen mit extremen Werten in Bezug auf die vier Herzzeiten und einzelne Messwerte wurden korrigiert. Beispielsweise wurden die Werte für die ET lateral eines Probanden gelöscht, da nur zwei Messungen bei einem arrhythmischen Zyklus möglich waren, welche keinen repräsentativen Mittelwert darstellten. Denn sie waren zufällig extrem kurz und die restlichen drei Messwerte,

die eigentlich bei Arrhythmie erhoben werden sollten, waren wegen mangelnder Bildschleifen nicht detektierbar. Des Weiteren wurden im Rahmen der ersten Qualitätskontrolle die RR-Abstände der Baseline-Untersuchung gemessen, da dies noch nicht erfolgt war.

### 3.1.2 Kollektiv zum Zeitpunkt des Baselines und des Follow-Ups

Im Rahmen der Deskription des Studienkollektivs zum Zeitpunkt der beiden Untersuchungen erfolgte eine Unterteilung in allgemeine Variablen, Erkrankungen, Medikamente, Laborwerte und echokardiographische Messungen. Angegeben wurden jeweils absolute und relative Häufigkeiten und der Mittelwert mit Standardabweichung, sofern eine Normalverteilung vorlag.

#### Allgemeine Variablen

Das mittlere Alter der Teilnehmer/innen betrug bei der Baseline-Untersuchung 77,0 Jahre und zu Follow-up 80,0 Jahre. Ein Mindestalter von 70 Jahren wurde im Rahmen der AugUR-Studie vorausgesetzt. Nach oben gab es dagegen keine Grenze. Zu Baseline war die älteste Probandin 95,0 Jahre alt, zu Follow-up 98,3 Jahre. Der individuelle Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Untersuchung betrug durchschnittlich 3,1 Jahre. Etwas mehr als die Hälfte der Studienteilnehmenden waren Männer (56,3 %). Mit einem mittleren BMI von 28,1 kg/m<sup>2</sup> zu Baseline bzw. 28,0 kg/m<sup>2</sup> zu Follow-up war das Studienkollektiv zu beiden Zeitpunkten übergewichtig. Sowohl der durchschnittliche BMI als auch die WHR reduzierten sich im Verlauf minimal. Mehr als die Hälfte der Proband/innen gab an, nie geraucht zu haben (56,3 % zu Baseline, 57,2 % zu Follow-up). Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung hatten 39,3 % ihren früheren Tabakkonsum beendet und 4,4 % rauchten aktuell noch. Bei der Befragung drei Jahre später ergaben sich ähnliche Werte. Der systolische Blutdruck war zu Baseline mit einem Mittelwert von 130,8 mmHg knapp hochnormal. Drei Jahre später lag er im normalen Bereich (128,5 mmHg). Auch der mittlere diastolische Blutdruckwert war zu Follow-up niedriger als zu Baseline, allerdings beide Male mit Werten im optimalen Bereich (77,4 mmHg und 73,0 mmHg). Die allgemeinen Variablen des Kollektivs zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Allgemeine Variablen des Studienkollektivs

Variable	Baseline	Follow-up
Alter [Jahre]	76,92 ± 4,62	80,01 ± 4,65
Geschlecht männlich	153 (56,3 %)	153 (56,3 %)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,12 ± 4,41 *	28,02 ± 4,43
WHR	0,98 ± 0,08 *	0,96 ± 0,09
KOF [cm · kg]	1,86 ± 0,19	1,85 ± 0,19
Rauchverhalten		
nie	153 (56,3 %)	155 (57,2 %) *
früher	107 (39,3 %)	105 (38,7 %) *
letzte 10 Jahre	25 (9,2 %)	18 (6,6 %) *
aktuell	12 (4,4 %)	11 (4,1 %) *
Systolischer Blutdruck [mmHg]	130,83 ± 17,35	128,48 ± 17,46
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	77,42 ± 10,14	72,96 ± 10,42
Mittlerer arterieller Druck [mmHg]	95,22 ± 11,68	91,47 ± 11,96

Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. absolute und relative Häufigkeiten. BMI = Body Mass Index. KOF = Körperoberfläche. WHR = Waist-Hip-Ratio. n = 272. \*1-3 Werte fehlen

## Erkrankungen

Die Häufigkeiten der Vordiagnosen, nach denen die Teilnehmenden im Interview befragt wurden, werden aus Tabelle 4 ersichtlich. Die Hypertonie stellte zu beiden Untersuchungszeitpunkten mit großem Abstand die häufigste Vorerkrankung dar. Die Anzahl der Betroffenen stieg im Verlauf leicht von 73,8 % auf 76,5 %. In der Baseline-Untersuchung kamen des Öfteren auch Diabetes (25 %) und Nierenerkrankungen (24,6 %) vor. Die vierthäufigste Diagnose war mit 18,0 % die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), gefolgt von der koronaren Herzkrankheit (KHK) mit 15,1 %. Eine KHK wurde bei Zutreffen mindestens einer der folgenden Ereignisse angenommen: Herzinfarkt, Zustand nach Stentimplantation oder Bypassoperation. Auch bei der Befragung im Rahmen des Follow-ups war Diabetes mit 26,5 % knapp vor der Nierenerkrankung (26,2 %) die zweithäufigste Diagnose des Studienkollektivs. Hierauf folgte abermals die pAVK (19,1 %). An fünfter Stelle stand allerdings neu die Herzschwäche/-insuffizienz (18,5 %). Insgesamt nahmen die Prävalenzen der erfragten Vorerkrankungen jeweils von Baseline zu Follow-up zu. Die einzigen Ausnahmen dieser Tendenz stellten Herzinfarkt, Bypass und Schlaganfall dar. Am stärksten war die Entwicklung bei der Herzschwäche/-insuffizienz mit einer Zunahme von 11,0 auf 18,5 %.

Tabelle 4: Erkrankungen des Studienkollektivs

Erkrankungen	Baseline	Follow-up
Diabetes	68 (25,0 %)	72 (26,5 %)
Hypertonus	200 (73,8 %) *	208 (76,5 %)
Herzinfarkt	25 (9,2 %)	24 (8,9 %) *
Bypass	10 (3,7 %)	10 (3,7 %)
Stents	27 (9,9 %)	32 (11,8 %) *
KHK	41 (15,1 %)	45 (16,6 %) *
Herzschwäche /-insuffizienz	30 (11,0 %) *	50 (18,5 %) *
Schlaganfall	22 (8,1 %)	22 (8,1 %) *
Nierenerkrankung	67 (24,6 %)	71 (26,2 %) *
pAVK	49 (18,0 %)	52 (19,1 %)

Angegeben sind absolute und relative Häufigkeiten. KHK = koronare Herzkrankheit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. n = 272. \* 1-3 Werte fehlen

## Medikamente

Bei der Darstellung der Medikamentenanamnese unterschied man zwischen blutverdünnenden Medikamenten, kardiovaskulär wirksamen Medikamenten und Diuretika (Tabelle 5). Unter denen, die die Blutgerinnung beeinflussten, standen Thrombozytenaggregationshemmer sowohl zu Baseline (32,1 %) als auch zu Follow-up (36,0 %) am häufigsten auf dem Medikamentenplan der Proband/innen. Hierauf folgten jeweils die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs). Am seltensten wurden Vitamin-K-Antagonisten eingenommen. Auffällig war, dass die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und NOAKs in der Follow-up-Untersuchung zugenommen hatte, die von NOAKs sogar deutlich von 8,5 % auf 15,1 %. Dagegen wurde bei einem Probanden der Vitamin-K-Antagonist in der Zeit bis zum Follow-up abgesetzt. Unter den Medikamenten mit Wirkung auf das kardiovaskuläre System waren Beta-Blocker mit 40,6 % zu Baseline und 40,4 % zu Follow-up die am häufigsten verwendeten. Hierauf folgten jeweils die Medikamente mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten). Eine Digitalis-Einnahme war mit unter 3 % zu beiden Untersuchungszeitpunkten sehr selten. Zu Baseline wurden ACE-Hemmer häufiger als AT-II-Antagonisten verwendet. Dieses Verhältnis kehrte sich wegen einer deutlichen Zunahme der AT-II-Antagonisten-Einnahme im Verlauf um. Diuretika wurden jeweils von circa 40 % der Teilnehmer/innen eingenommen. Sowohl zu Baseline als auch zu Follow-up waren Thiazide die am häufigsten eingesetzten Diuretika (28,8 und 30,5 %). Darauf folgten jeweils High-Ceiling-Diuretika und Schleifendiuretika mit einem

knapp zweistelligen Prozentwert. Kalium-sparende Diuretika, Aldosteron-Antagonisten und Low-Ceiling-Diuretika exklusive Thiazide wurden selten eingesetzt.

Tabelle 5: Medikamente des Studienkollektivs

Medikamente	Baseline	Follow-up
<i>Blutverdünnende Medikamente</i>		
Vitamin-K-Antagonist	12 (4,4 %) *	11 (4,0 %)
Thrombozytenaggregationshemmer	87 (32,1 %) *	98 (36,0 %)
NOAK	23 (8,5 %) *	41 (15,1 %)
<i>Kardiovaskuläre Medikamente</i>		
ACE-Hemmer	77 (28,4 %) *	76 (27,9 %)
AT-II-Antagonist	69 (25,5 %) *	85 (31,3 %)
Beta-Blocker	110 (40,6 %) *	110 (40,4 %)
Digitalis	7 (2,6 %) *	8 (2,9 %)
<i>Diuretika</i>	107 (39,5 %) *	113 (41,5 %)
Schleifendiuretikum	29 (10,7 %) *	34 (12,5 %)
Thiazid	78 (28,8 %) *	83 (30,5 %)
Low-ceiling-Diuretikum (exkl. Thiazid)	4 (1,5 %) *	4 (1,5 %)
High-ceiling-Diuretikum	30 (11,1 %) *	34 (12,5 %)
Kalium-sparendes Diuretikum	13 (4,8 %) *	13 (4,8 %)
Aldosteron-Antagonist	8 (3,0 %) *	8 (2,9 %)

Angegeben sind absolute und relative Häufigkeiten. ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer. AT-II-Antagonist = Angiotensin-II-Antagonist. NOAK = neue orale Antikoagulanzen. n = 272. \* 1-3 Werte fehlen

## Laborwerte

Die im Rahmen der Studie erhobenen Laborparameter zeigt Tabelle 6. Die Mittelwerte des Gesamt-Cholesterins und des LDLs lagen oberhalb des Normbereichs für Menschen mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko, die Triglyzeride dagegen innerhalb. Insgesamt verbesserte sich der Lipidstatus der Teilnehmenden von der Baseline- zur Follow-up-Untersuchung: Das Gesamt-Cholesterin, das LDL-Cholesterin, die Triglyzeride, der kalkulierte Cholesterin/HDL-Quotient und der kalkulierte LDL/HDL-Quotient sanken. Dagegen stieg der Gehalt des HDL-Cholesterins im Blut. Der HbA1c-Wert lag mit 5,9 % jeweils im niedrigen prädiabetischen Bereich. Cystatin C und Kreatinin wurden nur zu Baseline bestimmt. Die errechnete geschätzte GFR betrug hier 67,9 ml/min/1,72m<sup>2</sup> und war entsprechend dem hohen Alter der Subpopulation laut KDIGO-Klassifikation leichtgradig reduziert.

Tabelle 6: Laborwerte des Studienkollektivs

Laborwerte	Baseline	Follow-up
Cholesterol gesamt [mg/dl]	220,51 ± 45,87	215,28 ± 47,29 *
LDL-Cholesterol [mg/dl]	147,56 ± 35,12	139,17 ± 35,87 *
HDL-Cholesterol [mg/dl]	59,88 ± 14,88	60,47 ± 15,35 *
Triglyceride [mg/dl]	172,64 ± 102,74	150,50 ± 79,22 *
Kalkulierter Cholesterol/HDL-Quotient	3,81 ± 0,92	3,70 ± 0,93 *
Kalkulierter LDL/HDL-Quotient	2,59 ± 0,76	2,41 ± 0,75 *
Nicht-HDL-Cholesterol [mg/dl]	160,64 ± 41,92	154,81 ± 43,57 *
HbA1c [%]	5,85 ± 0,73	5,91 ± 0,73 *
Cystatin C [mg/dl]	1,13 ± 0,26 *	-
Kreatinin [mg/dl]	0,99 ± 0,26 *	-
Geschätzte GFR [ml/min/1,72m <sup>2</sup> ]	67,87 ± 14,41 *	-

Angegeben sind Mittelwerte mit Standardabweichung. GFR = golmeruläre Filtrationsrate. HDL = high density lipoprotein. LDL = low density lipoprotein. n = 272. \* 1-3 Werte fehlen. – Werte nicht erhoben

#### Echokardiographisch erhobene Messwerte

Die mithilfe der Echokardiographie gewonnenen Daten konnten wie folgt eingeteilt werden: linksventrikuläre Masse, Herzzeiten, Rhythmus und systolische und diastolische Funktionsparameter (Tabelle 7). Eine vollständige Messung aller Parameter bei den 272 Proband/innen war aufgrund der zum Teil schwierigen Ultraschallbedingungen nicht möglich.

Die linksventrikuläre Masse betrug zu Baseline durchschnittlich 208,5 g und zu Follow-up 186,4 g, wobei sie im Rahmen der letzteren Untersuchung bei 20 Proband/innen weniger gemessen werden konnte als zuvor (s. Tabelle 7).

Die systolischen Herzzeiten, IVCT und ET, hatten je nach Messort jeweils unterschiedliche Mittelwerte und waren zu Follow-up länger als bei der ersten Untersuchung. So betrug die IVCT beispielsweise durchschnittlich zu Baseline septal 92 ms und lateral 93 ms. Zu Follow-up fielen die Werte mit 96 und 100 ms größer aus. Auch die ET war in der zweiten Untersuchung mit 319 bzw. 322 ms im Mittel länger als in der ersten (315 und 314 ms). Bei den diastolischen Herzzeiten war die Tendenz zwischen Baseline- und Follow-up-Untersuchung umgekehrt. Die IVRT war septal gemessen im Mittel länger als lateral (100 ms im Vergleich zu 89 ms). Bei der FT bestand ein umgekehrter Zusammenhang.



Die meisten Proband/innen hatten einen Sinusrhythmus (93,0 % zu Baseline, 87,5 % zu Follow-up). Die durchschnittliche HF lag jeweils mit knapp über 60 pro Minute im tiefnormalen Bereich.

Die EF, die als systolischer Funktionsparameter gilt, lag im Durchschnitt im normalen Bereich (61,9 % bzw. 63,5 %). Sie war bei der zweiten Untersuchung größer als bei der ersten, wobei hier vier Proband/innen weniger ausgewertet werden konnten.

Zu den diastolischen Funktionsparametern gehörten unter anderem die Fläche und das Volumen des linken Vorhofs, die Maximalgeschwindigkeiten der E- und A-Welle, E/A, der Füllungsindex E/e' und die diastolische Dysfunktion (s. Kapitel 2.4.2.4). Demnach bestand die Subpopulation in der Baseline-Untersuchung zu 68,6 % aus Teilnehmenden mit diastolischer Dysfunktion (27 fehlende Werte), beim Follow-up zu 50,6 % (33 fehlende Werte). Der linke Vorhof maß durchschnittlich 74,0 ml (Baseline) bzw. 63,7 ml (Follow-up). Der Füllungsindex E/e' lag im Mittel bei 11,3 bzw. 11,2.

Tabelle 7: Echokardiographisch erhobene Messwerte des Studienkollektivs

Messwerte	Baseline	Follow-up
<b>Linksventrikuläre Masse</b>		
Septum enddiastolisch [cm]	1,196 ± 0,207 (50 f)	1,064 ± 0,161 (87f)
Linksventrikuläre Masse [g]	208,48 ± 71,57 (67f)	186,41 ± 60,72 (87f)
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	111,32 ± 32,66 (67f)	101,33 ± 28,79 (87f)
Relation Wanddicke	0,454 ± 0,105 (66f)	0,396 ± 0,080 (87f)
<b>Herzzeiten</b>		
IVCT septal [s]	0,092 ± 0,013 (27f)	0,096 ± 0,018 (34f)
IVCT lateral [s]	0,093 ± 0,015 (23f)	0,100 ± 0,019 (49f)
ET septal [s]	0,315 ± 0,032 (25f)	0,319 ± 0,031 (13f)
ET lateral [s]	0,314 ± 0,033 (21f)	0,322 ± 0,030 (30f)
IVRT septal [s]	0,100 ± 0,028 (29f)	0,083 ± 0,030 (19f)
IVRT lateral [s]	0,089 ± 0,025 (22f)	0,070 ± 0,029 (35f)
FT septal [s]	0,482 ± 0,136 (31f)	0,465 ± 0,127 (40f)
FT lateral [s]	0,487 ± 0,137 (25f)	0,475 ± 0,124 (53f)
<b>Rhythmus</b>		
Sinusrhythmus	253 (93,0 %)	238 (87,5 %)
RR-Abstand [s]	0,98 ± 0,16	0,97 ± 0,15
Herzfrequenz [1/min]	62,57 ± 10,24	63,33 ± 9,84
<b>Systolische Funktion</b>		
EF [%]	61,89 ± 5,99 (16f)	63,47 ± 6,37 (20f)
<b>Diastolische Funktion</b>		
Fläche linker Vorhof [cm <sup>2</sup> ]	21,66 ± 5,14 (11f)	21,08 ± 5,14 (20f)
Volumen linker Vorhof [ml]	74,01 ± 27,06 (11f)	63,67 ± 24,64 (20f)
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	39,63 ± 13,91 (11f)	34,20 ± 11,98 (20f)
E transmitral [cm/s]	66,17 ± 16,14 (23f)	66,03 ± 17,97 (13f)
A transmitral [cm/s]	77,33 ± 17,44 (35f)	80,52 ± 17,49 (34f)
E transmitral/A transmitral	0,90 ± 0,37 (37f)	0,85 ± 0,37 (34f)
e' septal [cm/s]	5,60 ± 1,98 (21f)	5,34 ± 1,69 (12f)
e' lateral [cm/s]	6,81 ± 2,12 (16f)	7,27 ± 2,56 (24f)
Füllungsindex E/e' (Mittelwert septal, lateral)	11,33 ± 3,66 (30f)	11,22 ± 3,71 (31f)
E/e' septal	13,01 ± 4,94 (28f)	13,24 ± 4,47 (16f)
E/e' lateral	10,45 ± 3,60 (26f)	9,93 ± 3,68 (29f)
Diastolische Dysfunktion	168 (68,6 %) (27f)	121 (50,6 %) (33f)

Angegeben sind Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. absolute und relative Häufigkeiten. Die Anzahl der jeweils fehlenden Messwerte sind in Klammern aufgeführt. EF = Ejektionsfraktion. ET = Auswurfzeit. f = Anzahl der fehlenden Werte. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. KOF = Körperoberfläche. FT = Füllungszeit. RR-Abstand = Abstand zwischen zwei R-Zacken im Elektrokardiogramm. n = 272.

### 3.1.3 Veränderungen zwischen der Baseline und der Follow-Up-Untersuchung

Die Veränderungen der echokardiographischen Werte von der Baseline- zur Follow-up-Untersuchung (s. Tabelle 8) wurden nach folgendem Prinzip berechnet:

$$\Delta \text{IVCT septal} = \text{IVCT septal}_{(\text{Follow-up})} - \text{IVCT septal}_{(\text{Baseline})}$$

Im Durchschnitt fand die zweite Untersuchung 3,1 Jahre nach der ersten statt. Alle vier in der Systole erhobenen Herzzeiten waren zu Follow-up durchschnittlich länger, die diastolischen dagegen kürzer. Die HF erhöhte sich im Mittel minimal (0,75/min). Der mittlere systolische und diastolische Blutdruck sanken im Verlauf. Die systolische Funktion, gemessen anhand der EF, verbesserte sich durchschnittlich (1,4 %). Dagegen entwickelten 27 Teilnehmende während des Zeitraums bis zur zweiten Untersuchung neu eine diastolische Dysfunktion.

Tabelle 8: Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up

Veränderungen Follow-up zu Baseline	
Individueller Follow-up-Zeitraum [Tage]	1129,23 ± 59,64
Individueller Follow-up-Zeitraum [Jahre]	3,09 ± 0,16
Δ IVCT septal [s]	4,19 · 10 <sup>-3</sup> ± 1,62 · 10 <sup>-2</sup>
Δ IVCT lateral [s]	5,21 · 10 <sup>-3</sup> ± 2,44 · 10 <sup>-2</sup>
Δ ET septal [s]	4,70 · 10 <sup>-3</sup> ± 2,95 · 10 <sup>-2</sup>
Δ ET lateral [s]	7,93 · 10 <sup>-3</sup> ± 3,38 · 10 <sup>-2</sup>
Δ IVRT septal [s]	-1,68 · 10 <sup>-2</sup> ± 3,76 · 10 <sup>-2</sup>
Δ IVRT lateral [s]	-1,90 · 10 <sup>-2</sup> ± 3,48 · 10 <sup>-2</sup>
Δ FT septal [s]	-9,29 · 10 <sup>-3</sup> ± 0,123
Δ FT lateral [s]	-7,40 · 10 <sup>-3</sup> ± 0,121
Δ Linksventrikuläre Masse [g]	-10,13 ± 46,74
Δ Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	-4,70 ± 25,33
Δ EF [%]	1,41 ± 7,24
Δ Volumen linker Vorhof [ml]	-10,80 ± 24,22
Δ Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	-5,71 ± 12,87
Δ Füllungsindex E/e'	0,02 ± 3,50
Δ Diastolische Dysfunktion*	27 (12,2 %)
Δ Herzfrequenz [1/min]	0,75 ± 9,12
Δ Systolischer Blutdruck [mmHg]	-2,35 ± 16,30
Δ Diastolischer Blutdruck [mmHg]	-4,46 ± 9,80

Angegeben sind Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. absolute und relative Häufigkeiten. EF = Ejektionsfraktion. ET = Auswurfzeit. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. KOF = Körperoberfläche. FT = Füllungszeit. \* schlechter (anstatt gleich oder besser). n = 272.

### 3.1.4 Zweite Qualitätskontrolle und weitere Eingrenzung der Subpopulation

Im Rahmen der statistischen Auswertung fielen einige starke Ausreißer der gemessenen Herzzeiten auf, weshalb eine zweite Qualitätskontrolle durchgeführt wurde. Die Bildschleifen der Proband/innen mit sehr auffallenden Werten wurden in der Software Intellispace auf etwaige Messfehler kontrolliert. Hierbei wurden einzelne Fehlmessungen korrigiert. Außerdem stachen bei einigen Proband/innen korrekt gemessene ungewöhnlich lange IVCTs heraus. Diese konnten auf eine visuell sichtbare inhomogene Kammerkontraktion zurückgeführt werden. Im EKG waren dazu passend sehr breite Kammerkomplexe und zum Teil Schrittmacher-Spikes zu beobachten. In Tabelle 9 wird mithilfe von T-Tests der Einfluss der Homogenität der Kammerkontraktion auf die Herzzeiten untersucht. Hinsichtlich der IVCT septal und lateral und der FT lateral bestanden signifikante Unterschiede. Da es wahrscheinlich war, dass die Betroffenen zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine inhomogene Kammerkontraktion aufwiesen, wurden in die weitere Auswertung nur noch Proband/innen mit homogener Kammerkontraktion zu Baseline und Follow-up einbezogen und somit das Kollektiv auf 261 Teilnehmende begrenzt.

Tabelle 9: Unterschiede der Herzzeiten zu Baseline je nach Homogenität der Kammerkontraktion

Herzzeiten	Homogene Kammerkontraktion		Inhomogene Kammerkontraktion		p-Wert
	n	Mittelwert [s]	n	Mittelwert [s]	
IVCT septal	234	0,091 ± 0,011	11	0,121 ± 0,022	$1,22 \cdot 10^{-3}$
IVCT lateral	238	0,092 ± 0,013	11	0,120 ± 0,024	$3,39 \cdot 10^{-2}$
ET septal	236	0,316 ± 0,030	11	0,287 ± 0,046	0,063
ET lateral	240	0,314 ± 0,033	11	0,309 ± 0,039	0,594
IVRT septal	233	0,099 ± 0,026	10	0,112 ± 0,052	0,481
IVRT lateral	239	0,088 ± 0,025	11	0,102 ± 0,014	0,082
FT septal	231	0,485 ± 0,137	10	0,412 ± 0,076	0,097
FT lateral	236	0,491 ± 0,138	11	0,394 ± 0,097	0,022

T-Tests bei unabhängigen Stichproben. Inhomogene Kammerkontraktion zu Baseline und/oder Follow-up visuell erkennbar in der Echokardiographie inklusive eines breiten QRS-Komplexes. ET = Auswurfzeit. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. FT = Füllungszeit.

Außerdem wurde mittels T-Tests ermittelt, ob der Rhythmus (Sinusrhythmus versus Arrhythmie) einen Einfluss auf die Länge der Herzzeiten hatte. Wie in Tabelle 10 ersichtlich bestand bei fünf der acht Herzzeiten ein signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 10: Unterschiede der Herzzeiten zu Baseline je nach Rhythmus

Herzzeiten	Sinusrhythmus		Arrhythmie		p-Wert
	n	Mittelwert [s]	n	Mittelwert [s]	
IVCT septal	218	0,091 ± 0,011	16	0,094 ± 0,011	0,290
IVCT lateral	222	0,092 ± 0,013	16	0,095 ± 0,018	0,445
ET septal	220	0,317 ± 0,030	16	0,293 ± 0,026	$1,96 \cdot 10^{-3}$
ET lateral	224	0,316 ± 0,033	16	0,290 ± 0,032	$2,35 \cdot 10^{-3}$
IVRT septal	217	0,101 ± 0,027	16	0,080 ± 0,015	$7,16 \cdot 10^{-5}$
IVRT lateral	223	0,089 ± 0,026	16	0,077 ± 0,014	0,061
FT septal	215	0,491 ± 0,137	16	0,399 ± 0,113	0,010
FT lateral	220	0,498 ± 0,137	16	0,405 ± 0,117	$9,02 \cdot 10^{-3}$

T-Test bei unabhängigen Stichproben. ET = Auswurfzeit. IVCT = isovolumentrische Kontraktionszeit. IVRT = isovolumentrische Relaxationszeit. FT = Füllungszeit. Da bei einem arrhythmischen Probanden die Messung der Herzzeiten nicht möglich war, ist n gleich 16 anstatt 17. Aus Gesamt-n = 261.

Da die genaue Form der Arrhythmie mangels eines 12-Kanal-EGKs nicht klar war, konnten keine allgemeinen Aussagen über die arrhythmischen Proband/innen getroffen werden. Wegen der unterschiedlichen Dauer einiger Herzzeiten je nach Rhythmus und wegen einer fehlenden Zuverlässigkeit der Daten bei arrhythmischen Proband/innen wurden in der weiteren Auswertung nur Teilnehmende mit Sinusrhythmus analysiert. Die fehlende Zuverlässigkeit ergab sich dadurch, dass die Mindestanzahl an Messungen bei arrhythmischen Proband/innen nicht immer eingehalten werden konnte. Das Kollektiv bestand im weiteren Verlauf bei der Querschnittsauswertung aus 244 und bei der longitudinalen Analyse aus 226 Teilnehmenden (Tabelle 11). Für erstere Betrachtung war ein Sinusrhythmus zu Baseline Voraussetzung, für letztere Auswertung ein Sinusrhythmus sowohl zu Baseline als auch zu Follow-up.

Tabelle 11: Definitive Auswahl der Subpopulation der AugUR-Studie

	Baseline	Follow-up
Gesamt	1133	733
Echokardiographien	850	671
Kurzechokardiographien	516	671
Kurzechokardiographien in BL und FU		321
Messung des RR-Abstandes in BL und FU		272
Homogene Kammerkontraktion in BL und FU		261
Sinusrhythmus	244	230
Sinusrhythmus in BL und FU		226

Angegeben ist die Anzahl der Proband/innen. Die jeweils obere(n) Zeile(n) sind Voraussetzung für die darunter gelegenen. BL = Baseline. FU = Follow-up.

### 3.2 Unterschiede der Herzzeiten nach Messort

Ob sich die Dauer der Herzzeiten je nach Messort (knapp unterhalb des septalen oder lateralen Mitralklappenannulus) unterschied, wurde mithilfe von T-Tests ermittelt (Tabelle 12). Bezüglich der IVRT und der FT ergaben sich signifikante Unterschiede. Die IVRT war septal signifikant länger als lateral, die FT war lateral signifikant länger als septal. Bezüglich der systolischen Herzzeiten ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. Die IVCT war lateral länger als septal, bei der ET war es umgekehrt.

Tabelle 12: Unterschiede der Herzzeiten zu Baseline je nach Messort

Herzzeiten	septal		lateral		p-Wert
	n	Mittelwert [s]	n	Mittelwert [s]	
IVCT	214	0,091 ± 0,011	214	0,092 ± 0,013	0,054
ET	216	0,318 ± 0,030	216	0,316 ± 0,032	0,334
IVRT	213	0,100 ± 0,026	213	0,089 ± 0,025	$6,00 \cdot 10^{-8}$
FT	210	0,488 ± 0,137	210	0,500 ± 0,139	$2,36 \cdot 10^{-4}$

T-Tests bei unabhängigen Stichproben. ET = Auswurfzeit. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. FT = Füllungszeit. n = 244.

### 3.3 Querschnittsauswertung – Marker der Herzzeiten zu Baseline

#### 3.3.1 Univariate Analyse

Mögliche Einflussfaktoren auf die Herzzeiten zu Baseline wurden zunächst mithilfe einer univariaten Regressionsanalyse untersucht. Hierbei wurden 21 Variablen aus den Bereichen allgemeine Daten, Vorerkrankungen und echokardiographische Parameter herangezogen.

#### IVCT septal

Wie in Tabelle 13 ersichtlich, standen sowohl Alter als auch EF in einem signifikanten Zusammenhang mit der IVCT septal. Mit höherem Alter konnte eine längere IVCT septal erwartet werden. Dagegen war eine längere IVCT septal mit einer geringeren EF assoziiert. Bei den restlichen Variablen zeigte sich univariat kein signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 13: Einflussfaktoren auf die IVCT septal zu Baseline, univariates Modell

Einflussfaktoren	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Alter [Jahre]	$4,15 \cdot 10^{-4}$	$9,66 \cdot 10^{-5}$	$7,33 \cdot 10^{-4}$	0,011
Diastolische Dysfunktion	$1,95 \cdot 10^{-3}$	$-1,27 \cdot 10^{-3}$	$5,16 \cdot 10^{-3}$	0,235
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$7,60 \cdot 10^{-5}$	$-7,15 \cdot 10^{-5}$	$2,23 \cdot 10^{-4}$	0,311
KHK	$1,89 \cdot 10^{-3}$	$-2,14 \cdot 10^{-3}$	$5,92 \cdot 10^{-3}$	0,356
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$2,00 \cdot 10^{-5}$	$-3,52 \cdot 10^{-5}$	$7,52 \cdot 10^{-5}$	0,476
Herzschwäche/-insuffizienz	$1,90 \cdot 10^{-3}$	$-3,62 \cdot 10^{-3}$	$7,42 \cdot 10^{-3}$	0,498
Nierenerkrankung	$1,06 \cdot 10^{-3}$	$-2,41 \cdot 10^{-3}$	$4,53 \cdot 10^{-3}$	0,548
Linksventrikuläre Masse [g]	$6,76 \cdot 10^{-6}$	$-1,85 \cdot 10^{-5}$	$3,20 \cdot 10^{-5}$	0,598
Füllungsindex E/e'	$9,59 \cdot 10^{-5}$	$-3,22 \cdot 10^{-4}$	$5,14 \cdot 10^{-4}$	0,652
pAVK	$5,97 \cdot 10^{-4}$	$-3,15 \cdot 10^{-3}$	$4,35 \cdot 10^{-3}$	0,754
Hypertonus	$3,84 \cdot 10^{-4}$	$-2,98 \cdot 10^{-3}$	$3,75 \cdot 10^{-3}$	0,822
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$-2,29 \cdot 10^{-5}$	$-1,46 \cdot 10^{-4}$	$9,98 \cdot 10^{-5}$	0,713
Diabetes	$-7,92 \cdot 10^{-4}$	$-4,27 \cdot 10^{-3}$	$2,68 \cdot 10^{-3}$	0,654
Blutdruck systolisch [mmHg]	$-2,22 \cdot 10^{-5}$	$-1,08 \cdot 10^{-4}$	$6,36 \cdot 10^{-5}$	0,611
Volumen linker Vorhof [ml]	$-2,70 \cdot 10^{-5}$	$-9,05 \cdot 10^{-5}$	$3,65 \cdot 10^{-5}$	0,402
Schlaganfall	$-3,56 \cdot 10^{-3}$	$-9,22 \cdot 10^{-3}$	$2,11 \cdot 10^{-3}$	0,217
HF [1/min]	$-9,83 \cdot 10^{-5}$	$-2,50 \cdot 10^{-4}$	$5,39 \cdot 10^{-5}$	0,204
Geschlecht männlich	$-1,95 \cdot 10^{-3}$	$-4,93 \cdot 10^{-3}$	$1,03 \cdot 10^{-3}$	0,198
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	$-2,28 \cdot 10^{-4}$	$-5,73 \cdot 10^{-4}$	$1,18 \cdot 10^{-4}$	0,196
KOF [cm · kg]	$-5,59 \cdot 10^{-3}$	$-1,35 \cdot 10^{-2}$	$2,28 \cdot 10^{-3}$	0,163
EF [%]	$-3,60 \cdot 10^{-4}$	$-6,10 \cdot 10^{-4}$	$-1,10 \cdot 10^{-4}$	$5,04 \cdot 10^{-3}$

BMI = Body Mass Index. EF = Ejektionsfraktion. HF = Herzfrequenz. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit. KHK = Koronare Herzkrankheit. KOF = Körperoberfläche. pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. n = 244.

#### IVCT lateral

Hinsichtlich der IVCT lateral fielen in unserer Studie mehr direkte Assoziationen auf (Tabelle 14). Eine längere IVCT lateral war signifikant assoziiert mit einem höheren Alter, größeren Werten des diastolischen und systolischen Blutdrucks, größeren Volumina des linken Vorhofs pro KOF und dem Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion und einer Herzinsuffizienz. Pro Erhöhung des diastolischen Blutdrucks um 1 mmHg, verlängerte sich die IVCT lateral um 0,2 ms. Eine signifikant kürzere IVCT lateral ergab sich dagegen mit höherer HF und größerer EF.

Tabelle 14: Einflussfaktoren auf die IVCT lateral zu Baseline, univariates Modell

Einflussfaktoren	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$2,36 \cdot 10^{-4}$	$6,12 \cdot 10^{-5}$	$4,10 \cdot 10^{-4}$	$8,31 \cdot 10^{-3}$
Alter [Jahre]	$4,89 \cdot 10^{-4}$	$1,03 \cdot 10^{-4}$	$8,75 \cdot 10^{-4}$	0,013
Blutdruck systolisch [mmHg]	$1,09 \cdot 10^{-4}$	$9,13 \cdot 10^{-6}$	$2,09 \cdot 10^{-4}$	0,033
Diastolische Dysfunktion	$3,99 \cdot 10^{-3}$	$3,08 \cdot 10^{-4}$	$7,67 \cdot 10^{-3}$	0,034
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$1,48 \cdot 10^{-4}$	$4,50 \cdot 10^{-6}$	$2,92 \cdot 10^{-4}$	0,043
Herzschwäche/-insuffizienz	$6,40 \cdot 10^{-3}$	$5,76 \cdot 10^{-5}$	$1,28 \cdot 10^{-2}$	0,048
Füllungsindex E/e'	$4,47 \cdot 10^{-4}$	$-4,70 \cdot 10^{-5}$	$9,40 \cdot 10^{-4}$	0,076
Volumen linker Vorhof [ml]	$6,34 \cdot 10^{-5}$	$-9,32 \cdot 10^{-6}$	$1,36 \cdot 10^{-4}$	0,087
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$4,56 \cdot 10^{-5}$	$-1,75 \cdot 10^{-5}$	$1,09 \cdot 10^{-4}$	0,156
pAVK	$2,47 \cdot 10^{-3}$	$-1,90 \cdot 10^{-3}$	$6,85 \cdot 10^{-3}$	0,266
Linksventrikuläre Masse [g]	$1,34 \cdot 10^{-5}$	$-1,58 \cdot 10^{-5}$	$4,27 \cdot 10^{-5}$	0,365
Hypertonus	$5,45 \cdot 10^{-4}$	$-3,32 \cdot 10^{-3}$	$4,41 \cdot 10^{-3}$	0,781
Nierenerkrankung	$2,75 \cdot 10^{-4}$	$-3,72 \cdot 10^{-3}$	$4,27 \cdot 10^{-3}$	0,892
KHK	$3,72 \cdot 10^{-5}$	$-4,69 \cdot 10^{-3}$	$4,77 \cdot 10^{-3}$	0,988
Diabetes	$-5,11 \cdot 10^{-4}$	$-4,56 \cdot 10^{-3}$	$3,54 \cdot 10^{-3}$	0,804
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	$-1,46 \cdot 10^{-4}$	$-5,30 \cdot 10^{-4}$	$2,37 \cdot 10^{-4}$	0,453
KOF [cm · kg]	$-4,44 \cdot 10^{-3}$	$-1,36 \cdot 10^{-2}$	$4,71 \cdot 10^{-3}$	0,340
Schlaganfall	$-3,20 \cdot 10^{-3}$	$-9,77 \cdot 10^{-3}$	$3,37 \cdot 10^{-3}$	0,338
Geschlecht	$-2,80 \cdot 10^{-3}$	$-6,21 \cdot 10^{-3}$	$6,14 \cdot 10^{-4}$	0,107
HF [1/min]	$-1,86 \cdot 10^{-4}$	$-3,60 \cdot 10^{-4}$	$-1,19 \cdot 10^{-5}$	0,036
EF [%]	$-3,92 \cdot 10^{-4}$	$-6,84 \cdot 10^{-4}$	$-1,00 \cdot 10^{-4}$	$8,67 \cdot 10^{-3}$

BMI = Body Mass Index. EF = Ejektionsfraktion. HF = Herzfrequenz. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit. KHK = Koronare Herzkrankheit. KOF = Körperoberfläche. pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. n = 244.

## ET septal

Signifikante Assoziationen fanden sich univariat zwischen der septalen ET und dem Volumen des linken Vorhofs (pro KOF), der EF, dem Geschlecht und der HF (Tabelle 15). Je größer das Volumen des linken Vorhofs (pro KOF) und je größer die EF war, desto länger war die ET septal. Eine Erhöhung der HF um 1/min ging dagegen mit einer Verkürzung der ET septal um 2,0 ms einher. Bei Männern war die ET septal durchschnittlich 8,3 ms kürzer als bei Frauen.



Tabelle 15: Einflussfaktoren auf die ET septal zu Baseline, univariates Modell

Einflussfaktoren	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$5,33 \cdot 10^{-4}$	$2,10 \cdot 10^{-4}$	$8,56 \cdot 10^{-4}$	$1,32 \cdot 10^{-3}$
Volumen linker Vorhof [ml]	$2,64 \cdot 10^{-4}$	$9,66 \cdot 10^{-5}$	$4,32 \cdot 10^{-4}$	$2,14 \cdot 10^{-3}$
EF [%]	$8,23 \cdot 10^{-4}$	$1,50 \cdot 10^{-4}$	$1,50 \cdot 10^{-3}$	0,017
Hypertonus	$5,91 \cdot 10^{-3}$	$-3,04 \cdot 10^{-3}$	$1,49 \cdot 10^{-2}$	0,194
Diastolische Dysfunktion	$5,29 \cdot 10^{-3}$	$-3,29 \cdot 10^{-3}$	$1,39 \cdot 10^{-2}$	0,226
Nierenerkrankung	$5,09 \cdot 10^{-3}$	$-4,25 \cdot 10^{-3}$	$1,44 \cdot 10^{-2}$	0,284
Füllungsindex E/e'	$4,19 \cdot 10^{-4}$	$-7,04 \cdot 10^{-4}$	$1,54 \cdot 10^{-3}$	0,463
Blutdruck systolisch [mmHg]	$7,87 \cdot 10^{-5}$	$-1,52 \cdot 10^{-4}$	$3,10 \cdot 10^{-4}$	0,503
BMI [g/m <sup>2</sup> ]	$2,50 \cdot 10^{-4}$	$-6,80 \cdot 10^{-4}$	$1,18 \cdot 10^{-3}$	0,596
Herzschwäche/-insuffizienz	$2,15 \cdot 10^{-3}$	$-1,27 \cdot 10^{-2}$	$1,71 \cdot 10^{-2}$	0,776
KOF [cm · kg]	$7,34 \cdot 10^{-4}$	$-2,05 \cdot 10^{-2}$	$2,19 \cdot 10^{-2}$	0,946
KHK	$1,75 \cdot 10^{-4}$	$-1,07 \cdot 10^{-2}$	$1,11 \cdot 10^{-2}$	0,975
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$-7,21 \cdot 10^{-5}$	$-4,68 \cdot 10^{-4}$	$3,24 \cdot 10^{-4}$	0,720
Linksventrikuläre Masse [g]	$-2,25 \cdot 10^{-5}$	$-8,75 \cdot 10^{-5}$	$4,26 \cdot 10^{-5}$	0,496
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$-6,02 \cdot 10^{-5}$	$-2,03 \cdot 10^{-4}$	$8,21 \cdot 10^{-5}$	0,404
Diabetes	$-6,32 \cdot 10^{-3}$	$-1,57 \cdot 10^{-2}$	$3,01 \cdot 10^{-3}$	0,183
Schlaganfall	$-1,09 \cdot 10^{-2}$	$-2,62 \cdot 10^{-2}$	$4,33 \cdot 10^{-3}$	0,159
pAVK	$-9,05 \cdot 10^{-3}$	$-1,93 \cdot 10^{-2}$	$1,15 \cdot 10^{-3}$	0,082
Alter [Jahre]	$-8,22 \cdot 10^{-4}$	$-1,69 \cdot 10^{-3}$	$4,14 \cdot 10^{-5}$	0,062
Geschlecht	$-8,33 \cdot 10^{-3}$	$-1,63 \cdot 10^{-2}$	$-3,82 \cdot 10^{-4}$	0,040
HF [1/min]	$-2,00 \cdot 10^{-3}$	$-2,31 \cdot 10^{-3}$	$-1,68 \cdot 10^{-3}$	$2,02 \cdot 10^{-27}$

BMI = Body Mass Index. EF = Ejektionsfraktion. ET = Auswurfzeit. HF = Herzfrequenz. KHK = Koronare Herzkrankheit. KOF = Körperoberfläche. pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. n = 244.

## ET lateral

Bei der Auswertung der lateral gemessenen ET ergaben sich ähnliche Ergebnisse (Tabelle 16). Hier war allerdings das Volumen des linken Vorhofs nicht signifikant mit der ET lateral vergesellschaftet, sondern nur der auf die KOF normierte Wert. Zusätzlich zum Volumen des linken Vorhofs pro KOF, der EF, dem Geschlecht und der HF bestand außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der ET lateral: Mit der Erhöhung des Alters um ein Jahr verkürzte sich die ET lateral um 1,0 ms. Bei männlichen Probanden war die lateral gemessene ET 10,3 ms kürzer als bei weiblichen.

Tabelle 16: Einflussfaktoren auf die ET lateral zu Baseline, univariates Modell

Einflussfaktoren	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$3,92 \cdot 10^{-4}$	$2,54 \cdot 10^{-5}$	$7,58 \cdot 10^{-4}$	0,036
EF [%]	$7,92 \cdot 10^{-4}$	$3,89 \cdot 10^{-5}$	$1,54 \cdot 10^{-3}$	0,039
Volumen linker Vorhof [ml]	$1,80 \cdot 10^{-4}$	$-4,93 \cdot 10^{-6}$	$3,64 \cdot 10^{-4}$	0,056
Diastolische Dysfunktion	$6,52 \cdot 10^{-3}$	$-2,95 \cdot 10^{-3}$	$1,60 \cdot 10^{-2}$	0,176
BMI [g/m <sup>2</sup> ]	$6,53 \cdot 10^{-4}$	$-3,19 \cdot 10^{-4}$	$1,62 \cdot 10^{-3}$	0,187
KHK	$7,16 \cdot 10^{-3}$	$-5,00 \cdot 10^{-3}$	$1,93 \cdot 10^{-2}$	0,247
Hypertonus	$3,97 \cdot 10^{-3}$	$-5,83 \cdot 10^{-3}$	$1,38 \cdot 10^{-2}$	0,425
Blutdruck systolisch [mmHg]	$6,97 \cdot 10^{-5}$	$-1,84 \cdot 10^{-4}$	$3,23 \cdot 10^{-4}$	0,589
Nierenerkrankung	$2,48 \cdot 10^{-3}$	$-7,56 \cdot 10^{-3}$	$1,25 \cdot 10^{-2}$	0,627
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$9,91 \cdot 10^{-5}$	$-3,43 \cdot 10^{-4}$	$5,41 \cdot 10^{-4}$	0,659
Füllungsindex E/e'	$2,25 \cdot 10^{-4}$	$-1,03 \cdot 10^{-3}$	$1,48 \cdot 10^{-3}$	0,725
KOF [cm · kg]	$3,87 \cdot 10^{-3}$	$-1,93 \cdot 10^{-2}$	$2,71 \cdot 10^{-2}$	0,743
Herzschwäche/-insuffizienz	$-1,20 \cdot 10^{-3}$	$-1,71 \cdot 10^{-2}$	$1,47 \cdot 10^{-2}$	0,882
Linksventrikuläre Masse [g]	$-1,47 \cdot 10^{-5}$	$-8,41 \cdot 10^{-5}$	$5,46 \cdot 10^{-5}$	0,675
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$-5,25 \cdot 10^{-5}$	$-2,03 \cdot 10^{-4}$	$9,78 \cdot 10^{-5}$	0,491
Diabetes	$-4,23 \cdot 10^{-3}$	$-1,45 \cdot 10^{-2}$	$6,06 \cdot 10^{-3}$	0,419
pAVK	$-6,74 \cdot 10^{-3}$	$-1,80 \cdot 10^{-2}$	$4,56 \cdot 10^{-3}$	0,241
Schlaganfall	$-1,35 \cdot 10^{-2}$	$-3,02 \cdot 10^{-2}$	$3,14 \cdot 10^{-3}$	0,111
Alter [Jahre]	$-1,04 \cdot 10^{-3}$	$-2,03 \cdot 10^{-3}$	$-5,83 \cdot 10^{-5}$	0,038
Geschlecht	$-1,03 \cdot 10^{-2}$	$-1,89 \cdot 10^{-2}$	$-1,68 \cdot 10^{-3}$	0,019
HF [1/min]	$-1,91 \cdot 10^{-3}$	$-2,28 \cdot 10^{-3}$	$-1,55 \cdot 10^{-3}$	$2,41 \cdot 10^{-20}$

BMI = Body Mass Index. EF = Ejektionsfraktion. ET = Auswurfzeit. HF = Herzfrequenz. KHK = Koronare Herzkrankheit. KOF = Körperoberfläche. pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. n = 244.

### IVRT septal

Univariat signifikante Zusammenhänge mit positivem  $\beta$ -Schätzer bestanden zwischen der IVRT septal und dem Füllungsindex E/e', der linksventrikulären Masse (pro KOF), dem systolischen und diastolischen Blutdruck, der diastolischen Dysfunktion, dem Alter und dem Geschlecht. Bei Erhöhung von E/e' um eins lag eine Verlängerung der IVRT septal um 2,7 ms vor. Bei Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion war die IVRT septal im Mittel 11,0 ms länger als ohne die Vorerkrankung. Eine signifikante Verkürzung der IVRT septal bestand dagegen mit höherer HF, einer größeren EF und mit Vorhandensein eines Schlaganfalls in der Anamnese. Bei Proband/innen mit Schlaganfall in der Anamnese wurde die IVRT

durchschnittlich 14,2 ms länger gemessen als bei solchen ohne dieses neurologische Ereignis (Tabelle 17).

Tabelle 17: Einflussfaktoren auf die IVRT septal zu Baseline, univariates Modell

Einflussfaktoren	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Füllungsindex E/e'	$2,72 \cdot 10^{-3}$	$1,77 \cdot 10^{-3}$	$3,66 \cdot 10^{-3}$	$5,48 \cdot 10^{-8}$
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$2,73 \cdot 10^{-4}$	$1,46 \cdot 10^{-4}$	$3,99 \cdot 10^{-4}$	$3,37 \cdot 10^{-5}$
Linksventrikuläre Masse [g]	$1,15 \cdot 10^{-4}$	$5,63 \cdot 10^{-5}$	$1,73 \cdot 10^{-4}$	$1,51 \cdot 10^{-4}$
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$5,55 \cdot 10^{-4}$	$2,07 \cdot 10^{-4}$	$9,02 \cdot 10^{-4}$	$1,92 \cdot 10^{-3}$
Diastolische Dysfunktion	$1,10 \cdot 10^{-2}$	$3,74 \cdot 10^{-3}$	$1,84 \cdot 10^{-2}$	$3,21 \cdot 10^{-3}$
Blutdruck systolisch [mmHg]	$2,84 \cdot 10^{-4}$	$7,98 \cdot 10^{-5}$	$4,87 \cdot 10^{-4}$	$6,62 \cdot 10^{-3}$
Alter [Jahre]	$9,12 \cdot 10^{-4}$	$1,39 \cdot 10^{-4}$	$1,69 \cdot 10^{-3}$	0,021
Geschlecht	$7,22 \cdot 10^{-3}$	$6,52 \cdot 10^{-5}$	$1,44 \cdot 10^{-2}$	0,048
Volumen linker Vorhof [ml]	$1,14 \cdot 10^{-4}$	$-3,46 \cdot 10^{-5}$	$2,62 \cdot 10^{-4}$	0,132
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$2,05 \cdot 10^{-4}$	$-8,09 \cdot 10^{-5}$	$4,91 \cdot 10^{-4}$	0,159
KHK	$5,29 \cdot 10^{-3}$	$-4,39 \cdot 10^{-3}$	$1,50 \cdot 10^{-2}$	0,282
pAVK	$4,03 \cdot 10^{-3}$	$-5,21 \cdot 10^{-3}$	$1,33 \cdot 10^{-2}$	0,391
Herzschwäche/-insuffizienz	$4,19 \cdot 10^{-3}$	$-9,09 \cdot 10^{-3}$	$1,75 \cdot 10^{-2}$	0,535
KOF [cm · kg]	$3,35 \cdot 10^{-3}$	$-1,57 \cdot 10^{-2}$	$2,24 \cdot 10^{-2}$	0,730
Hypertonus	$4,66 \cdot 10^{-4}$	$-7,62 \cdot 10^{-3}$	$8,56 \cdot 10^{-3}$	0,910
Diabetes	$-3,98 \cdot 10^{-3}$	$-1,23 \cdot 10^{-2}$	$4,37 \cdot 10^{-3}$	0,349
Nierenerkrankung	$-5,60 \cdot 10^{-3}$	$-1,41 \cdot 10^{-2}$	$2,85 \cdot 10^{-3}$	0,193
BMI [g/m <sup>2</sup> ]	$-7,29 \cdot 10^{-4}$	$-1,56 \cdot 10^{-3}$	$1,03 \cdot 10^{-4}$	0,085
Schlaganfall	$-1,42 \cdot 10^{-2}$	$-2,77 \cdot 10^{-2}$	$-6,48 \cdot 10^{-4}$	0,040
EF [%]	$-1,04 \cdot 10^{-3}$	$-1,61 \cdot 10^{-3}$	$-4,65 \cdot 10^{-4}$	$4,45 \cdot 10^{-4}$
HF [1/min]	$-7,98 \cdot 10^{-4}$	$-1,15 \cdot 10^{-3}$	$-4,43 \cdot 10^{-4}$	$1,48 \cdot 10^{-5}$

BMI = Body Mass Index. EF = Ejektionsfraktion. HF = Herzfrequenz. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. KHK = Koronare Herzkrankheit. KOF = Körperoberfläche. pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. n = 244.

#### IVRT lateral

Die IVRT lateral war signifikant länger bei höheren systolischen oder diastolischen Blutdruck-Werten, bei Männern und bei größerer linksventrikulärer Masse (pro KOF) (Tabelle 18). Bei diastolischem Blutdruckanstieg verlängerte sich die IVRT lateral pro mmHg durchschnittlich um 0,5 ms, bei Erhöhung des systolischen Werts um 0,3 ms. Männer hatten im Durchschnitt

eine 9,4 ms längere laterale IVRT als Frauen. Dagegen verkürzte sich die IVRT lateral im Mittel signifikant bei einem höheren BMI.

Tabelle 18: Einflussfaktoren auf die IVRT lateral zu Baseline, univariates Modell

Einflussfaktoren	β-Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$5,45 \cdot 10^{-4}$	$2,02 \cdot 10^{-4}$	$8,88 \cdot 10^{-4}$	$1,96 \cdot 10^{-3}$
Blutdruck systolisch [mmHg]	$3,08 \cdot 10^{-4}$	$1,11 \cdot 10^{-4}$	$5,05 \cdot 10^{-4}$	$2,30 \cdot 10^{-3}$
Geschlecht	$9,36 \cdot 10^{-3}$	$2,57 \cdot 10^{-3}$	$1,61 \cdot 10^{-2}$	$7,09 \cdot 10^{-3}$
Füllungsindex E/e'	$1,24 \cdot 10^{-3}$	$2,41 \cdot 10^{-4}$	$2,23 \cdot 10^{-3}$	0,015
Linksventrikuläre Masse [g]	$5,44 \cdot 10^{-5}$	$3,34 \cdot 10^{-6}$	$1,05 \cdot 10^{-4}$	0,037
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$1,16 \cdot 10^{-4}$	$5,70 \cdot 10^{-6}$	$2,27 \cdot 10^{-4}$	0,039
Alter [Jahre]	$6,11 \cdot 10^{-4}$	$-1,74 \cdot 10^{-4}$	$1,40 \cdot 10^{-3}$	0,127
Nierenerkrankung	$4,76 \cdot 10^{-3}$	$-3,21 \cdot 10^{-3}$	$1,27 \cdot 10^{-2}$	0,241
Herzschwäche/-insuffizienz	$6,71 \cdot 10^{-3}$	$-5,83 \cdot 10^{-3}$	1,92E-02	0,293
Hypertonus	$7,49 \cdot 10^{-5}$	$-7,71 \cdot 10^{-3}$	$7,86 \cdot 10^{-3}$	0,985
KOF [cm · kg]	$-7,28 \cdot 10^{-4}$	$-1,92 \cdot 10^{-2}$	$1,77 \cdot 10^{-2}$	0,938
pAVK	$-8,24 \cdot 10^{-4}$	$-9,76 \cdot 10^{-3}$	$8,11 \cdot 10^{-3}$	0,856
Diastolische Dysfunktion	$-1,10 \cdot 10^{-3}$	$-8,62 \cdot 10^{-3}$	$6,41 \cdot 10^{-3}$	0,773
KHK	$-2,19 \cdot 10^{-3}$	$-1,18 \cdot 10^{-2}$	$7,45 \cdot 10^{-3}$	0,655
Volumen linker Vorhof [ml]	$-3,86 \cdot 10^{-5}$	$-1,86 \cdot 10^{-4}$	$1,09 \cdot 10^{-4}$	0,607
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$-7,85 \cdot 10^{-5}$	$-3,72 \cdot 10^{-4}$	$2,15 \cdot 10^{-4}$	0,598
Diabetes	$-2,34 \cdot 10^{-3}$	$-1,05 \cdot 10^{-2}$	$5,80 \cdot 10^{-3}$	0,571
Schlaganfall	$-8,62 \cdot 10^{-3}$	$-2,18 \cdot 10^{-2}$	$4,60 \cdot 10^{-3}$	0,200
EF [%]	$-4,94 \cdot 10^{-4}$	$-1,09 \cdot 10^{-3}$	$1,05 \cdot 10^{-4}$	0,106
HF [1/min]	$-3,45 \cdot 10^{-4}$	$-6,97 \cdot 10^{-4}$	$7,05 \cdot 10^{-6}$	0,055
BMI [g/m <sup>2</sup> ]	$-8,62 \cdot 10^{-4}$	$-1,63 \cdot 10^{-3}$	$-9,44 \cdot 10^{-5}$	0,028

BMI = Body Mass Index. EF = Ejektionsfraktion. HF = Herzfrequenz. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. KHK = Koronare Herzkrankheit. KOF = Körperoberfläche. pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. n = 244.

## FT septal

Eine signifikante Verlängerung der FT septal bestand bei höheren Werten des Volumen des linken Vorhofs (pro KOF) und der linksventrikulären Masse (pro KOF), bei Männern im Vergleich zu Frauen, bei Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion und bei einer KHK (Tabelle 19). Männer hatten im Mittel eine 59,6 ms längere septal FT als Frauen. Bei

Teilnehmenden mit diastolischer Dysfunktion war die FT septal durchschnittlich 49,7 ms länger als bei Proband/innen ohne diastolische Dysfunktion. Eine signifikante Verkürzung der Herzzeit bestand mit höherer HF, größeren BMI-Werten und einem höheren diastolischen Blutdruck, wobei der Zusammenhang mit der HF höchstsignifikant war.

Tabelle 19: Einflussfaktoren auf die FT septal zu Baseline, univariates Modell

Einflussfaktoren	β-Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	3,19 · 10 <sup>-3</sup>	1,72 · 10 <sup>-3</sup>	4,67 · 10 <sup>-3</sup>	2,96 · 10 <sup>-5</sup>
Volumen linker Vorhof [ml]	1,65 · 10 <sup>-3</sup>	8,89 · 10 <sup>-4</sup>	2,42 · 10 <sup>-3</sup>	3,03 · 10 <sup>-5</sup>
Geschlecht	5,96 · 10 <sup>-2</sup>	2,31 · 10 <sup>-2</sup>	9,61 · 10 <sup>-2</sup>	1,47 · 10 <sup>-3</sup>
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	9,41 · 10 <sup>-4</sup>	3,03 · 10 <sup>-4</sup>	1,58 · 10 <sup>-3</sup>	4,09 · 10 <sup>-3</sup>
Linksventrikuläre Masse [g]	4,11 · 10 <sup>-4</sup>	1,18 · 10 <sup>-4</sup>	7,04 · 10 <sup>-4</sup>	6,32 · 10 <sup>-3</sup>
Diastolische Dysfunktion	4,97 · 10 <sup>-2</sup>	1,05 · 10 <sup>-2</sup>	8,89 · 10 <sup>-2</sup>	0,013
KHK	5,23 · 10 <sup>-2</sup>	2,68 · 10 <sup>-3</sup>	1,02 · 10 <sup>-1</sup>	0,039
Schlaganfall	3,69 · 10 <sup>-2</sup>	-3,33 · 10 <sup>-2</sup>	1,07 · 10 <sup>-1</sup>	0,301
Alter [Jahre]	1,98 · 10 <sup>-3</sup>	-2,05 · 10 <sup>-3</sup>	6,00 · 10 <sup>-3</sup>	0,334
Herzschwäche/-insuffizienz	3,31 · 10 <sup>-2</sup>	-3,53 · 10 <sup>-2</sup>	1,01 · 10 <sup>-1</sup>	0,341
KOF [cm · kg]	3,50 · 10 <sup>-2</sup>	-6,38 · 10 <sup>-2</sup>	1,34 · 10 <sup>-1</sup>	0,485
EF [%]	1,10 · 10 <sup>-3</sup>	-2,03 · 10 <sup>-3</sup>	4,23 · 10 <sup>-3</sup>	0,489
Hypertonus	9,93 · 10 <sup>-3</sup>	-3,20 · 10 <sup>-2</sup>	5,18 · 10 <sup>-2</sup>	0,641
Nierenerkrankung	7,55 · 10 <sup>-3</sup>	-3,62 · 10 <sup>-2</sup>	5,13 · 10 <sup>-2</sup>	0,734
Blutdruck systolisch [mmHg]	-1,03 · 10 <sup>-4</sup>	-1,17 · 10 <sup>-3</sup>	9,67 · 10 <sup>-4</sup>	0,850
pAVK	-1,95 · 10 <sup>-2</sup>	-6,72 · 10 <sup>-2</sup>	2,82 · 10 <sup>-2</sup>	0,422
Diabetes	-1,87 · 10 <sup>-2</sup>	-6,18 · 10 <sup>-2</sup>	2,44 · 10 <sup>-2</sup>	0,394
Füllungsindex E/e'	-4,80 · 10 <sup>-3</sup>	-9,99 · 10 <sup>-3</sup>	3,95 · 10 <sup>-4</sup>	0,070
Blutdruck diastolisch [mmHg]	-2,09 · 10 <sup>-3</sup>	-3,91 · 10 <sup>-3</sup>	-2,68 · 10 <sup>-4</sup>	0,025
BMI [g/m <sup>2</sup> ]	-5,02 · 10 <sup>-3</sup>	-9,31 · 10 <sup>-3</sup>	-7,36 · 10 <sup>-4</sup>	0,022
HF [1/min]	-1,33 · 10 <sup>-2</sup>	-1,39 · 10 <sup>-2</sup>	-1,26 · 10 <sup>-2</sup>	2,41 · 10 <sup>-100</sup>

BMI = Body Mass Index. EF = Ejektionsfraktion. HF = Herzfrequenz. KHK = Koronare Herzkrankheit. KOF = Körperoberfläche. FT = Füllungszeit. pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. n = 244.

## FT lateral

Auf die FT lateral hatten die gleichen Variablen einen signifikanten Einfluss wie auf die FT septal (Tabelle 20). Männer hatten durchschnittlich eine 63,1 ms längere FT lateral als Frauen. Bei Proband/innen mit diastolischer Dysfunktion war sie 41,0 ms länger als ohne die

Vorerkrankung. Eine Erhöhung des diastolischen Blutdrucks um 1 mmHg ging im Mittel mit einer um 3,0 ms verkürzten FT lateral einher.

Tabelle 20: Einflussfaktoren auf die FT lateral zu Baseline, univariates Modell

Einflussfaktoren	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Volumen linker Vorhof [ml]	$1,54 \cdot 10^{-3}$	$7,90 \cdot 10^{-4}$	$2,29 \cdot 10^{-3}$	$7,37 \cdot 10^{-5}$
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$3,03 \cdot 10^{-3}$	$1,54 \cdot 10^{-3}$	$4,52 \cdot 10^{-3}$	$8,77 \cdot 10^{-5}$
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$1,09 \cdot 10^{-3}$	$4,79 \cdot 10^{-4}$	$1,70 \cdot 10^{-3}$	$5,45 \cdot 10^{-4}$
Geschlecht	$6,31 \cdot 10^{-2}$	$2,72 \cdot 10^{-2}$	$9,90 \cdot 10^{-2}$	$6,35 \cdot 10^{-4}$
Linksventrikuläre Masse [g]	$4,72 \cdot 10^{-4}$	$1,89 \cdot 10^{-4}$	$7,54 \cdot 10^{-4}$	$1,19 \cdot 10^{-3}$
KHK	$5,91 \cdot 10^{-2}$	$8,53 \cdot 10^{-3}$	$1,10 \cdot 10^{-1}$	0,022
Diastolische Dysfunktion	$4,10 \cdot 10^{-2}$	$2,23 \cdot 10^{-3}$	$7,98 \cdot 10^{-2}$	0,038
Herzschwäche/-insuffizienz	$4,01 \cdot 10^{-2}$	$-2,81 \cdot 10^{-2}$	$1,08 \cdot 10^{-1}$	0,248
Schlaganfall	$3,98 \cdot 10^{-2}$	$-3,04 \cdot 10^{-2}$	$1,10 \cdot 10^{-1}$	0,265
KOF [cm · kg]	$5,22 \cdot 10^{-2}$	$-4,63 \cdot 10^{-2}$	$1,51 \cdot 10^{-1}$	0,297
Alter [Jahre]	$1,83 \cdot 10^{-3}$	$-2,36 \cdot 10^{-3}$	$6,02 \cdot 10^{-3}$	0,390
EF [%]	$6,94 \cdot 10^{-4}$	$-2,40 \cdot 10^{-3}$	$3,79 \cdot 10^{-3}$	0,659
Hypertonus	$7,63 \cdot 10^{-3}$	$-3,36 \cdot 10^{-2}$	$4,89 \cdot 10^{-2}$	0,716
Nierenerkrankung	$-6,54 \cdot 10^{-4}$	$-4,37 \cdot 10^{-2}$	$4,24 \cdot 10^{-2}$	0,976
Diabetes	$-1,21 \cdot 10^{-2}$	$-5,54 \cdot 10^{-2}$	$3,12 \cdot 10^{-2}$	0,582
pAVK	$-1,44 \cdot 10^{-2}$	$-6,19 \cdot 10^{-2}$	$3,32 \cdot 10^{-2}$	0,553
Blutdruck systolisch [mmHg]	$-5,12 \cdot 10^{-4}$	$-1,59 \cdot 10^{-3}$	$5,68 \cdot 10^{-4}$	0,351
Füllungsindex E/e'	$-5,30 \cdot 10^{-3}$	$-1,06 \cdot 10^{-2}$	$3,40 \cdot 10^{-5}$	0,051
BMI [g/m <sup>2</sup> ]	$-5,09 \cdot 10^{-3}$	$-9,17 \cdot 10^{-3}$	$-1,01 \cdot 10^{-3}$	0,015
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$-3,00 \cdot 10^{-3}$	$-4,86 \cdot 10^{-3}$	$-1,14 \cdot 10^{-3}$	$1,65 \cdot 10^{-3}$
HF [1/min]	$-1,33 \cdot 10^{-2}$	$-1,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,26 \cdot 10^{-2}$	$1,50 \cdot 10^{-102}$

BMI = Body Mass Index. EF = Ejektionsfraktion. HF = Herzfrequenz. KHK = Koronare Herzkrankheit. KOF = Körperoberfläche. FT = Füllungszeit. pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. n = 244.

### 3.3.2 Multivariate Analyse

Ob die gefundenen Zusammenhänge unter Einbeziehung weiterer Variablen in das Modell bestehen blieben, wurde mithilfe der multivariaten Regressionsanalyse untersucht. So sollten die Abhängigkeitsstrukturen genauer dargestellt werden. Da die HF bekanntermaßen und auch in unserer Studie einen relevanten Einfluss auf die Dauer der einzelnen vier Phasen hat (14,19,20,33,34), wurden im ersten Schritt jeweils die univariat signifikanten Variablen sowie

Alter und Geschlecht adjustiert auf die HF untersucht. In einem zweiten Schritt wurden alle dann noch signifikanten Parameter zusammen mit der HF, dem Alter und dem Geschlecht in ein gemeinsames Modell aufgenommen. Die Anzahl der untersuchten Proband/innen betrug weiterhin 244.

#### IVCT septal

Da in der univariaten Analyse Alter und EF einen signifikanten Zusammenhang mit der IVCT septal gezeigt hatten, wurden diese beiden Variablen auch multivariat untersucht. Beide waren adjustiert zur HF jeweils weiterhin signifikant. Beim Geschlecht war dies weiterhin nicht der Fall. Im gemeinsamen Modell von HF, Geschlecht, Alter und EF zeigte sich wieder mit höherem Alter eine signifikante Verlängerung der IVCT septal und mit einer größeren EF eine signifikante Verkürzung. Außerdem bestand hier bei Männern eine signifikant kürzere IVCT septal (Tabelle 21).

Tabelle 21: Einflussfaktoren auf die IVCT septal zu Baseline, multivariates Modell

Einflussfaktoren	β-Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
HF [1/min]	$-1,21 \cdot 10^{-4}$	$-2,75 \cdot 10^{-4}$	$3,36 \cdot 10^{-5}$	0,125
Geschlecht männlich	$-2,38 \cdot 10^{-3}$	$-5,40 \cdot 10^{-3}$	$6,37 \cdot 10^{-4}$	0,121
HF [1/min]	$-8,52 \cdot 10^{-5}$	$-2,36 \cdot 10^{-4}$	$6,56 \cdot 10^{-5}$	0,267
Alter [Jahre]	$4,02 \cdot 10^{-4}$	$8,36 \cdot 10^{-5}$	$7,21 \cdot 10^{-4}$	0,014
HF [1/min]	$-8,11 \cdot 10^{-5}$	$-2,34 \cdot 10^{-4}$	$7,21 \cdot 10^{-5}$	0,298
EF [%]	$-3,63 \cdot 10^{-4}$	$-6,13 \cdot 10^{-4}$	$-1,13 \cdot 10^{-4}$	$4,66 \cdot 10^{-3}$
HF [1/min]	$-1,05 \cdot 10^{-4}$	$-2,59 \cdot 10^{-4}$	$4,83 \cdot 10^{-5}$	0,178
Geschlecht männlich	$-3,66 \cdot 10^{-3}$	$-6,68 \cdot 10^{-3}$	$-6,29 \cdot 10^{-4}$	0,018
Alter [Jahre]	$3,60 \cdot 10^{-4}$	$4,42 \cdot 10^{-5}$	$6,75 \cdot 10^{-4}$	0,026
EF [%]	$-3,89 \cdot 10^{-4}$	$-6,40 \cdot 10^{-4}$	$-1,37 \cdot 10^{-4}$	$2,59 \cdot 10^{-3}$

*Multivariates Modell aus HF, Geschlecht, Alter, EF.* Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. EF = Ejektionsfraktion. HF = Herzfrequenz. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit.

#### IVCT lateral

Signifikante Einflussfaktoren auf die lateral gemessene IVCT waren univariat der diastolische und systolische Blutdruck, das Alter, die diastolische Dysfunktion, das Volumen des linken Vorhofs pro KOF, die Herzschwäche, die EF und die HF. Wie in Tabelle 22 ersichtlich hatte

nach Adjustierung auf die HF neu auch das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Dauer der IVCT lateral. Außerdem behielten im ersten Modell Alter, diastolischer und systolischer Blutdruck, EF und meistens auch die HF signifikante Werte. Im zweiten Modell (bestehend aus HF, Geschlecht, Alter und allen vorher signifikanten Variablen) kristallisierten sich die HF, das Geschlecht, das Alter und die EF als die einzigen weiterhin signifikanten Einflussfaktoren heraus. Die IVCT lateral war bei Männern durchschnittlich 4,7 ms kürzer als bei Frauen. Eine größere EF ging mit einer kürzeren IVCT lateral einher.

Tabelle 22: Einflussfaktoren auf die IVCT lateral zu Baseline, multivariates Modell

Einflussfaktoren	β-Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
HF [1/min]	$-2,20 \cdot 10^{-4}$	$-3,96 \cdot 10^{-4}$	$-4,42 \cdot 10^{-5}$	0,014
Geschlecht männlich	$-3,59 \cdot 10^{-3}$	$-7,03 \cdot 10^{-3}$	$-1,61 \cdot 10^{-4}$	0,040
HF [1/min]	$-1,74 \cdot 10^{-4}$	$-3,46 \cdot 10^{-4}$	$-1,11 \cdot 10^{-6}$	0,049
Alter [Jahre]	$4,66 \cdot 10^{-4}$	$8,20 \cdot 10^{-5}$	$8,51 \cdot 10^{-4}$	0,018
HF [1/min]	$-2,21 \cdot 10^{-4}$	$-3,93 \cdot 10^{-4}$	$-4,83 \cdot 10^{-5}$	0,012
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$2,65 \cdot 10^{-4}$	$9,12 \cdot 10^{-5}$	$4,39 \cdot 10^{-4}$	$2,97 \cdot 10^{-3}$
HF [1/min]	$-1,84 \cdot 10^{-4}$	$-3,56 \cdot 10^{-4}$	$-1,09 \cdot 10^{-5}$	0,037
Blutdruck systolisch [mmHg]	$1,08 \cdot 10^{-4}$	$8,52 \cdot 10^{-6}$	$2,07 \cdot 10^{-4}$	0,033
HF [1/min]	$-1,18 \cdot 10^{-4}$	$-2,99 \cdot 10^{-4}$	$6,44 \cdot 10^{-5}$	0,204
Diastolische Dysfunktion	$3,59 \cdot 10^{-3}$	$-1,39 \cdot 10^{-4}$	$7,31 \cdot 10^{-3}$	0,059
HF [1/min]	$-1,74 \cdot 10^{-4}$	$-3,48 \cdot 10^{-4}$	$-2,39 \cdot 10^{-7}$	$4,97 \cdot 10^{-2}$
Herzschwäche	$5,93 \cdot 10^{-3}$	$-3,91 \cdot 10^{-4}$	$1,23 \cdot 10^{-2}$	0,066
HF [1/min]	$-1,41 \cdot 10^{-4}$	$-3,23 \cdot 10^{-4}$	$4,07 \cdot 10^{-5}$	0,128
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$1,18 \cdot 10^{-4}$	$-3,08 \cdot 10^{-5}$	$2,67 \cdot 10^{-4}$	0,120
HF [1/min]	$-1,67 \cdot 10^{-4}$	$-3,44 \cdot 10^{-4}$	$9,69 \cdot 10^{-6}$	0,064
EF [%]	$-4,00 \cdot 10^{-4}$	$-6,91 \cdot 10^{-4}$	$-1,10 \cdot 10^{-4}$	$7,15 \cdot 10^{-3}$
HF [1/min]	$-2,28 \cdot 10^{-4}$	$-4,03 \cdot 10^{-4}$	$-5,38 \cdot 10^{-5}$	0,011
Geschlecht männlich	$-4,70 \cdot 10^{-3}$	$-8,26 \cdot 10^{-3}$	$-1,14 \cdot 10^{-3}$	0,010
Alter [Jahre]	$5,43 \cdot 10^{-4}$	$1,62 \cdot 10^{-4}$	$9,24 \cdot 10^{-4}$	$5,40 \cdot 10^{-3}$
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$2,35 \cdot 10^{-4}$	$-2,86 \cdot 10^{-5}$	$4,98 \cdot 10^{-4}$	0,080
Blutdruck systolisch [mmHg]	$4,45 \cdot 10^{-5}$	$-1,04 \cdot 10^{-4}$	$1,93 \cdot 10^{-4}$	0,556
EF [%]	$-4,32 \cdot 10^{-4}$	$-7,17 \cdot 10^{-4}$	$-1,47 \cdot 10^{-4}$	$3,10 \cdot 10^{-3}$

Multivariates Modell aus HF, Geschlecht, Alter, DBP, SBP, diastolische Dysfunktion, Herzschwäche, Volumen linker Vorhof pro KOF, EF. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. DBP = diastolischer Blutdruck. EF = Ejektionsfraktion. HF = Herzfrequenz. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit. KOF = Körperoberfläche. SBP = systolischer Blutdruck.



## ET septal

Das Alter und die univariat fünf signifikanten Variablen Geschlecht, HF, EF, Volumen linker Vorhof und dieses pro KOF in Bezug auf die ET septal wurden multivariat untersucht (Tabelle 23). Im ersten Modell zeigte neu auch das Alter einen signifikanten Zusammenhang, wobei das Volumen des linken Vorhofs (pro KOF) seine starke Bedeutung verlor. Im letzten Modell wiesen nur HF, Geschlecht und Alter signifikante Werte auf. Bei Männern war die ET septal durchschnittlich 13,9 ms kürzer als bei Frauen. Eine Erhöhung des Alters um ein Jahr ging mit einer um 0,9 ms kürzeren ET septal einher.

Tabelle 23: Einflussfaktoren auf die ET septal zu Baseline, multivariates Modell

Einflussfaktoren	β-Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
HF [1/min]	$-2,14 \cdot 10^{-3}$	$-2,45 \cdot 10^{-3}$	$-1,84 \cdot 10^{-3}$	$2,80 \cdot 10^{-32}$
Geschlecht männlich	$-1,60 \cdot 10^{-2}$	$-2,18 \cdot 10^{-2}$	$-1,01 \cdot 10^{-2}$	$2,10 \cdot 10^{-7}$
HF [1/min]	$-2,03 \cdot 10^{-3}$	$-2,34 \cdot 10^{-3}$	$-1,72 \cdot 10^{-3}$	$5,45 \cdot 10^{-29}$
Alter [Jahre]	$-1,12 \cdot 10^{-3}$	$-1,77 \cdot 10^{-3}$	$-4,69 \cdot 10^{-4}$	$8,27 \cdot 10^{-4}$
HF [1/min]	$-1,99 \cdot 10^{-3}$	$-2,30 \cdot 10^{-3}$	$-1,68 \cdot 10^{-3}$	$2,43 \cdot 10^{-27}$
EF [%]	$7,41 \cdot 10^{-4}$	$2,31 \cdot 10^{-4}$	$1,25 \cdot 10^{-3}$	$4,61 \cdot 10^{-3}$
HF [1/min]	$-1,99 \cdot 10^{-3}$	$-2,32 \cdot 10^{-3}$	$-1,67 \cdot 10^{-3}$	$8,70 \cdot 10^{-26}$
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$8,58 \cdot 10^{-5}$	$-1,74 \cdot 10^{-4}$	$3,46 \cdot 10^{-4}$	0,516
HF [1/min]	$-2,00 \cdot 10^{-3}$	$-2,33 \cdot 10^{-3}$	$-1,67 \cdot 10^{-3}$	$6,15 \cdot 10^{-26}$
Volumen linker Vorhof [ml]	$3,24 \cdot 10^{-5}$	$-1,02 \cdot 10^{-4}$	$1,67 \cdot 10^{-4}$	0,636
HF [1/min]	$-2,16 \cdot 10^{-3}$	$-2,46 \cdot 10^{-3}$	$-1,86 \cdot 10^{-3}$	$1,99 \cdot 10^{-32}$
Geschlecht männlich	$-1,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,98 \cdot 10^{-2}$	$-7,99 \cdot 10^{-3}$	$5,96 \cdot 10^{-6}$
Alter [Jahre]	$-8,77 \cdot 10^{-4}$	$-1,49 \cdot 10^{-3}$	$-2,60 \cdot 10^{-4}$	$5,52 \cdot 10^{-3}$
EF [%]	$4,44 \cdot 10^{-4}$	$-4,69 \cdot 10^{-5}$	$9,35 \cdot 10^{-4}$	0,076

*Multivariates Modell aus HF, Geschlecht, Alter, EF, Volumen linker Vorhof (pro KOF).* Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. EF = Ejektionsfraktion. ET = Auswurfzeit. HF = Herzfrequenz. KOF = Körperoberfläche.

## ET lateral

Im ersten Modell der multivariaten Analyse stellten HF, Geschlecht, Alter und EF weiterhin signifikante Einflussfaktoren der ET lateral dar (Tabelle 24). Wie bei der ET septal waren im zweiten Modell noch HF, Geschlecht und Alter signifikant. Männer wiesen im Mittel eine um 16,2 ms kürzere ET lateral auf als Frauen. Ein um ein Jahr höheres Alter ging durchschnittlich mit einer 1,1 ms kürzeren ET lateral einher.

Tabelle 24: Einflussfaktoren auf die ET lateral zu Baseline, multivariates Modell

Einflussfaktoren	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
HF [1/min]	$-2,07 \cdot 10^{-3}$	$-2,43 \cdot 10^{-3}$	$-1,72 \cdot 10^{-3}$	$3,82 \cdot 10^{-24}$
Geschlecht männlich	$-1,74 \cdot 10^{-2}$	$-2,43 \cdot 10^{-2}$	$-1,05 \cdot 10^{-2}$	$1,50 \cdot 10^{-6}$
HF [1/min]	$-1,95 \cdot 10^{-3}$	$-2,31 \cdot 10^{-3}$	$-1,58 \cdot 10^{-3}$	$2,02 \cdot 10^{-21}$
Alter [Jahre]	$-1,28 \cdot 10^{-3}$	$-2,09 \cdot 10^{-3}$	$-4,75 \cdot 10^{-4}$	$1,98 \cdot 10^{-3}$
HF [1/min]	$-1,96 \cdot 10^{-3}$	$-2,34 \cdot 10^{-3}$	$-1,58 \cdot 10^{-3}$	$2,01 \cdot 10^{-20}$
EF [%]	$6,94 \cdot 10^{-4}$	$7,62 \cdot 10^{-5}$	$1,31 \cdot 10^{-3}$	0,028
HF [1/min]	$-1,97 \cdot 10^{-3}$	$-2,35 \cdot 10^{-3}$	$-1,58 \cdot 10^{-3}$	$5,46 \cdot 10^{-20}$
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$-2,91 \cdot 10^{-5}$	$-3,42 \cdot 10^{-4}$	$2,84 \cdot 10^{-4}$	0,855
HF [1/min]	$-2,14 \cdot 10^{-3}$	$-2,51 \cdot 10^{-3}$	$-1,78 \cdot 10^{-3}$	$9,61 \cdot 10^{-25}$
Geschlecht männlich	$-1,62 \cdot 10^{-2}$	$-2,32 \cdot 10^{-2}$	$-9,10 \cdot 10^{-3}$	$1,06 \cdot 10^{-5}$
Alter [Jahre]	$-1,05 \cdot 10^{-3}$	$-1,83 \cdot 10^{-3}$	$-2,67 \cdot 10^{-4}$	$8,79 \cdot 10^{-3}$
EF [%]	$3,70 \cdot 10^{-4}$	$-2,25 \cdot 10^{-4}$	$9,64 \cdot 10^{-4}$	0,222

Multivariates Modell aus HF, Geschlecht, Alter, EF, Volumen linker Vorhof pro KOF. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. EF = Ejektionsfraktion. ET = Auswurfzeit. HF = Herzfrequenz. KOF = Körperoberfläche.

## IVRT septal

Im ersten multivariaten Modell waren von den elf untersuchten Variablen die HF, das Alter, E/e<sup>‘</sup>, der diastolische und der systolische Blutdruck, die linksventrikuläre Masse (pro KOF), die diastolische Dysfunktion, der Schlaganfall und die EF weiterhin signifikant. Als entscheidende Einflussfaktoren auf die IVRT septal stellten sich wegen Signifikanz im letzten gemeinsamen Modell folgende fünf Variablen heraus: HF, E/e<sup>‘</sup>, diastolischer Blutdruck, Schlaganfall in der Anamnese und EF. Größere Werte des diastolischen Blutdrucks und des Füllungsindex E/e<sup>‘</sup> gingen mit einer längeren IVRT septal einher. Eine Verkürzung der Zeit war dagegen bei einer größeren HF, EF und Vorhandensein eines Schlaganfalls in der Anamnese zu bemerken. Proband/innen hatten nach Schlaganfall im Mittel eine 20,0 ms kürzere IVRT septal. Bei einer um 10 % höheren EF, war die IVRT septal im Mittel 13,3 ms kürzer.

Tabelle 25: Einflussfaktoren auf die IVRT septal zu Baseline, multivariates Modell

Einflussfaktoren	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
HF [1/min]	$-7,54 \cdot 10^{-4}$	$-1,12 \cdot 10^{-3}$	$-3,94 \cdot 10^{-4}$	$5,40 \cdot 10^{-5}$
Geschlecht männlich	$4,41 \cdot 10^{-3}$	$-2,62 \cdot 10^{-3}$	$1,14 \cdot 10^{-2}$	0,218
HF [1/min]	$-7,66 \cdot 10^{-4}$	$-1,12 \cdot 10^{-3}$	$-4,12 \cdot 10^{-4}$	$2,93 \cdot 10^{-5}$
Alter [Jahre]	$7,71 \cdot 10^{-4}$	$2,44 \cdot 10^{-5}$	$1,52 \cdot 10^{-3}$	0,043
HF [1/min]	$-8,33 \cdot 10^{-4}$	$-1,17 \cdot 10^{-3}$	$-5,00 \cdot 10^{-4}$	$1,67 \cdot 10^{-6}$
Füllungsindex E/e'	$2,78 \cdot 10^{-3}$	$1,88 \cdot 10^{-3}$	$3,68 \cdot 10^{-3}$	$5,57 \cdot 10^{-9}$
HF [1/min]	$-8,66 \cdot 10^{-4}$	$-1,21 \cdot 10^{-3}$	$-5,20 \cdot 10^{-4}$	$1,62 \cdot 10^{-6}$
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$6,40 \cdot 10^{-4}$	$3,07 \cdot 10^{-4}$	$9,72 \cdot 10^{-4}$	$1,92 \cdot 10^{-4}$
HF [1/min]	$-7,17 \cdot 10^{-4}$	$-1,17 \cdot 10^{-3}$	$-2,66 \cdot 10^{-4}$	$2,00 \cdot 10^{-3}$
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$2,26 \cdot 10^{-4}$	$9,98 \cdot 10^{-5}$	$3,52 \cdot 10^{-4}$	$5,30 \cdot 10^{-4}$
HF [1/min]	$-7,44 \cdot 10^{-4}$	$-1,20 \cdot 10^{-3}$	$-2,91 \cdot 10^{-4}$	$1,43 \cdot 10^{-3}$
Linksventrikuläre Masse [g]	$9,36 \cdot 10^{-5}$	$3,56 \cdot 10^{-5}$	$1,52 \cdot 10^{-4}$	$1,74 \cdot 10^{-3}$
HF [1/min]	$-7,79 \cdot 10^{-4}$	$-1,13 \cdot 10^{-3}$	$-4,29 \cdot 10^{-4}$	$1,79 \cdot 10^{-5}$
Blutdruck systolisch [mmHg]	$2,67 \cdot 10^{-4}$	$7,07 \cdot 10^{-5}$	$4,62 \cdot 10^{-4}$	$7,88 \cdot 10^{-3}$
HF [1/min]	$-6,55 \cdot 10^{-4}$	$-1,01 \cdot 10^{-3}$	$-3,01 \cdot 10^{-4}$	$3,40 \cdot 10^{-4}$
Diastolische Dysfunktion	$8,52 \cdot 10^{-3}$	$1,30 \cdot 10^{-3}$	$1,58 \cdot 10^{-2}$	0,021
HF [1/min]	$-7,97 \cdot 10^{-4}$	$-1,15 \cdot 10^{-3}$	$-4,46 \cdot 10^{-4}$	$1,27 \cdot 10^{-5}$
Schlaganfall	$-1,42 \cdot 10^{-2}$	$-2,71 \cdot 10^{-2}$	$-1,19 \cdot 10^{-3}$	0,033
HF [1/min]	$-7,43 \cdot 10^{-4}$	$-1,08 \cdot 10^{-3}$	$-4,03 \cdot 10^{-4}$	$2,52 \cdot 10^{-5}$
EF [%]	$-1,06 \cdot 10^{-3}$	$-1,61 \cdot 10^{-3}$	$-5,08 \cdot 10^{-4}$	$1,97 \cdot 10^{-4}$
HF [1/min]	$-8,31 \cdot 10^{-4}$	$-1,23 \cdot 10^{-3}$	$-4,30 \cdot 10^{-4}$	$7,05 \cdot 10^{-5}$
Geschlecht männlich	$3,99 \cdot 10^{-3}$	$-5,56 \cdot 10^{-3}$	$1,35 \cdot 10^{-2}$	0,410
Alter [Jahre]	$7,13 \cdot 10^{-4}$	$-1,29 \cdot 10^{-4}$	$1,56 \cdot 10^{-3}$	0,097
Füllungsindex E/e'	$1,68 \cdot 10^{-3}$	$6,44 \cdot 10^{-4}$	$2,71 \cdot 10^{-3}$	$1,64 \cdot 10^{-3}$
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$7,31 \cdot 10^{-4}$	$1,81 \cdot 10^{-4}$	$1,28 \cdot 10^{-3}$	$9,53 \cdot 10^{-3}$
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$1,65 \cdot 10^{-4}$	$-2,87 \cdot 10^{-4}$	$6,17 \cdot 10^{-4}$	0,471
Linksventrikuläre Masse [g]	$-8,56 \cdot 10^{-6}$	$-2,28 \cdot 10^{-4}$	$2,11 \cdot 10^{-4}$	0,939
Diastolische Dysfunktion	$-5,90 \cdot 10^{-4}$	$-8,90 \cdot 10^{-3}$	$7,73 \cdot 10^{-3}$	0,889
Blutdruck systolisch [mmHg]	$-8,64 \cdot 10^{-5}$	$-3,93 \cdot 10^{-4}$	$2,20 \cdot 10^{-4}$	0,578
Schlaganfall	$-2,00 \cdot 10^{-2}$	$-3,43 \cdot 10^{-2}$	$-5,75 \cdot 10^{-3}$	$6,33 \cdot 10^{-3}$
EF [%]	$-1,33 \cdot 10^{-3}$	$-2,00 \cdot 10^{-3}$	$-6,65 \cdot 10^{-4}$	$1,27 \cdot 10^{-4}$

Multivariates Modell aus HF, Geschlecht, Alter, E/e', DBP, LVM (pro KOF), SBP, diastolische Dysfunktion, Schlaganfall, EF. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. DBP = diastolischer Blutdruck. EF = Ejektionsfraktion. HF = Herzfrequenz. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. KOF = Körperoberfläche. LVM = linksventrikuläre Masse. SBP = systolischer Blutdruck.

## IVRT lateral

Multivariate Analysen zur IVRT lateral wurden mit den Variablen HF, Geschlecht, Alter, Blutdruck diastolisch und systolisch, E/e', linksventrikuläre Masse (pro KOF) und BMI durchgeführt (Tabelle 26). Nach Adjustierung auf die HF blieben das Geschlecht, der

systolische und der diastolische Blutdruck und E/e' signifikant. Die HF selbst erreichte in manchen Konstellationen Signifikanz. Im zusammengefassten zweiten Modell behielten das Geschlecht, der diastolische Blutdruck und E/e' signifikante Werte. Männer wiesen eine längere IVRT lateral auf als Frauen. Eine Erhöhung des diastolischen Blutdruckwerts um 1 mmHg verlängerte die IVRT lateral im Mittel um 0,8 ms, ein um eins erhöhter Füllungsindex E/e' um 1,0 ms.

Tabelle 26: Einflussfaktoren auf die IVRT lateral zu Baseline, multivariates Modell

Einflussfaktoren	β-Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
HF [1/min]	$-2,65 \cdot 10^{-4}$	$-6,20 \cdot 10^{-4}$	$8,90 \cdot 10^{-5}$	0,141
Geschlecht männlich	$8,41 \cdot 10^{-3}$	$1,52 \cdot 10^{-3}$	$1,53 \cdot 10^{-2}$	0,017
HF [1/min]	$-3,29 \cdot 10^{-4}$	$-6,81 \cdot 10^{-4}$	$2,25 \cdot 10^{-5}$	0,066
Alter [Jahre]	$5,66 \cdot 10^{-4}$	$-2,16 \cdot 10^{-4}$	$1,35 \cdot 10^{-3}$	0,155
HF [1/min]	$-4,15 \cdot 10^{-4}$	$-7,61 \cdot 10^{-4}$	$-6,89 \cdot 10^{-5}$	0,019
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$5,93 \cdot 10^{-4}$	$2,51 \cdot 10^{-4}$	$9,34 \cdot 10^{-4}$	$7,46 \cdot 10^{-4}$
HF [1/min]	$-3,31 \cdot 10^{-4}$	$-6,76 \cdot 10^{-4}$	$1,50 \cdot 10^{-5}$	0,061
Blutdruck systolisch [mmHg]	$3,03 \cdot 10^{-4}$	$1,07 \cdot 10^{-4}$	$4,99 \cdot 10^{-4}$	$2,56 \cdot 10^{-3}$
HF [1/min]	$-3,37 \cdot 10^{-4}$	$-6,96 \cdot 10^{-4}$	$2,27 \cdot 10^{-5}$	0,066
Füllungsindex E/e'	$1,29 \cdot 10^{-3}$	$3,00 \cdot 10^{-4}$	$2,28 \cdot 10^{-3}$	0,011
HF [1/min]	$-5,20 \cdot 10^{-4}$	$-9,20 \cdot 10^{-4}$	$-1,20 \cdot 10^{-4}$	0,011
Linksventrikuläre Masse [g]	$4,03 \cdot 10^{-5}$	$-1,11 \cdot 10^{-5}$	$9,17 \cdot 10^{-5}$	0,124
HF [1/min]	$-5,19 \cdot 10^{-4}$	$-9,20 \cdot 10^{-4}$	$-1,17 \cdot 10^{-4}$	0,012
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$8,41 \cdot 10^{-5}$	$-2,77 \cdot 10^{-5}$	$1,96 \cdot 10^{-4}$	0,139
HF [1/min]	$-2,90 \cdot 10^{-4}$	$-6,44 \cdot 10^{-4}$	$6,38 \cdot 10^{-5}$	0,108
BMI [g/m <sup>2</sup> ]	$-7,63 \cdot 10^{-4}$	$-1,54 \cdot 10^{-3}$	$1,16 \cdot 10^{-5}$	0,054
HF [1/min]	$-3,30 \cdot 10^{-4}$	$-6,86 \cdot 10^{-4}$	$2,62 \cdot 10^{-5}$	0,069
Geschlecht männlich	$8,72 \cdot 10^{-3}$	$1,55 \cdot 10^{-3}$	$1,59 \cdot 10^{-2}$	0,017
Alter [Jahre]	$6,26 \cdot 10^{-4}$	$-1,70 \cdot 10^{-4}$	$1,42 \cdot 10^{-3}$	0,122
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$7,95 \cdot 10^{-4}$	$2,60 \cdot 10^{-4}$	$1,33 \cdot 10^{-3}$	$3,77 \cdot 10^{-3}$
Füllungsindex E/e'	$1,02 \cdot 10^{-3}$	$3,58 \cdot 10^{-5}$	$2,00 \cdot 10^{-3}$	0,042
Blutdruck systolisch [mmHg]	$-1,03 \cdot 10^{-4}$	$-4,09 \cdot 10^{-4}$	$2,03 \cdot 10^{-4}$	0,508

Multivariates Modell aus HF, Geschlecht, Alter, DBP, SBP, E/e', LVM (pro KOF), BMI. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. BMI = Body Mass Index. DBP = diastolischer Blutdruck. HF = Herzfrequenz. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. KOF = Körperoberfläche. LVM = linksventrikuläre Masse. SBP = systolischer Blutdruck.

## FT septal

Nach Adjustierung auf die HF behielten von den zahlreichen univariat signifikanten Variablen nur der diastolische Blutdruck und die HF signifikante Werte (Tabelle 27). Die HF wies extrem

kleine p-Werte im Bereich von bis zu  $10^{-100}$  auf. Auch im zweiten Modell waren diastolischer Blutdruck und HF signifikant.

Tabelle 27: Einflussfaktoren auf die FT septal zu Baseline, multivariates Modell

Einflussfaktoren	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
HF [1/min]	$-1,32 \cdot 10^{-2}$	$-1,38 \cdot 10^{-2}$	$-1,25 \cdot 10^{-2}$	$3,50 \cdot 10^{-98}$
Geschlecht männlich	$1,00 \cdot 10^{-2}$	$-3,07 \cdot 10^{-3}$	$2,32 \cdot 10^{-2}$	0,133
HF [1/min]	$-1,33 \cdot 10^{-2}$	$-1,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,26 \cdot 10^{-2}$	$8,94 \cdot 10^{-100}$
Alter [Jahre]	$-4,73 \cdot 10^{-4}$	$-1,87 \cdot 10^{-3}$	$9,28 \cdot 10^{-4}$	0,507
HF [1/min]	$-1,32 \cdot 10^{-2}$	$-1,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,26 \cdot 10^{-2}$	$4,32 \cdot 10^{-99}$
KHK	$6,96 \cdot 10^{-3}$	$-1,05 \cdot 10^{-2}$	$2,44 \cdot 10^{-2}$	0,433
HF [1/min]	$-1,32 \cdot 10^{-2}$	$-1,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,25 \cdot 10^{-2}$	$9,90 \cdot 10^{-96}$
Volumen linker Vorhof [ml]	$6,28 \cdot 10^{-5}$	$-2,22 \cdot 10^{-4}$	$3,48 \cdot 10^{-4}$	0,664
HF [1/min]	$-1,32 \cdot 10^{-2}$	$-1,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,25 \cdot 10^{-2}$	$1,04 \cdot 10^{-95}$
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$1,05 \cdot 10^{-4}$	$-4,45 \cdot 10^{-4}$	$6,55 \cdot 10^{-4}$	0,707
HF [1/min]	$-1,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,48 \cdot 10^{-2}$	$-1,31 \cdot 10^{-2}$	$8,17 \cdot 10^{-74}$
Linksventrikuläre Masse [g]	$1,62 \cdot 10^{-5}$	$-8,88 \cdot 10^{-5}$	$1,21 \cdot 10^{-4}$	0,761
HF [1/min]	$-1,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,48 \cdot 10^{-2}$	$-1,31 \cdot 10^{-2}$	$1,21 \cdot 10^{-73}$
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$3,35 \cdot 10^{-5}$	$-1,96 \cdot 10^{-4}$	$2,63 \cdot 10^{-4}$	0,774
HF [1/min]	$-1,32 \cdot 10^{-2}$	$-1,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,25 \cdot 10^{-2}$	$6,25 \cdot 10^{-94}$
Diastolische Dysfunktion	$-1,74 \cdot 10^{-3}$	$-1,59 \cdot 10^{-2}$	$1,24 \cdot 10^{-2}$	0,809
HF [1/min]	$-1,32 \cdot 10^{-2}$	$-1,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,26 \cdot 10^{-2}$	$7,20 \cdot 10^{-99}$
BMI [g/m <sup>2</sup> ]	$-5,88 \cdot 10^{-4}$	$-2,10 \cdot 10^{-3}$	$9,29 \cdot 10^{-4}$	0,446
HF [1/min]	$-1,32 \cdot 10^{-2}$	$-1,38 \cdot 10^{-2}$	$-1,25 \cdot 10^{-2}$	$4,89 \cdot 10^{-100}$
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$-7,75 \cdot 10^{-4}$	$-1,41 \cdot 10^{-3}$	$-1,42 \cdot 10^{-4}$	0,017
HF [1/min]	$-1,31 \cdot 10^{-2}$	$-1,38 \cdot 10^{-2}$	$-1,25 \cdot 10^{-2}$	$6,83 \cdot 10^{-98}$
Geschlecht männlich	$9,35 \cdot 10^{-3}$	$-3,64 \cdot 10^{-3}$	$2,23 \cdot 10^{-2}$	0,158
Alter [Jahre]	$-9,45 \cdot 10^{-4}$	$-2,36 \cdot 10^{-3}$	$4,71 \cdot 10^{-4}$	0,190
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$-8,44 \cdot 10^{-4}$	$-1,49 \cdot 10^{-3}$	$-1,95 \cdot 10^{-4}$	0,011

Multivariates Modell aus HF, Geschlecht, Alter, KHK, VLA (pro KOF), LVM (pro KOF), diastolische Dysfunktion, BMI, DBP. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. BMI = Body Mass Index. HF = Herzfrequenz. KHK = Koronare Herzkrankheit. KOF = Körperoberfläche. LVM = linksventrikuläre Masse. FT = Füllungszeit. SBP = systolischer Blutdruck. VLA = Volumen linker Vorhof.

#### FT lateral

Im Rahmen der multivariaten Analyse der FT lateral zeigten sich im ersten Schritt HF, diastolischer Blutdruck und Geschlecht signifikant (Tabelle 28). Im zweiten Modell war das nur noch bei der HF und dem diastolischen Blutdruck der Fall. Höhere diastolische Blutdruckwerte gingen mit kürzeren lateralen FTs einher. Männer hatten im Durchschnitt eine tendenziell aber nicht signifikant längere FT lateral als Frauen ( $p = 0,050$ ).

Tabelle 28: Einflussfaktoren auf die FT lateral zu Baseline, multivariates Modell

Einflussfaktoren	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
HF [1/min]	$-1,31 \cdot 10^{-2}$	$-1,38 \cdot 10^{-2}$	$-1,25 \cdot 10^{-2}$	$1,60 \cdot 10^{-100}$
Geschlecht männlich	$1,38 \cdot 10^{-2}$	$9,61 \cdot 10^{-4}$	$2,67 \cdot 10^{-2}$	0,035
HF [1/min]	$-1,33 \cdot 10^{-2}$	$-1,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,26 \cdot 10^{-2}$	$6,25 \cdot 10^{-102}$
Alter [Jahre]	$-9,46 \cdot 10^{-5}$	$-1,55 \cdot 10^{-3}$	$1,36 \cdot 10^{-3}$	0,898
HF [1/min]	$-1,35 \cdot 10^{-2}$	$-1,43 \cdot 10^{-2}$	$-1,27 \cdot 10^{-2}$	$3,10 \cdot 10^{-73}$
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$2,22 \cdot 10^{-4}$	$-5,83 \cdot 10^{-6}$	$4,49 \cdot 10^{-4}$	0,056
HF [1/min]	$-1,35 \cdot 10^{-2}$	$-1,44 \cdot 10^{-2}$	$-1,27 \cdot 10^{-2}$	$2,26 \cdot 10^{-73}$
Linksventrikuläre Masse [g]	$9,02 \cdot 10^{-5}$	$-1,50 \cdot 10^{-5}$	$1,95 \cdot 10^{-4}$	0,092
HF [1/min]	$-1,32 \cdot 10^{-2}$	$-1,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,25 \cdot 10^{-2}$	$3,00 \cdot 10^{-101}$
KHK	$1,06 \cdot 10^{-2}$	$-7,26 \cdot 10^{-3}$	$2,84 \cdot 10^{-2}$	0,244
HF [1/min]	$-1,31 \cdot 10^{-2}$	$-1,38 \cdot 10^{-2}$	$-1,25 \cdot 10^{-2}$	$1,49 \cdot 10^{-97}$
Volumen linker Vorhof [ml]	$1,23 \cdot 10^{-4}$	$-1,57 \cdot 10^{-4}$	$4,02 \cdot 10^{-4}$	0,387
HF [1/min]	$-1,31 \cdot 10^{-2}$	$-1,38 \cdot 10^{-2}$	$-1,25 \cdot 10^{-2}$	$1,47 \cdot 10^{-97}$
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$1,88 \cdot 10^{-4}$	$-3,67 \cdot 10^{-4}$	$7,43 \cdot 10^{-4}$	0,504
HF [1/min]	$-1,31 \cdot 10^{-2}$	$-1,38 \cdot 10^{-2}$	$-1,25 \cdot 10^{-2}$	$2,84 \cdot 10^{-95}$
Diastolische Dysfunktion	$-2,59 \cdot 10^{-3}$	$-1,65 \cdot 10^{-2}$	$1,13 \cdot 10^{-2}$	0,713
HF [1/min]	$-1,32 \cdot 10^{-2}$	$-1,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,25 \cdot 10^{-2}$	$5,67 \cdot 10^{-101}$
BMI [g/m <sup>2</sup> ]	$-6,60 \cdot 10^{-4}$	$-2,11 \cdot 10^{-3}$	$7,87 \cdot 10^{-4}$	0,370
HF [1/min]	$-1,31 \cdot 10^{-2}$	$-1,37 \cdot 10^{-2}$	$-1,25 \cdot 10^{-2}$	$1,88 \cdot 10^{-103}$
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$-1,33 \cdot 10^{-3}$	$-1,97 \cdot 10^{-3}$	$-1,40 \cdot 10^{-2}$	$5,95 \cdot 10^{-5}$
HF [1/min]	$-1,30 \cdot 10^{-2}$	$-1,36 \cdot 10^{-2}$	$-1,23 \cdot 10^{-2}$	$2,76 \cdot 10^{-101}$
Geschlecht männlich	$1,25 \cdot 10^{-2}$	$-4,72 \cdot 10^{-7}$	$2,50 \cdot 10^{-2}$	0,050
Alter [Jahre]	$-6,98 \cdot 10^{-4}$	$-2,12 \cdot 10^{-3}$	$7,21 \cdot 10^{-4}$	0,334
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$-1,34 \cdot 10^{-3}$	$-1,99 \cdot 10^{-3}$	$-6,94 \cdot 10^{-4}$	$6,10 \cdot 10^{-5}$

Multivariates Modell aus HF, Geschlecht, Alter, LVM (pro KOF), KHK, VLA (pro KOF), diastolische Dysfunktion, BMI, DBP. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. DBP = diastolischer Blutdruck. HF = Herzfrequenz. KHK = Koronare Herzkrankheit. KOF = Körperoberfläche. LVM = linksventrikuläre Masse. FT = Füllungszeit. SBP = systolischer Blutdruck. VLA = Volumen linker Vorhof.

### 3.3.3 Zusammenfassung der Querschnittsauswertung

Tabelle 29 zeigt die wichtigsten Ergebnisse der Querschnittsanalyse auf einen Blick. Aufgeführt sind diejenigen Variablen, die sich jeweils im zweiten multivariaten Modell als signifikante Einflussfaktoren herausgestellt hatten. Sie sind im Folgenden auch grafisch dargestellt.

Tabelle 29: Zusammenfassung der Querschnittsanalyse

Herzzeiten zu Baseline	Signifikante Variablen im zweiten multivariaten Modell mit	
	positivem $\beta$ -Schätzer	negativem $\beta$ -Schätzer
IVCT septal	Alter	EF, Geschlecht
IVCT lateral	Alter	EF, Geschlecht, HF
ET septal		Alter, Geschlecht, HF
ET lateral		Alter, Geschlecht, HF
IVRT septal	DBP, E/e'	EF, HF, Schlaganfall
IVRT lateral	DBP, E/e', Geschlecht	
FT septal		DBP, HF
FT lateral		DBP, HF

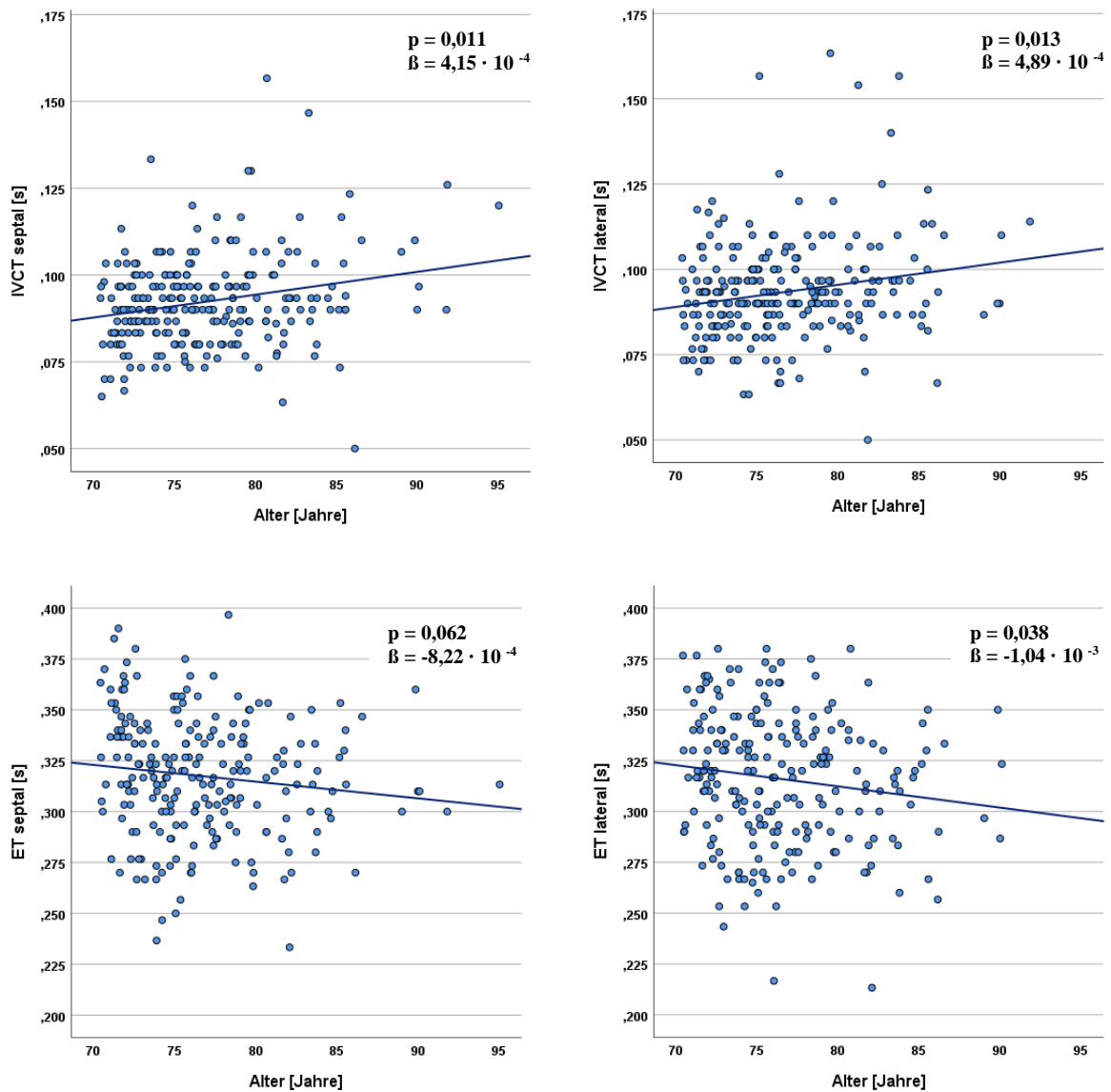
Variablen innerhalb einer Zelle alphabetisch geordnet. DBP = diastolischer Blutdruck. EF = Ejektionsfraktion. ET = Auswurfzeit. HF = Herzfrequenz. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. FT = Füllungszeit.

### 3.3.3.1 Systolische Herzzeiten

Die vier Variablen Alter, Geschlecht, EF und HF zeigten jeweils signifikante Zusammenhänge mit bestimmten systolischen Herzzeiten. Den Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht und EF mit IVCT und ET zeigen die folgenden Abbildungen. Der Einfluss der HF auf die Herzzeiten ist exemplarisch an der FT septal weiter unten in Abbildung 11 dargestellt.

In der untersuchten Population von über 70-Jährigen war ein höheres Alter mit einer längeren IVCT (septal und lateral) und mit einer kürzeren ET (septal und lateral) verbunden. Dieser Zusammenhang war im zweiten multivariaten Modell hinsichtlich aller vier systolischen Herzzeiten signifikant, im univariaten Modell bei allen außer der ET septal (Abbildung 8).

Abbildung 8: Einfluss des Alters auf die systolischen Herzzeiten zu Baseline.

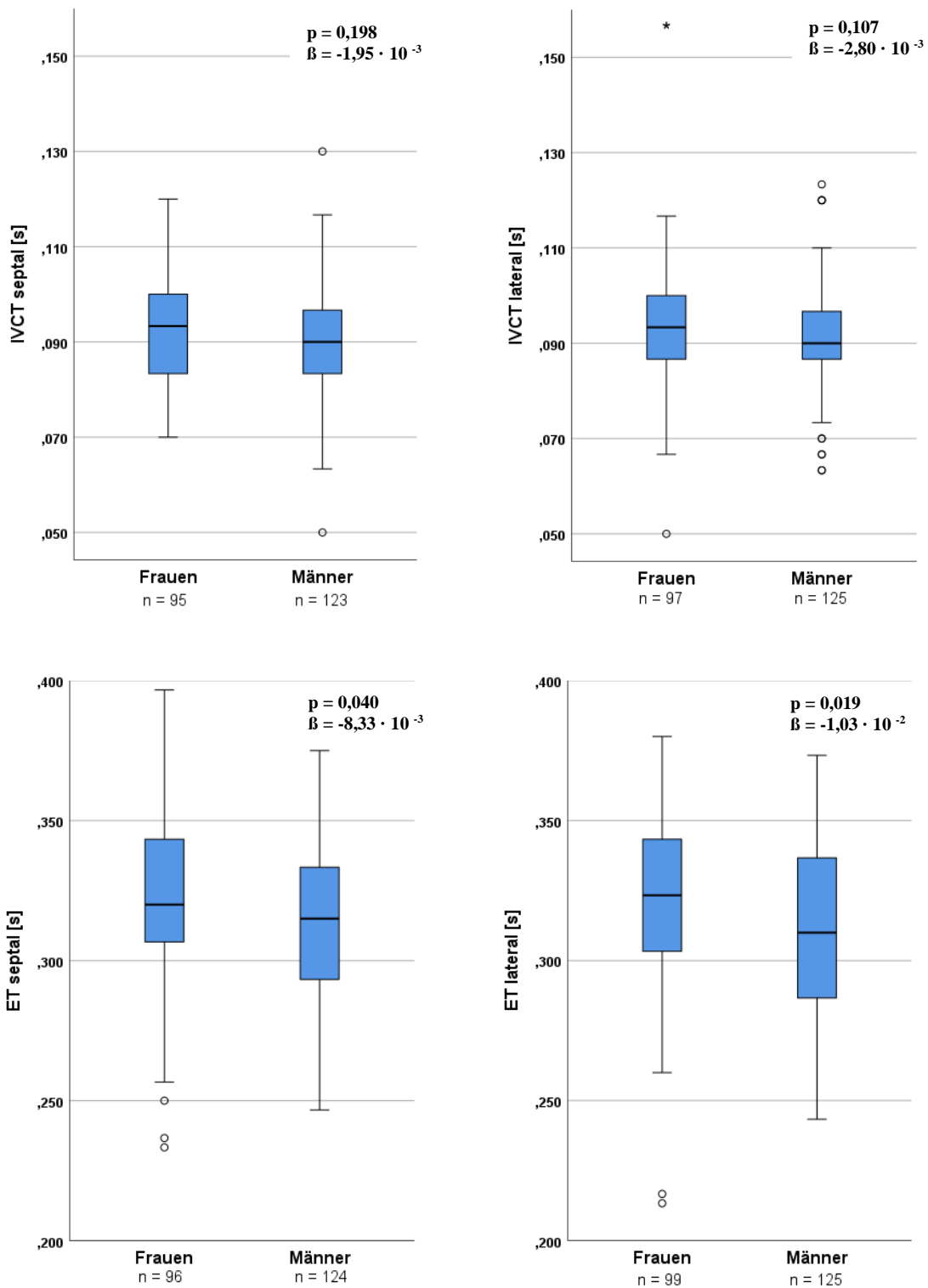


$\beta$ -Schätzer und p-Werte aus dem univariaten Modell. ET = Auswurfzeit. IVCT = isovolumentrische Kontraktionszeit.

Alle vier systolischen Herzzeiten waren bei Frauen im Mittel länger als bei Männern. Im zweiten multivariaten Modell erreichte diese Assoziation stets Signifikanz. Wie in Abbildung 9 ersichtlich war die Tendenz univariat nur bezüglich der ET septal und lateral signifikant.



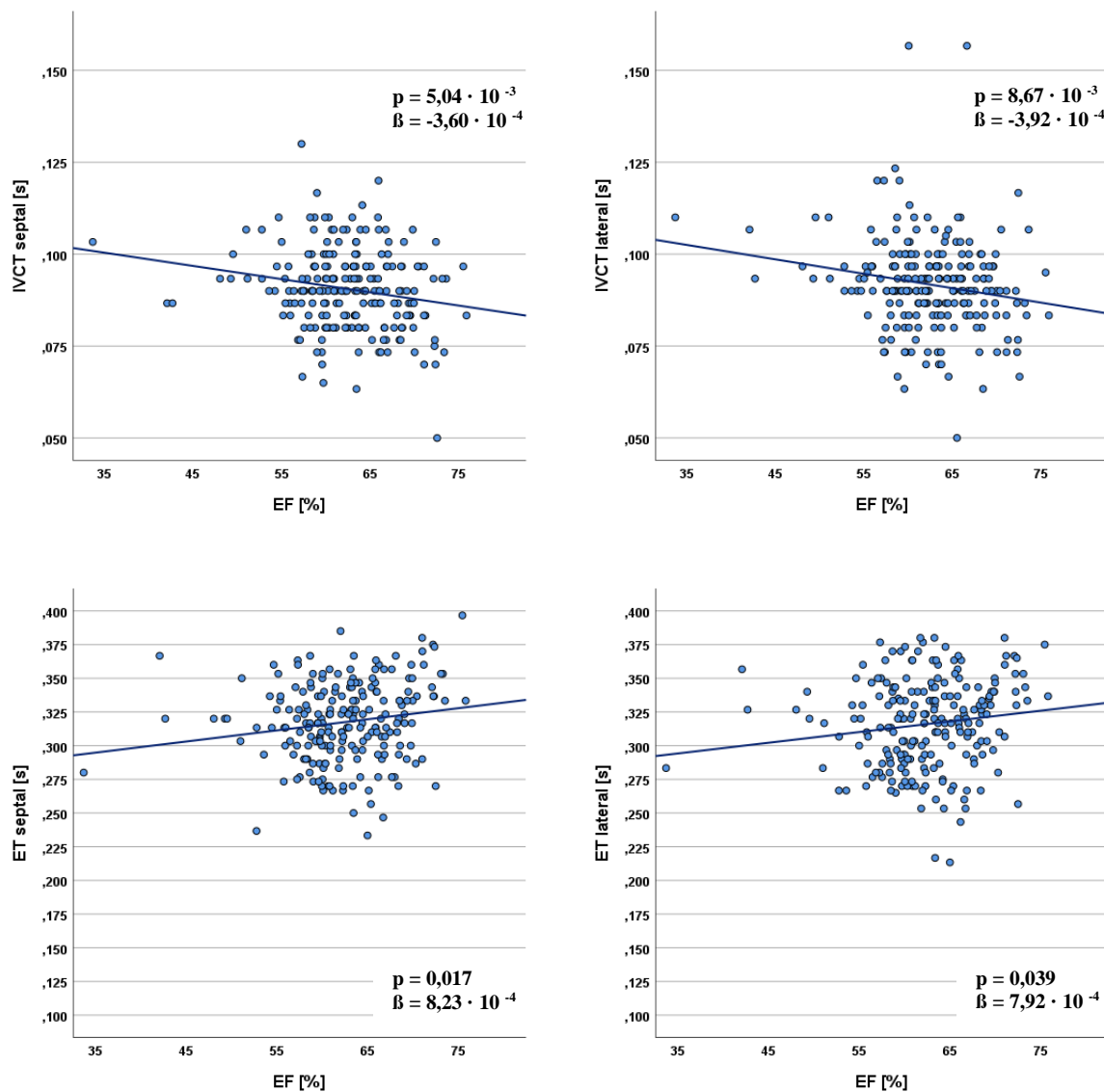
Abbildung 9: Einfluss des Geschlechts auf die systolischen Herzzeiten zu Baseline



β-Schätzer und p-Werte aus dem univariaten Modell. ET = Auswurfzeit. IVCT = isovolumentrische Kontraktionszeit.

IVCT und ET verhielten sich in Bezug auf die EF gegenläufig: Mit einer größeren EF war die IVCT (septal und lateral) im Durchschnitt verkürzt, die ET verlängert (septal und lateral). Der Trend zeigte sich univariat hinsichtlich aller vier Zeiten signifikant (Abbildung 10). Multivariat stellte sich nur die Assoziation zwischen einer kürzeren IVCT (septal und lateral) bei größerer EF als signifikant heraus. In Abbildung 10 wird außerdem die Verteilung der EF-Werte unter der Studienpopulation zu Baseline deutlich. Die allermeisten Proband/innen haben mit einer EF von über 50 % eine regelgerecht erhaltene Pumpfunktion.

Abbildung 10: Einfluss der EF auf die systolischen Herzzeiten zu Baseline



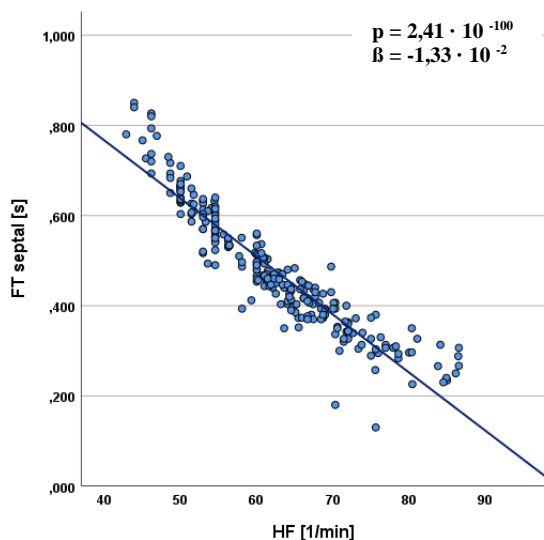
$\beta$ -Schätzer und p-Werte aus dem univariaten Modell. EF = Ejektionsfraktion. ET = Auswurfzeit. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit.

### 3.3.3.2 Diastolische Herzzeiten

Signifikante Assoziationen mit den diastolischen Herzzeiten bestanden bei den Variablen diastolischer Blutdruck,  $E/e'$ , EF, Schlaganfall, Geschlecht und HF.

Mit einer höheren HF war folglich die Dauer der einzelnen Herzzeiten geringer. Dieser Zusammenhang war signifikant bei der IVRT septal und der FT septal und lateral. Hinsichtlich der FT ergaben sich p-Werte von bis zu  $1,9 \cdot 10^{-103}$ . Abbildung 11 zeigt anhand der FT septal exemplarisch den einheitlich gegenläufigen Zusammenhang zwischen der HF und den Herzzeiten.

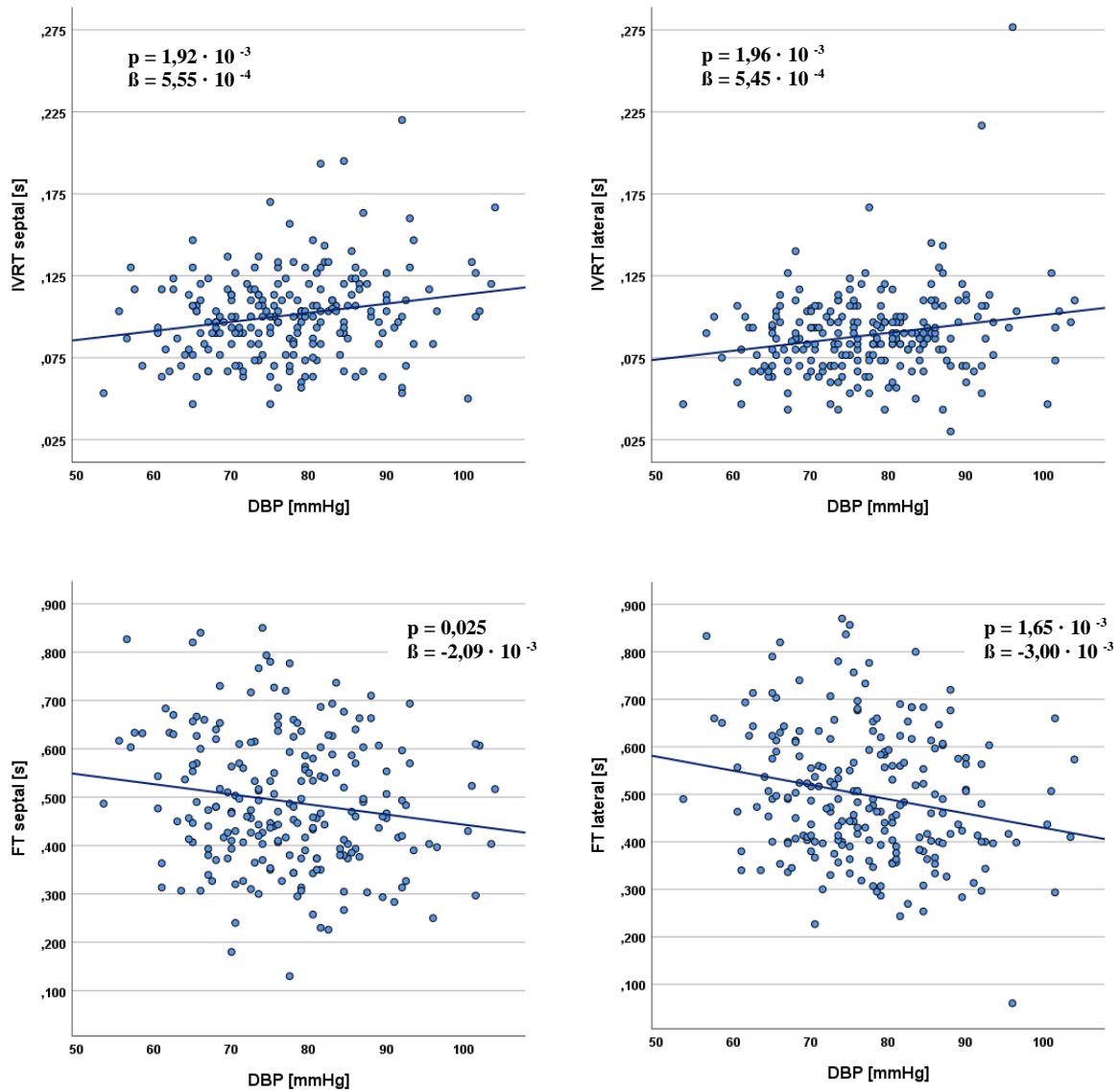
Abbildung 11: Einfluss der HF auf die FT septal zu Baseline



$\beta$ -Schätzer und p-Wert aus dem univariaten Modell. HF = Herzfrequenz. FT = Füllungszeit.

In Bezug auf die Werte des diastolischen Blutdrucks verhielten sich IVRT und FT in der untersuchten Population gegensätzlich zueinander: Mit einem erhöhten diastolischen Blutdruck ging eine signifikant längere IVRT (septal und lateral) und eine signifikant kürzere FT (septal und lateral) einher. Dies zeigt Abbildung 12. Außerdem ist hier die Verteilung der diastolischen Blutdruckwerte innerhalb der Population zu erkennen, welche größtenteils im Normbereich liegen.

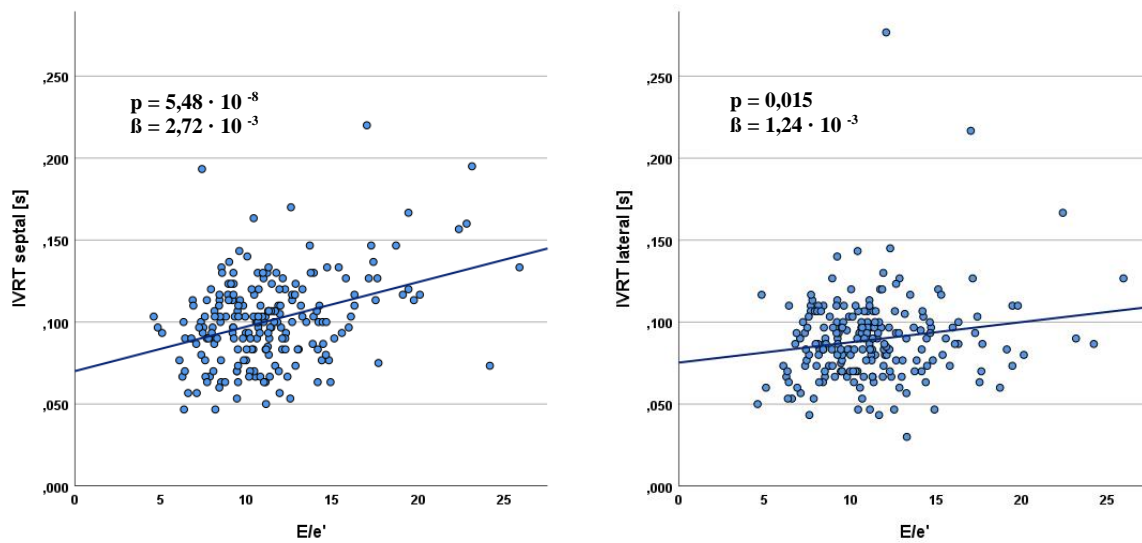
Abbildung 12: Einfluss des diastolischen Blutdrucks auf die diastolischen Herzzeiten zu Baseline



$\beta$ -Schätzer und p-Werte aus dem univariaten Modell. DBP = diastolischer Blutdruck. IVRT = isovolumentrische Relaxationszeit. FT = Füllungszeit.

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang mit der IVRT (septal und lateral) fand sich in Bezug auf den Füllungsindex  $E/e'$ . Mit höheren Werten von  $E/e'$  ging im Mittel eine längere IVRT (septal und lateral) einher, was in Abbildung 13 zu sehen ist. Außerdem wird hier die breite Verteilung der  $E/e'$ -Werte deutlich.

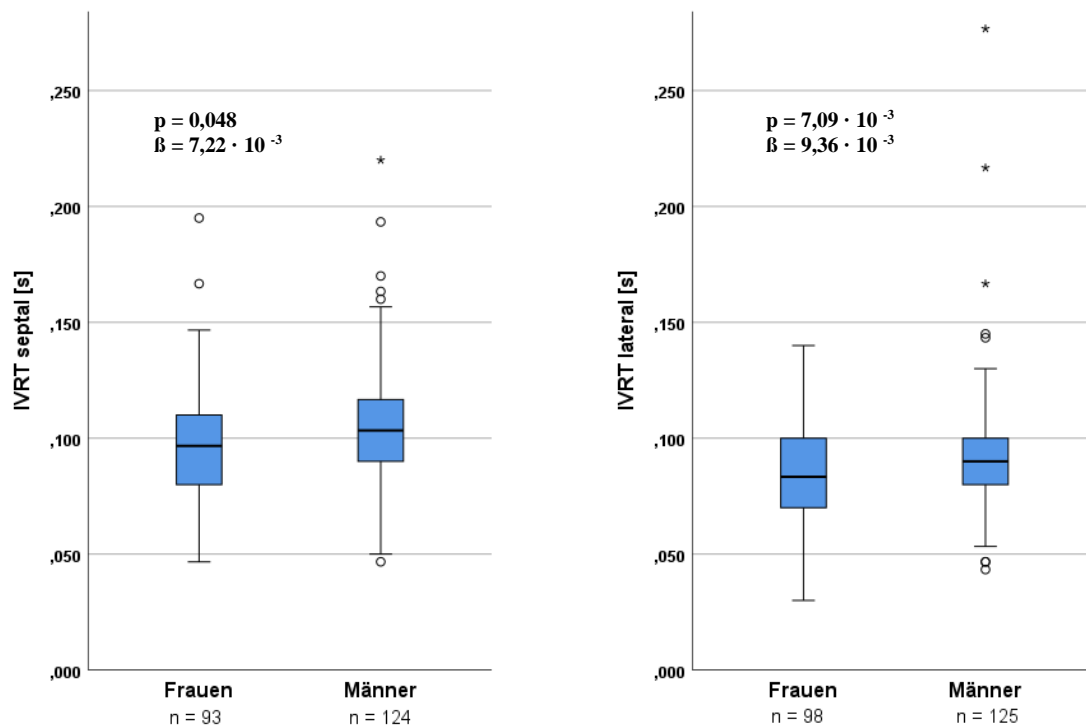
Abbildung 13: Einfluss von  $E/e'$  auf die IVRT zu Baseline



$\beta$ -Schätzer und p-Werte aus dem univariaten Modell. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit.

Auch das Geschlecht war in der Querschnittsanalyse signifikant mit der IVRT assoziiert, univariat septal und lateral, multivariat nur lateral (Abbildung 14). Männer hatten durchschnittlich längere IVRTs als Frauen.

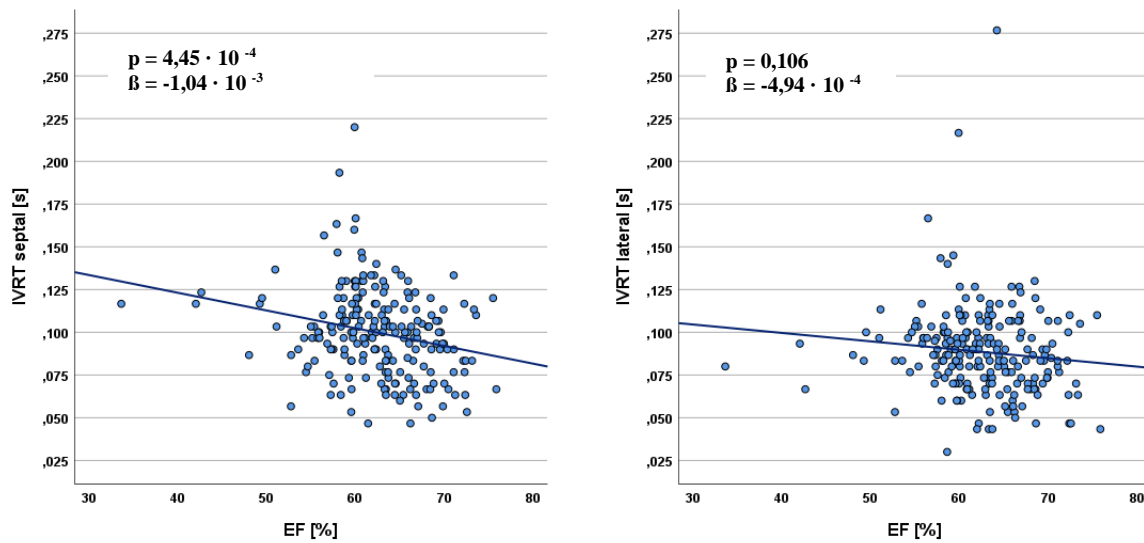
Abbildung 14: Einfluss des Geschlechts auf die IVRT zu Baseline



β-Schätzer und p-Werte aus dem univariaten Modell. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit.

In Abbildung 15 zeigt sich: Je höher die EF, desto kürzer war im Mittel die IVRT. Diese Tendenz bestand septal und lateral. Allerdings war die EF nur mit der IVRT septal signifikant assoziiert (univariat und multivariat).

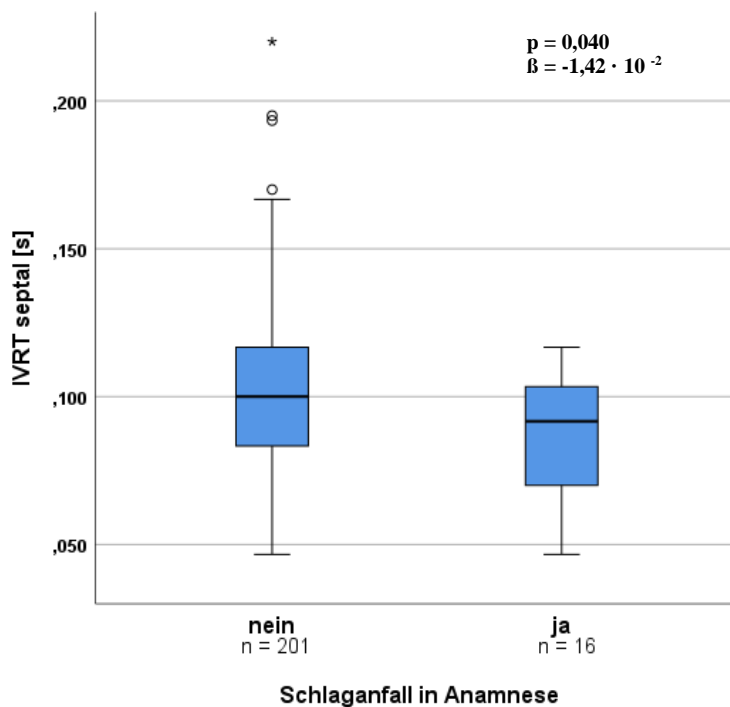
Abbildung 15: Einfluss der EF auf die IVRT zu Baseline



$\beta$ -Schätzer und p-Werte aus dem univariaten Modell. EF = Ejektionsfraktion. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit.

Außerdem ergab die Querschnittsanalyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Schlaganfall in der Anamnese und einer kürzeren IVRT septal. Anzumerken ist, dass nur ein kleiner Teil der Population einen Schlaganfall in der Vorgeschichte besaß.

Abbildung 16: Einfluss eines Schlaganfalls in der Anamnese auf die IVRT septal zu Baseline



$\beta$ -Schätzer und p-Wert aus dem univariaten Modell. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit.

### 3.4 Longitudinale Auswertung – Einflussfaktoren auf die Veränderung der Herzzeiten

#### 3.4.1 Veränderungen der Herzzeiten

Wie in Kapitel 3.1.3 beschrieben waren die vier systolischen Herzzeiten in der Follow-up-Untersuchung im Mittel länger als in der Untersuchung drei Jahre zuvor. Bei den diastolischen Phasen ließ sich ein gegenteiliger Trend beobachten. Eine genauere Beschreibung der Herzzeiten-Änderungen der Proband/innen, bei denen zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine Messung möglich war, liefert Tabelle 30. Die ET septal war beispielsweise zu Follow-up durchschnittlich 5,8 ms länger als zu Baseline, die ET lateral 7,1 ms. Mit einer Verkürzung von 16,8 bzw. 18,9 ms zeigte die IVRT die größten Unterschiede zwischen den beiden Erhebungen. Die Veränderungen waren signifikant bezüglich der IVCT, ET und IVRT.



Tabelle 30: Veränderungen der Herzzeiten zwischen Baseline und Follow-up

Veränderungen der Herzzeiten	n	Mittelwert des $\Delta$ [s]	Standardabweichung	Minimum	Maximum	p-Wert
$\Delta$ IVCT septal	180	$2,64 \cdot 10^{-3}$	$1,40 \cdot 10^{-2}$	$-6,33 \cdot 10^{-2}$	$3,67 \cdot 10^{-2}$	0,012
$\Delta$ IVCT lateral	177	$6,18 \cdot 10^{-3}$	$1,74 \cdot 10^{-2}$	$-4,33 \cdot 10^{-2}$	$8,00 \cdot 10^{-2}$	$4,81 \cdot 10^{-6}$
$\Delta$ ET septal	197	$5,78 \cdot 10^{-3}$	$2,78 \cdot 10^{-2}$	$-9,00 \cdot 10^{-2}$	$9,33 \cdot 10^{-2}$	$3,90 \cdot 10^{-3}$
$\Delta$ ET lateral	193	$7,14 \cdot 10^{-3}$	$3,28 \cdot 10^{-2}$	$-9,33 \cdot 10^{-2}$	0,103	$2,86 \cdot 10^{-3}$
$\Delta$ IVRT septal	188	$-1,68 \cdot 10^{-2}$	$2,70 \cdot 10^{-2}$	$-8,00 \cdot 10^{-2}$	0,100	$4,90 \cdot 10^{-15}$
$\Delta$ IVRT lateral	190	$-1,89 \cdot 10^{-2}$	$3,42 \cdot 10^{-2}$	-0,217	0,160	$1,15 \cdot 10^{-12}$
$\Delta$ FT septal	172	$-3,06 \cdot 10^{-3}$	0,111	-0,397	0,359	0,717
$\Delta$ FT lateral	174	$-1,97 \cdot 10^{-3}$	0,108	-0,393	0,354	0,811

Vergleich mittels gepaarter T-Tests. Eingeschlossen wurden alle Proband/innen des longitudinalen Kollektivs (n=226), deren jeweilige Herzzeit zu Baseline und Follow-up gemessen werden konnte. Hieraus ergaben sich entsprechend kleinere n-Werte. Die Mittelwerte des  $\Delta$  entsprachen dem Mittelwert zu Follow-up minus dem Mittelwert zu Baseline. ET = Auswurfzeit. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. FT = Füllungszeit.

### 3.4.2 Einfluss der Herzfrequenz und des individuellen Follow-up-Zeitraums

Wie in 2.5 beschrieben wurde in jedes statistische Modell der longitudinalen Analyse die HF in Form von Residuen der linearen Regression miteinbezogen. Die abhängigen Variablen der longitudinalen Analyse stellten die Differenzen der Residuen zwischen Follow-up und Baseline dar ( $\Delta$  Herzzeit<sub>e</sub>).

Da die leicht unterschiedliche Dauer zwischen den zwei Untersuchungszeitpunkten einen Bias hätte darstellen können, wurde zunächst der Einfluss des individuellen Follow-up-Zeitraums auf die Differenz der Residuen betrachtet (Tabelle 31). Für die Veränderung der Werte der IVCT lateral spielte der Abstand zwischen den beiden Untersuchungen eine signifikante Rolle. Deshalb wurde in allen weiteren Modellen auf den individuellen Follow-up-Zeitraum adjustiert.

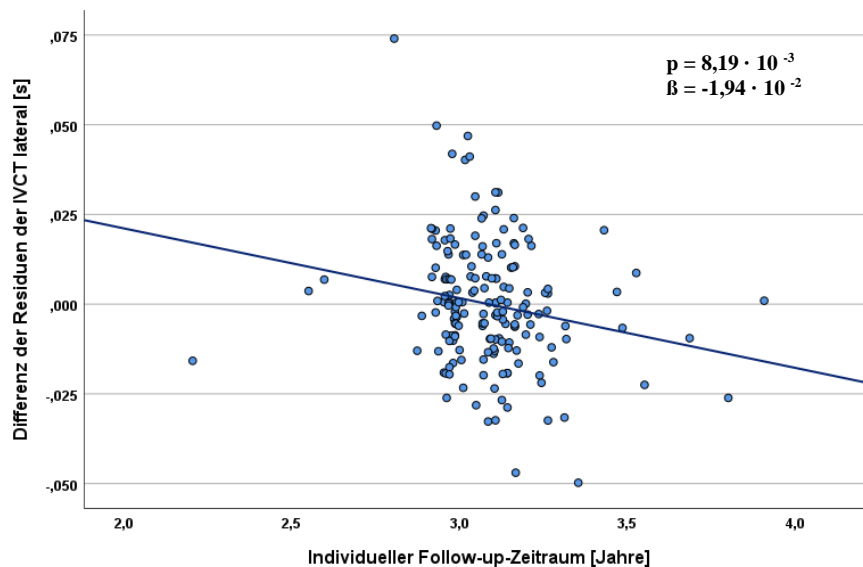
Tabelle 31: Einfluss des individuellen FU-Zeitraums auf die Veränderung der Herzzeiten-Residuen

Veränderungen der Residuen der Herzzeiten	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
$\Delta$ IVCT septal $\epsilon$	$3,04 \cdot 10^{-3}$	$-8,58 \cdot 10^{-3}$	$1,47 \cdot 10^{-2}$	0,606
$\Delta$ IVCT lateral $\epsilon$	$-1,94 \cdot 10^{-2}$	$-3,38 \cdot 10^{-2}$	$-5,10 \cdot 10^{-3}$	$8,19 \cdot 10^{-3}$
$\Delta$ ET septal $\epsilon$	$-5,48 \cdot 10^{-3}$	$-2,31 \cdot 10^{-2}$	$1,21 \cdot 10^{-2}$	0,539
$\Delta$ ET lateral $\epsilon$	$1,60 \cdot 10^{-2}$	$-6,30 \cdot 10^{-3}$	$3,83 \cdot 10^{-2}$	0,159
$\Delta$ IVRT septal $\epsilon$	$-1,88 \cdot 10^{-2}$	$-4,01 \cdot 10^{-2}$	$2,47 \cdot 10^{-3}$	0,083
$\Delta$ IVRT lateral $\epsilon$	$-1,28 \cdot 10^{-2}$	$-4,02 \cdot 10^{-2}$	$1,47 \cdot 10^{-2}$	0,360
$\Delta$ FT septal $\epsilon$	$1,97 \cdot 10^{-2}$	$-2,18 \cdot 10^{-2}$	$6,11 \cdot 10^{-2}$	0,351
$\Delta$ FT lateral $\epsilon$	$1,53 \cdot 10^{-2}$	$-2,71 \cdot 10^{-2}$	$5,75 \cdot 10^{-2}$	0,478

Untersucht wurde der individuelle FU-Zeitraum in Jahren.  $\Delta$  Herzzeit  $\epsilon$  = Residuum der Herzzeit im Follow-up minus der im Baseline.  $\epsilon$  = Residuum. ET = Auswurfzeit. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. FT = Füllungszeit.

Abbildung 17 visualisiert den Einfluss des individuellen Follow-up-Zeitraums auf die Differenz der Residuen der IVCT lateral mittels eines Streu-Punkt-Diagramms. Je größer der zeitliche Abstand war, desto kürzer war die IVCT lateral zum zweiten verglichen mit dem ersten Termin.

Abbildung 17: Einfluss des individuellen Follow-up-Zeitraums auf die Veränderung der IVCT lateral



$\beta$ -Schätzer und p-Wert aus dem univariaten Modell. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit.

### 3.4.3 Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der Herzzeiten

In der abschließenden longitudinalen Analyse wurde untersucht, ob die Werte von Variablen zu Baseline einen Einfluss auf die Veränderung der Herzzeiten – genauer die Veränderung der Residuen der Herzzeiten – hatten. Betrachtet wurden hierbei als unabhängige Variablen solche, die in der univariaten Querschnittsuntersuchung einen signifikanten Einfluss auf die jeweilige Phase des Herzzyklus gezeigt hatten. Für die Analyse wurden die Baseline-Werte der potentiellen Einflussfaktoren betrachtet, unter Adjustierung auf den individuellen Follow-up-Zeitraum. Bei Signifikanz einer oder mehrerer Variable/n wurde ein gemeinsames Modell mit dem individuellen Follow-up-Zeitraum, Geschlecht und Alter gebildet.

#### $\Delta$ IVCT septal <sub>e</sub>

Auf die Veränderung der Dauer der IVCT septal hatten die untersuchten Variablen Follow-up-Zeitraum, Geschlecht, Alter und EF zu Baseline keinen signifikanten Einfluss (Tabelle 32).

Tabelle 32: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der IVCT septal

Einflussfaktoren	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
FU-Zeitraum [Jahre]	$3,89 \cdot 10^{-3}$	$-7,77 \cdot 10^{-3}$	$1,56 \cdot 10^{-2}$	0,511
Geschlecht männlich	$-2,88 \cdot 10^{-3}$	$-7,09 \cdot 10^{-3}$	$1,33 \cdot 10^{-3}$	0,178
FU-Zeitraum [Jahre]	$2,84 \cdot 10^{-3}$	$-8,99 \cdot 10^{-3}$	$1,47 \cdot 10^{-2}$	0,636
Alter [Jahre]	$5,33 \cdot 10^{-5}$	$-4,81 \cdot 10^{-4}$	$5,88 \cdot 10^{-4}$	0,844
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,94 \cdot 10^{-3}$	$-9,79 \cdot 10^{-3}$	$1,37 \cdot 10^{-2}$	0,744
EF [%]	$-1,05 \cdot 10^{-4}$	$-4,56 \cdot 10^{-4}$	$2,47 \cdot 10^{-4}$	0,558

Adjustiert auf individuellen Follow-up-Zeitraum. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. EF = Ejektionsfraktion. FU = Follow-up. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit.

#### $\Delta$ IVCT lateral <sub>e</sub>

Hinsichtlich der IVCT lateral ergab sich nur für den Follow-up-Zeitraum eine signifikante Assoziation. Je später die zweite Untersuchung nach der ersten gefolgt war, desto kürzer war die IVCT lateral zu Follow-up im Vergleich zur Baseline-Untersuchung. Auch bei Adjustierung auf Geschlecht und Alter blieb dieser Zusammenhang signifikant. Bei den männlichen

Probanden war die IVCT lateral zu Follow-up verglichen zu Baseline tendenziell, aber nicht signifikant ( $p = 0,076$ ) kürzer im Vergleich zu Frauen (Tabelle 33).

Tabelle 33: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der IVCT lateral

Einflussfaktoren im Baseline	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,86 \cdot 10^{-2}$	$-3,29 \cdot 10^{-2}$	$-4,29 \cdot 10^{-3}$	<i>0,011</i>
Geschlecht männlich	$-4,64 \cdot 10^{-3}$	$-9,72 \cdot 10^{-3}$	$4,36 \cdot 10^{-4}$	0,073
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,89 \cdot 10^{-2}$	$-3,34 \cdot 10^{-2}$	$-4,31 \cdot 10^{-3}$	<i>0,011</i>
Alter [Jahre]	$-1,71 \cdot 10^{-4}$	$-7,99 \cdot 10^{-4}$	$4,57 \cdot 10^{-4}$	0,592
FU-Zeitraum [Jahre]	$-2,01 \cdot 10^{-2}$	$-3,47 \cdot 10^{-2}$	$-5,63 \cdot 10^{-3}$	$6,83 \cdot 10^{-3}$
Diastolische Dysfunktion	$2,37 \cdot 10^{-3}$	$-3,14 \cdot 10^{-3}$	$7,87 \cdot 10^{-3}$	0,398
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,99 \cdot 10^{-2}$	$-3,43 \cdot 10^{-2}$	$-5,47 \cdot 10^{-3}$	$7,11 \cdot 10^{-3}$
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$-1,28 \cdot 10^{-5}$	$-2,32 \cdot 10^{-4}$	$2,07 \cdot 10^{-4}$	0,909
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,98 \cdot 10^{-2}$	$-3,44 \cdot 10^{-2}$	$-5,21 \cdot 10^{-3}$	$8,09 \cdot 10^{-3}$
EF [%]	$-5,23 \cdot 10^{-5}$	$-4,87 \cdot 10^{-4}$	$3,82 \cdot 10^{-4}$	0,813
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,91 \cdot 10^{-2}$	$-3,36 \cdot 10^{-2}$	$-4,60 \cdot 10^{-3}$	<i>0,010</i>
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$-4,80 \cdot 10^{-5}$	$-3,15 \cdot 10^{-4}$	$2,19 \cdot 10^{-4}$	0,723
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,99 \cdot 10^{-2}$	$-3,42 \cdot 10^{-2}$	$-5,49 \cdot 10^{-3}$	$7,01 \cdot 10^{-3}$
Herzschwäche	$-5,15 \cdot 10^{-3}$	$-1,43 \cdot 10^{-2}$	$3,96 \cdot 10^{-3}$	0,266
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,80 \cdot 10^{-2}$	$-3,25 \cdot 10^{-2}$	$-3,60 \cdot 10^{-3}$	<i>0,015</i>
Blutdruck systolisch [mmHg]	$-1,08 \cdot 10^{-4}$	$-2,54 \cdot 10^{-4}$	$3,89 \cdot 10^{-5}$	0,149
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,81 \cdot 10^{-2}$	$-3,25 \cdot 10^{-2}$	$-3,59 \cdot 10^{-3}$	<i>0,015</i>
Geschlecht männlich	$-4,60 \cdot 10^{-3}$	$-9,69 \cdot 10^{-3}$	$4,94 \cdot 10^{-4}$	0,076
Alter [Jahre]	$-1,51 \cdot 10^{-4}$	$-7,76 \cdot 10^{-4}$	$4,74 \cdot 10^{-4}$	0,634

Adjustiert auf individuellen Follow-up-Zeitraum. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. EF = Ejektionsfraktion. FU = Follow-up. IVCT = isovolumetrische Kontraktionszeit. KOF = Körperoberfläche.

$\Delta$  ET septal <sub>e</sub>

Wie in Tabelle 34 ersichtlich zeigt keine der geprüften Variablen einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der Residuen der ET septal.

Tabelle 34: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der ET septal

Einflussfaktoren im Baseline	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
FU-Zeitraum [Jahre]	$-6,50 \cdot 10^{-3}$	$-2,42 \cdot 10^{-2}$	$1,12 \cdot 10^{-2}$	0,470
Geschlecht männlich	$3,08 \cdot 10^{-3}$	$-3,17 \cdot 10^{-3}$	$9,32 \cdot 10^{-3}$	0,332
FU-Zeitraum [Jahre]	$-5,48 \cdot 10^{-3}$	$-2,34 \cdot 10^{-2}$	$1,24 \cdot 10^{-2}$	0,547
Alter [Jahre]	$-3,54 \cdot 10^{-7}$	$-7,95 \cdot 10^{-4}$	$7,95 \cdot 10^{-4}$	0,999
FU-Zeitraum [Jahre]	$-5,83 \cdot 10^{-3}$	$-2,34 \cdot 10^{-2}$	$1,18 \cdot 10^{-2}$	0,514
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$-1,63 \cdot 10^{-4}$	$-4,37 \cdot 10^{-4}$	$1,12 \cdot 10^{-4}$	0,244
FU-Zeitraum [Jahre]	$-5,89 \cdot 10^{-3}$	$-2,35 \cdot 10^{-2}$	$1,17 \cdot 10^{-2}$	0,509
Volumen linker Vorhof [ml]	$-9,92 \cdot 10^{-5}$	$-2,38 \cdot 10^{-4}$	$3,91 \cdot 10^{-5}$	0,159
FU-Zeitraum [Jahre]	$-6,67 \cdot 10^{-3}$	$-2,45 \cdot 10^{-2}$	$1,11 \cdot 10^{-2}$	0,461
EF [%]	$-4,01 \cdot 10^{-4}$	$-9,30 \cdot 10^{-4}$	$1,28 \cdot 10^{-4}$	0,137

Adjustiert auf individuellen Follow-up-Zeitraum. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. EF = Ejektionsfraktion. ET = Auswurfzeit. FU = Follow-up. KOF = Körperoberfläche.

#### $\Delta$ ET lateral e

Bezüglich der ET lateral bestand ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit den geprüften Variablen (Tabelle 35). Je höher die EF zu Baseline war, desto kürzer wurde die ET lateral im Mittel im Verlauf. Diese Beobachtung war allerdings nicht signifikant ( $p = 0,059$ ).

Tabelle 35: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der ET lateral

Einflussfaktoren im Baseline	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,47 \cdot 10^{-2}$	$-7,59 \cdot 10^{-3}$	$3,70 \cdot 10^{-2}$	0,195
Geschlecht männlich	$5,90 \cdot 10^{-3}$	$-1,84 \cdot 10^{-3}$	$1,26 \cdot 10^{-2}$	0,135
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,74 \cdot 10^{-2}$	$-5,30 \cdot 10^{-3}$	$4,00 \cdot 10^{-2}$	0,132
Alter [Jahre]	$-3,43 \cdot 10^{-4}$	$-1,30 \cdot 10^{-3}$	$6,18 \cdot 10^{-4}$	0,482
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,62 \cdot 10^{-2}$	$-6,34 \cdot 10^{-3}$	$3,87 \cdot 10^{-2}$	0,158
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$-2,83 \cdot 10^{-5}$	$-3,68 \cdot 10^{-4}$	$3,11 \cdot 10^{-4}$	0,870
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,45 \cdot 10^{-2}$	$-8,08 \cdot 10^{-3}$	$3,71 \cdot 10^{-2}$	0,207
EF [%]	$-6,40 \cdot 10^{-4}$	$-1,30 \cdot 10^{-3}$	$2,41 \cdot 10^{-5}$	0,059

Adjustiert auf individuellen Follow-up-Zeitraum. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. EF = Ejektionsfraktion. ET = Auswurfzeit. FU = Follow-up. KOF = Körperoberfläche.

## Δ IVRT septal e

Keine der untersuchten Baseline-Variablen stellte einen signifikanten Einflussfaktor für die Veränderung der Residuen der IVRT septal dar (Tabelle 36). Dagegen schwankten die p-Werte des individuellen Follow-up-Zeitraums um das Signifikanzniveau.

Tabelle 36: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der IVRT septal

Einflussfaktoren im Baseline	β-Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,85 \cdot 10^{-2}$	$-3,99 \cdot 10^{-2}$	$2,91 \cdot 10^{-3}$	0,090
Geschlecht männlich	$-1,15 \cdot 10^{-3}$	$-8,73 \cdot 10^{-3}$	$6,43 \cdot 10^{-3}$	0,765
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,93 \cdot 10^{-2}$	$-4,10 \cdot 10^{-2}$	$2,34 \cdot 10^{-3}$	0,080
Alter [Jahre]	$1,32 \cdot 10^{-4}$	$-8,26 \cdot 10^{-4}$	$1,09 \cdot 10^{-3}$	0,786
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,90 \cdot 10^{-2}$	$-4,03 \cdot 10^{-2}$	$2,35 \cdot 10^{-3}$	0,081
Schlaganfall	$4,30 \cdot 10^{-3}$	$-1,05 \cdot 10^{-2}$	$1,91 \cdot 10^{-2}$	0,567
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,93 \cdot 10^{-2}$	$-4,07 \cdot 10^{-2}$	$2,03 \cdot 10^{-3}$	0,076
Diastolische Dysfunktion	$1,40 \cdot 10^{-3}$	$-6,60 \cdot 10^{-3}$	$9,39 \cdot 10^{-3}$	0,731
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,97 \cdot 10^{-2}$	$-4,11 \cdot 10^{-2}$	$1,70 \cdot 10^{-3}$	0,071
EF [%]	$-1,50 \cdot 10^{-4}$	$-7,79 \cdot 10^{-4}$	$4,80 \cdot 10^{-4}$	0,639
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,80 \cdot 10^{-2}$	$-3,96 \cdot 10^{-2}$	$3,49 \cdot 10^{-3}$	0,100
Blutdruck systolisch [mmHg]	$-5,30 \cdot 10^{-5}$	$-2,68 \cdot 10^{-4}$	$1,62 \cdot 10^{-4}$	0,627
FU-Zeitraum [Jahre]	$-2,86 \cdot 10^{-2}$	$-5,13 \cdot 10^{-2}$	$-5,88 \cdot 10^{-3}$	0,014
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$-5,23 \cdot 10^{-5}$	$-1,77 \cdot 10^{-4}$	$7,21 \cdot 10^{-5}$	0,407
FU-Zeitraum [Jahre]	$-2,86 \cdot 10^{-2}$	$-5,13 \cdot 10^{-2}$	$-5,99 \cdot 10^{-3}$	0,014
Linksventrikuläre Masse [g]	$-2,87 \cdot 10^{-5}$	$-8,61 \cdot 10^{-5}$	$2,87 \cdot 10^{-5}$	0,325
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,72 \cdot 10^{-2}$	$-3,86 \cdot 10^{-2}$	$4,29 \cdot 10^{-3}$	0,116
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$-2,03 \cdot 10^{-4}$	$-5,84 \cdot 10^{-4}$	$1,77 \cdot 10^{-4}$	0,293
FU-Zeitraum [Jahre]	$-2,03 \cdot 10^{-2}$	$-4,17 \cdot 10^{-2}$	$1,07 \cdot 10^{-3}$	0,062
Füllungsindex E/e'	$-6,15 \cdot 10^{-4}$	$-1,72 \cdot 10^{-3}$	$4,86 \cdot 10^{-4}$	0,272

Adjustiert auf individuellen Follow-up-Zeitraum. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. EF = Ejektionsfraktion. FU = Follow-up. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. KOF = Körperoberfläche.

## Δ IVRT lateral e

Wie in Tabelle 37 ersichtlich wurden keine signifikanten Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der IVRT lateral gefunden.

Tabelle 37: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der IVRT lateral

Einflussfaktoren im Baseline	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,26 \cdot 10^{-2}$	$-4,02 \cdot 10^{-2}$	$1,50 \cdot 10^{-2}$	0,370
Geschlecht männlich	$-8,61 \cdot 10^{-4}$	$-1,05 \cdot 10^{-2}$	$8,77 \cdot 10^{-3}$	0,860
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,22 \cdot 10^{-2}$	$-4,01 \cdot 10^{-2}$	$1,56 \cdot 10^{-2}$	0,388
Alter [Jahre]	$-1,32 \cdot 10^{-4}$	$-1,32 \cdot 10^{-3}$	$1,06 \cdot 10^{-3}$	0,827
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,30 \cdot 10^{-2}$	$-4,15 \cdot 10^{-2}$	$1,55 \cdot 10^{-2}$	0,369
Füllungsindex E/e'	$3,45 \cdot 10^{-4}$	$-1,12 \cdot 10^{-3}$	$1,81 \cdot 10^{-3}$	0,642
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,31 \cdot 10^{-2}$	$-4,08 \cdot 10^{-2}$	$1,47 \cdot 10^{-2}$	0,354
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	$-9,37 \cdot 10^{-5}$	$-1,22 \cdot 10^{-3}$	$1,04 \cdot 10^{-3}$	0,870
FU-Zeitraum [Jahre]	$-2,31 \cdot 10^{-2}$	$-5,04 \cdot 10^{-2}$	$4,28 \cdot 10^{-3}$	0,098
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$-4,99 \cdot 10^{-5}$	$-1,97 \cdot 10^{-4}$	$9,67 \cdot 10^{-5}$	0,502
FU-Zeitraum [Jahre]	$-2,32 \cdot 10^{-2}$	$-5,05 \cdot 10^{-2}$	$4,16 \cdot 10^{-3}$	0,096
Linksventrikuläre Masse [g]	$-2,44 \cdot 10^{-5}$	$-9,19 \cdot 10^{-5}$	$4,30 \cdot 10^{-5}$	0,475
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,12 \cdot 10^{-2}$	$-3,88 \cdot 10^{-2}$	$1,65 \cdot 10^{-2}$	0,427
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$-2,19 \cdot 10^{-4}$	$-7,06 \cdot 10^{-4}$	$2,69 \cdot 10^{-4}$	0,377
FU-Zeitraum [Jahre]	$-1,04 \cdot 10^{-2}$	$-3,79 \cdot 10^{-2}$	$1,72 \cdot 10^{-2}$	0,460
Blutdruck systolisch [mmHg]	$-1,94 \cdot 10^{-4}$	$-4,67 \cdot 10^{-4}$	$8,03 \cdot 10^{-5}$	0,165

Adjustiert auf individuellen Follow-up-Zeitraum. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. BMI = Body Mass Index. FU = Follow-up. IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit. KOF = Körperoberfläche.

#### $\Delta$ FT septal<sub>e</sub>

Tabelle 38 zeigt potentielle Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der FT septal. Hier wurde – sowohl im ersten als auch im zweiten Modell - ein signifikanter Einfluss des Geschlechts deutlich. Bei Männern war die FT septal zu Follow-up durchschnittlich signifikant länger verglichen zum Baseline als bei Frauen.

Tabelle 38: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der FT septal

Einflussfaktoren im Baseline	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,61 \cdot 10^{-2}$	$-2,51 \cdot 10^{-2}$	$5,73 \cdot 10^{-2}$	0,442
Geschlecht männlich	$1,57 \cdot 10^{-2}$	$8,22 \cdot 10^{-4}$	$3,06 \cdot 10^{-2}$	0,039
FU-Zeitraum [Jahre]	$2,31 \cdot 10^{-3}$	$-1,89 \cdot 10^{-2}$	$6,52 \cdot 10^{-2}$	0,280
Alter [Jahre]	$-9,30 \cdot 10^{-4}$	$-2,81 \cdot 10^{-3}$	$9,55 \cdot 10^{-4}$	0,332
FU-Zeitraum [Jahre]	$2,39 \cdot 10^{-2}$	$-1,77 \cdot 10^{-2}$	$6,55 \cdot 10^{-2}$	0,258
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	$1,50 \cdot 10^{-3}$	$-2,73 \cdot 10^{-4}$	$3,27 \cdot 10^{-3}$	0,097
FU-Zeitraum [Jahre]	$2,84 \cdot 10^{-2}$	$-1,59 \cdot 10^{-2}$	$7,27 \cdot 10^{-2}$	0,206
Linksventrikuläre Masse [g]	$8,33 \cdot 10^{-5}$	$-3,18 \cdot 10^{-5}$	$1,98 \cdot 10^{-4}$	0,155
FU-Zeitraum [Jahre]	$2,88 \cdot 10^{-2}$	$-1,58 \cdot 10^{-2}$	$7,34 \cdot 10^{-2}$	0,204
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$1,04 \cdot 10^{-4}$	$-1,51 \cdot 10^{-4}$	$3,58 \cdot 10^{-4}$	0,421
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,79 \cdot 10^{-2}$	$-2,41 \cdot 10^{-2}$	$5,99 \cdot 10^{-2}$	0,401
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$2,25 \cdot 10^{-4}$	$-5,37 \cdot 10^{-4}$	$9,88 \cdot 10^{-4}$	0,560
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,96 \cdot 10^{-2}$	$-2,20 \cdot 10^{-2}$	$6,12 \cdot 10^{-2}$	0,353
KHK	$-2,75 \cdot 10^{-3}$	$-2,39 \cdot 10^{-2}$	$1,84 \cdot 10^{-2}$	0,798
FU-Zeitraum [Jahre]	$2,11 \cdot 10^{-2}$	$-2,04 \cdot 10^{-2}$	$6,26 \cdot 10^{-2}$	0,317
Volumen linker Vorhof [ml]	$-4,65 \cdot 10^{-5}$	$-3,79 \cdot 10^{-4}$	$2,86 \cdot 10^{-4}$	0,783
FU-Zeitraum [Jahre]	$2,12 \cdot 10^{-2}$	$-2,08 \cdot 10^{-2}$	$6,33 \cdot 10^{-2}$	0,320
Diastolische Dysfunktion	$-3,08 \cdot 10^{-3}$	$-1,91 \cdot 10^{-2}$	$1,29 \cdot 10^{-2}$	0,705
FU-Zeitraum [Jahre]	$2,12 \cdot 10^{-2}$	$-2,01 \cdot 10^{-2}$	$6,26 \cdot 10^{-2}$	0,313
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$-3,47 \cdot 10^{-4}$	$-1,00 \cdot 10^{-3}$	$3,08 \cdot 10^{-4}$	0,297
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,98 \cdot 10^{-2}$	$-2,20 \cdot 10^{-2}$	$6,15 \cdot 10^{-2}$	0,351
Geschlecht männlich	$1,61 \cdot 10^{-2}$	$1,15 \cdot 10^{-3}$	$3,10 \cdot 10^{-2}$	0,035
Alter [Jahre]	$-1,01 \cdot 10^{-3}$	$-2,88 \cdot 10^{-3}$	$8,54 \cdot 10^{-4}$	0,286

Adjustiert auf individuellen Follow-up-Zeitraum. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. BMI = Body Mass Index. FU = Follow-up. KHK = Koronare Herzkrankheit. KOF = Körperoberfläche. FT = Füllungszeit.

#### $\Delta$ FT lateral e

Auf die Veränderung der Residuen der FT lateral hatte der diastolische Blutdruck-Wert zu Baseline einen signifikanten Einfluss. Diese Tendenz bestand bei Adjustierung auf individuellen Follow-up-Zeitraum, Geschlecht und Alter weiterhin. Je höher der diastolische Blutdruck zu Baseline war, desto länger wurde die laterale FT im Mittel im Verlauf bis zum zweiten Untersuchungszeitpunkt. Ansonsten zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge (Tabelle 39).



Tabelle 39: Einflussfaktoren auf die Veränderung der Residuen der FT lateral

Einflussfaktoren im Baseline	$\beta$ -Schätzer	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,44 \cdot 10^{-2}$	$-2,80 \cdot 10^{-2}$	$5,69 \cdot 10^{-2}$	0,504
Geschlecht männlich	$4,50 \cdot 10^{-3}$	$-1,07 \cdot 10^{-2}$	$1,97 \cdot 10^{-2}$	0,560
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,46 \cdot 10^{-2}$	$-2,83 \cdot 10^{-2}$	$5,75 \cdot 10^{-2}$	0,504
Alter [Jahre]	$2,00 \cdot 10^{-4}$	$-1,66 \cdot 10^{-3}$	$2,06 \cdot 10^{-3}$	0,832
FU-Zeitraum [Jahre]	$8,66 \cdot 10^{-3}$	$-3,35 \cdot 10^{-2}$	$5,08 \cdot 10^{-2}$	0,686
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$9,23 \cdot 10^{-4}$	$1,43 \cdot 10^{-4}$	$1,70 \cdot 10^{-3}$	0,021
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,72 \cdot 10^{-2}$	$-2,55 \cdot 10^{-2}$	$5,99 \cdot 10^{-2}$	0,428
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	$6,37 \cdot 10^{-4}$	$-1,16 \cdot 10^{-3}$	$2,43 \cdot 10^{-3}$	0,484
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,40 \cdot 10^{-2}$	$-2,91 \cdot 10^{-2}$	$5,71 \cdot 10^{-2}$	0,523
Diastolische Dysfunktion	$3,34 \cdot 10^{-3}$	$-1,31 \cdot 10^{-2}$	$1,98 \cdot 10^{-2}$	0,689
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,63 \cdot 10^{-2}$	$-2,94 \cdot 10^{-2}$	$6,20 \cdot 10^{-2}$	0,482
Linksventrikuläre Masse [g]	$1,72 \cdot 10^{-5}$	$-9,87 \cdot 10^{-5}$	$1,33 \cdot 10^{-4}$	0,770
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,53 \cdot 10^{-2}$	$-2,71 \cdot 10^{-2}$	$5,77 \cdot 10^{-2}$	0,478
KHK	$-1,69 \cdot 10^{-3}$	$-2,29 \cdot 10^{-2}$	$1,95 \cdot 10^{-2}$	0,875
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,68 \cdot 10^{-2}$	$-2,89 \cdot 10^{-2}$	$6,25 \cdot 10^{-2}$	0,469
Linksventrikuläre Masse pro KOF [g/m <sup>2</sup> ]	$-2,83 \cdot 10^{-5}$	$-2,83 \cdot 10^{-4}$	$2,27 \cdot 10^{-4}$	0,827
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,69 \cdot 10^{-2}$	$-2,54 \cdot 10^{-2}$	$5,92 \cdot 10^{-2}$	0,431
Volumen linker Vorhof [ml]	$-7,51 \cdot 10^{-5}$	$-3,98 \cdot 10^{-4}$	$2,48 \cdot 10^{-4}$	0,647
FU-Zeitraum [Jahre]	$1,73 \cdot 10^{-2}$	$-2,50 \cdot 10^{-2}$	$5,96 \cdot 10^{-2}$	0,420
Volumen linker Vorhof pro KOF [ml/m <sup>2</sup> ]	$-2,50 \cdot 10^{-4}$	$-8,97 \cdot 10^{-4}$	$3,97 \cdot 10^{-4}$	0,447
FU-Zeitraum [Jahre]	$5,71 \cdot 10^{-3}$	$-3,73 \cdot 10^{-2}$	$4,87 \cdot 10^{-2}$	0,793
Geschlecht männlich	$4,99 \cdot 10^{-3}$	$-1,01 \cdot 10^{-2}$	$2,00 \cdot 10^{-2}$	0,514
Alter [Jahre]	$5,11 \cdot 10^{-4}$	$-1,35 \cdot 10^{-3}$	$2,37 \cdot 10^{-3}$	0,589
Blutdruck diastolisch [mmHg]	$9,63 \cdot 10^{-4}$	$1,71 \cdot 10^{-4}$	$1,75 \cdot 10^{-3}$	0,017

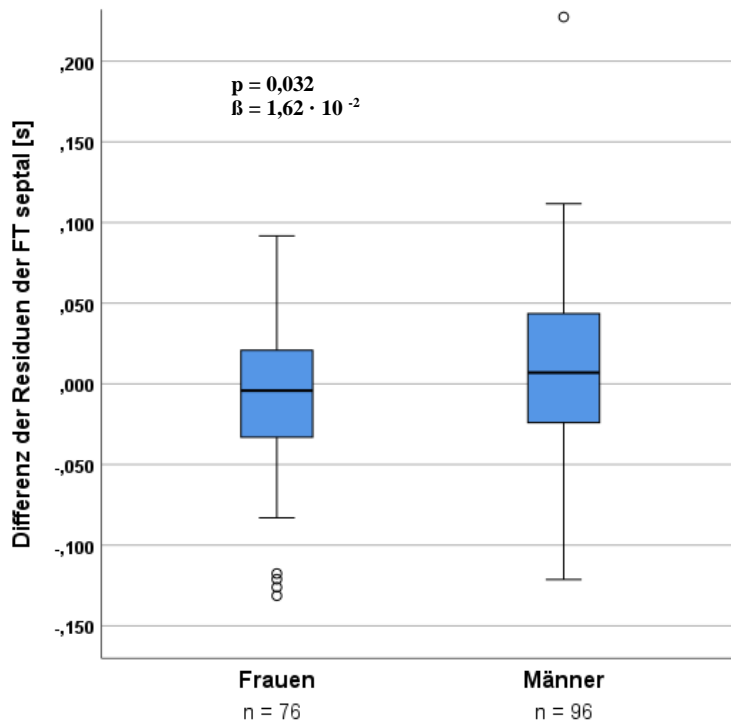
Adjustiert auf individuellen Follow-up-Zeitraum. Unterschiedliche multivariate Modelle durch waagrechte Striche voneinander abgegrenzt. BMI = Body Mass Index. FU = Follow-up. KHK = Koronare Herzkrankheit. KOF = Körperoberfläche. FT = Füllungszeit.

### 3.4.4 Zusammenfassung der longitudinalen Auswertung

Insgesamt ist zur longitudinalen Auswertung festzuhalten, dass die Mittelwerte aller gemessenen systolischen Herzzeiten zu Follow-up länger waren als zu Baseline. Dagegen hatten die vier diastolischen Herzzeiten in der zweiten Untersuchung kleinere Werte als beim ersten Termin. Die Dauer des Abstands zwischen den beiden Untersuchungen hatte auf die IVCT lateral einen signifikanten Einfluss. Je größer der Abstand war, desto kürzer war die IVCT lateral zum zweiten verglichen zum ersten Termin. Bei der multivariaten Analyse fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Veränderung der FT

septal. Männer hatten zu Follow-up eine längere FT septal verglichen zur Baseline-Untersuchung als Frauen (Abbildung 18).

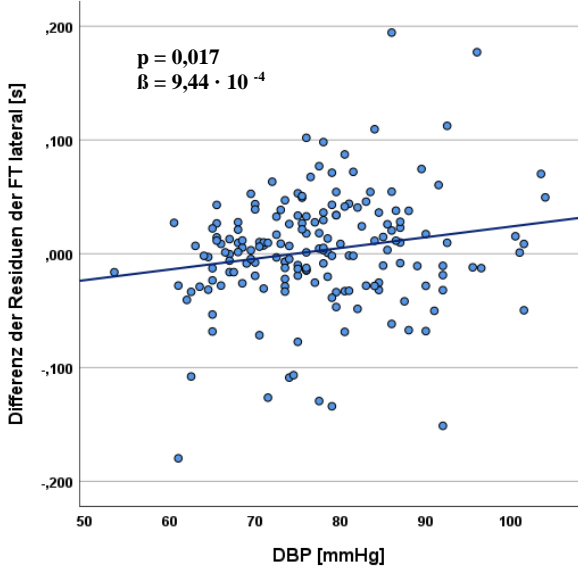
Abbildung 18: Einfluss des Geschlechts auf die Veränderung der FT septal



$\beta$ -Schätzer und p-Wert aus dem univariaten Modell. FT = Füllungszeit.

Außerdem hatte die Höhe des diastolischen Blutdrucks zu Baseline einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der lateralen FT. Je höher der diastolische Blutdruck zu Baseline war, desto länger wurde die FT lateral im Verlauf (Abbildung 19). Hinsichtlich der untersuchten Baseline-Variablen und der Veränderung der Residuen von IVCT, ET und IVRT ergaben sich jeweils septal und lateral keine signifikanten Zusammenhänge.

Abbildung 19: Einfluss des diastolischen Blutdrucks zu Baseline auf die Veränderung der FT lateral



$\beta$ -Schätzer und p-Wert aus dem univariaten Modell. DBP = diastolischer Blutdruck. FT = Füllungszeit.

## 4 Diskussion

### 4.1 Eingrenzung der Subpopulation

Die anfangs 272 in der Deskription beschriebenen Proband/innen wurden im Verlauf dieser Dissertation weiter eingegrenzt auf 244 bei der Querschnittsanalyse und 226 bei der longitudinalen Auswertung. Grundlage hierfür war der Ausschluss von Teilnehmenden mit inhomogener Kammerkontraktion und solchen mit Arrhythmie.

Die signifikant längeren IVCTs der Personen mit inhomogener Kammerkontraktion resultierten am wahrscheinlichsten aus einem Schenkelblock oder einem Schrittmacher-Rhythmus. Letzterer war bei einigen EKG-Aufzeichnungen anhand von Spikes nachzuvollziehen. In beiden Fällen läuft die Erregungsausbreitung nicht über das schnell leitende elektrische System des Herzens (AV-Knoten, His-Bündel, Tawara-Schenkel und Purkinje-Fasern), sondern über die Myokardzellen des Ventrikels. Dies führt zu einer verzögerten Erregungsausbreitung und einer längeren IVCT. In Bezug auf die veränderte Ausbreitung der Aktionspotentiale erschien ein Ausschluss dieser Proband/innen für die weitere Auswertung sinnvoll. Auch andere Autor/innen erkannten die Korrelation einer linksventrikulären Dyssynchronizität vor allem mit den systolischen Herzzeiten und klammerten die entsprechenden Teilnehmenden aus der Untersuchung aus (19,20,35).

Dadurch, dass im Rahmen der AugUR-Studie keine 12-Kanal-EKGs durchgeführt wurden, bestand nicht die Möglichkeit, Arrhythmien weiter zu spezifizieren. In Kombination mit der Tatsache, dass mehr als die Hälfte der erhobenen Herzzeiten je nach Rhythmus signifikante Unterschiede aufwiesen, erschien der Ausschluss der arrhythmischen Proband/innen sinnvoll. Bereits andere Studien postulierten, dass arrhythmischen Teilnehmenden eine besondere Beachtung geschenkt werden sollte. So ist die Auswertung der systolischen Herzzeiten bei vorhandenem Vorhofflimmern beispielsweise nur innerhalb bestimmter HF-Bereiche sinnvoll und macht vor Messung der Zeiten gegebenenfalls ein Absenken des Pulses nötig (36).

## 4.2 Marker der Herzzeiten

Um die Fragestellung 1 „Wofür sind die Herzzeiten in der mobilen älteren Population der AugUR-Studie zu Baseline ein Marker?“ zu beantworten, wurden lineare Regressionsmodelle durchgeführt. Zunächst erfolgte jeweils eine univariate Analyse, danach zwei verschiedene multivariate Modelle. Bei der ersten multivariaten Analyse wurden zuvor signifikante Variablen auf die HF adjustiert, bei der zweiten führte man ein abschließendes Modell mit allen zuvor signifikanten Parametern unter Adjustierung auf HF, Geschlecht und Alter durch. So sollten die Einflussfaktoren auf die Herzzeiten untersucht werden.

Für die Dauer der vier einzelnen Phasen eines Herzzyklus ist die HF von entscheidender Bedeutung. Mit einer Erhöhung der HF geht eine Verkürzung der Herzzeiten einher. Dieser leicht nachvollziehbare Zusammenhang ist allgemein anerkannt (14,19,20,33,34) und steht im Einklang mit den Ergebnissen dieser Dissertation: Nach multivariater Analyse bestanden signifikante Korrelationen zwischen der HF und sechs der acht gemessenen Zeiten. Am stärksten war der Einfluss der HF auf die FT. Pro Erhöhung des Pulses um eins pro Minute verringerte sich die FT septal und lateral durchschnittlich um 13 ms, wobei die p-Werte extrem klein ausfielen (Faktor  $10^{-98}$  bzw.  $10^{-101}$ ). Dieses Phänomen deckt sich mit der Tatsache, dass sich bei einer höheren HF das Verhältnis von Systole zu Diastole zugunsten der Systole verschiebt (14). Hinsichtlich des Einflusses der HF auf die systolischen Herzzeiten war vor allem der Einfluss auf die ET sehr stark, was auch in anderen Studien beobachtet wurde (37,38). Einige Autor/innen forderten deshalb bei der Analyse der Zeiten eine HF-abhängige Korrektur (13). Im Rahmen dieser Dissertation wurde diesem enormen Einfluss nachgekommen, indem bei der Querschnittsanalyse multivariat immer mindestens auf die HF adjustiert wurde und bei der longitudinalen Analyse die Residuen der Zeiten in Bezug auf die HF gebildet und untersucht wurden.

### 4.2.1 Systolische Herzzeiten

In der Subpopulation der AugUR-Studie spielte das Geschlecht eine signifikante Rolle für die Dauer der IVCT septal und lateral und der ET septal und lateral. Frauen hatten demnach sowohl längere IVCTs als auch längere ETs als Männer. Auch andere Studien stellten einen solchen Geschlechtsunterschied hinsichtlich der IVCT (39) und der ET (13,37–39) fest.

Des Weiteren war das Alter mit allen vier erhobenen systolischen Herzzeiten in der AugUR-Kohorte signifikant vergesellschaftet. In der Population, die über 70-jährige Personen beinhaltete, zeigte sich mit höherem Alter eine signifikant längere IVCT (septal und lateral) und eine signifikant kürzere ET (septal und lateral). In bisherigen Studien hatte sich keine eindeutige Entwicklung der systolischen Zeiten im Laufe des Lebens herauskristallisiert (38). In einer Population von 20- bis 80-Jährigen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen wurde wie in dieser Dissertation mit höherem Alter die IVCT länger und die ET kürzer, wobei der Zusammenhang hinsichtlich der IVCT nur bei Frauen signifikant war (39). Andere Studien zeigten dagegen eine Verlängerung der ET mit höherem Alter, wobei die Jahrgänge der untersuchten Populationen variierten (13,38). Ein gegenläufiges Verhalten der Dauer der IVCT und der ET ist in verschiedenen Zusammenhängen bekannt. So ist beispielsweise eine schlechte linksventrikuläre Funktion charakterisiert durch eine lange IVCT und eine kurze ET, wobei die Systolendauer relativ gleich bleibt (37). Eine verlängerte IVCT kann mittels eines verzögerten Beginns der darauffolgenden Phase eine Verkürzung der ET hervorrufen (13). Somit ist ein gegenläufiges Verhalten der beiden Zeiten intuitiv. Die in den Ergebnissen dieser Dissertation vorhandene Entwicklung von IVCT und ET spiegelte wohl eine leichte myokardiale Beeinträchtigung mit höherem Alter wider. Dieses Phänomen der minimalen linksventrikulären Dysfunktion in höherem Lebensalter wurde bereits von anderen Autor/innen anhand der systolischen Herzzeiten (39) und des GLS (40) beschrieben.

Die EF zeigte sich in der AugUR-Population jeweils septal und lateral signifikant mit der IVCT und der ET assoziiert, wobei der Zusammenhang mit der ET septal und lateral nur univariat und in der ersten multivariaten Analyse bestand, der mit der IVCT zusätzlich im abschließenden multivariaten Modell. Mit einer größeren EF ging eine längere ET und eine kürzere IVCT einher und umgekehrt. Diese Ergebnisse bestätigten die in der Literatur beschriebene These, dass die IVCT und ET als Messmethoden der systolischen Funktion fungieren können (19). Bereits in den 1960er Jahren erkannte man, dass bei Personen mit HFrEF verglichen mit einem gesunden Kollektiv die ET kürzer und IVCT länger ist (37). Dieses Phänomen wird durch einen beeinträchtigten linksventrikulären Druckanstieg erklärt, der zu einer Verlängerung der IVCT führt. Es dauert somit länger, bis der Druck im linken Ventrikel so groß ist wie der in der Aorta, was die Öffnung der Aortenklappe und somit den Beginn der ET einläutet. Die kürzere ET bei Patient/innen mit HFrEF könnte aufgrund einer Kombination aus dem verspäteten Beginn der Phase bei gleichbleibender Systolenlänge und aus der weniger stark ausgeprägten myokardialen Faserverkürzung entstehen (37). Auch in mehreren aktuellen Studien konnte eine Korrelation

der systolischen Herzzeiten IVCT und ET mit etablierten Parametern der systolischen Funktion gezeigt werden, wie z.B. mit der EF und dem GLS (16), dem linksventrikulären Druckanstieg  $dP/dt_{max}$ , dem Schlagvolumen und dem Herzzeitvolumen (20), dem Fractional Shortening (13) oder der atrio-ventrikulären Plane-Displacement-Technik (41). Die Ergebnisse dieser Dissertation deuten darauf hin, dass zumindest die IVCT auch in einem Kollektiv mit hohem Lebensalter als systolischer Funktionsparameter dienen kann.

#### 4.2.2 Diastolische Herzzeiten

Die Höhe des diastolischen Blutdrucks spielte in der Subpopulation eine signifikante Rolle für die Länge der diastolischen Herzzeiten. Je höher er war, desto länger dauerten IVRT septal und lateral an und desto kürzer waren FT septal und lateral. Die lang andauernde IVRT bei hohen diastolischen Blutdruckwerten lässt sich vermutlich mithilfe des größeren Druckgradienten erklären, der vom Aortenklappenschluss bis zur Mitralklappenöffnung überwunden werden muss (42). Denn die Dauer der IVRT ist neben dem linksatrialen Druck und der Rate des linksventrikulären Druckabfalls nach Aortenklappenschluss auch abhängig vom aortalen Druck bei Schluss der Aortenklappe (27). Bei erhöhtem diastolischen Blutdruck ist am Ende der ET ein höherer Druck im linken Ventrikel vorhanden, da sich die Aortenklappe bei einem höheren aortalen Druck schließt. Somit ist die Druckdifferenz bis zum Unterschreiten des atrialen Drucks und der Öffnung der Mitralklappe größer. Bei einer konstanten Dauer der Diastole liegt eine gleichzeitige Verkürzung der FT bei verlängerter IVRT-Dauer nahe.

Ähnliche Verhältnisse werden auch in der Systole beobachtet: Bei erhöhter Nachlast (z.B. in Form eines höheren diastolischen Blutdrucks) und gleicher Kontraktionsstärke des Ventrikels muss ein großer Teil der Kontraktionskraft in der IVCT angewendet werden, damit der ventrikuläre Druck den aortalen Druck übersteigt (43). Die IVCT ist wohl somit verlängert, die ET dagegen verkürzt (19). Diese Tendenz spiegelte sich auch in den Ergebnissen dieser Dissertation wider. Bei Erhöhung des diastolischen Blutdrucks verlängerten sich die IVCT septal und lateral und es verkürzte sich die ET septal, wobei Signifikanz nur bezüglich der IVCT lateral univariat und in der ersten multivariaten Analyse bestand.

Der Füllungsindex  $E/e'$  war in der AugUR-Subpopulation mit der IVRT septal und lateral univariat und multivariat signifikant assoziiert. Ein größerer Wert für  $E/e'$  ging mit einer

längeren IVRT einher. Dieses Verhalten beschrieben auch Rudko et al. 2008. Sie beobachteten eine Verlängerung der IVRT mit fortschreitender Beeinträchtigung der linksventrikulären Relaxation, sofern die Zeit im TDI über dem Mitralklappenannulus gemessen wurde, und postulierten die Verwendung der so gemessenen IVRT als Surrogatmarker der linksventrikulären aktiven Relaxation (44). Eine Vielzahl anderer Studien stellte dagegen eine U-förmige Beziehung von IVRT und diastolischer Dysfunktion bzw. deren Parameter fest: Bei einer Störung vom Grad I ist die IVRT wegen einer verlangsamten Relaxation und somit einem späteren Unterschreiten des atrialen Drucks durch den Ventrikel meist verlängert. Bei fortschreitender diastolischer Dysfunktion verkürzt sich die IVRT dagegen normalerweise aufgrund eines erhöhten linksatrialen Drucks wieder (U-förmige Beziehung) (12,23,27,41,45). Der Druck im linken Ventrikel unterschreitet den erhöhten linksatrialen Druck früher, weshalb die Füllungsphase eher eingeleitet wird (12). Wenn  $E/e'$  größer als 14 ist und somit eine diastolische Dysfunktion Grad III vorliegt, ist der linksatriale Druck meist erhöht und die IVRT folglich verkürzt (12). In der AugUR-Population ergab sich keine U-förmige, sondern eine lineare Beziehung zwischen  $E/e'$  und der IVRT mit ausbleibender Verkürzung der IVRT bei hohen Werten von  $E/e'$ . Dies könnte an der verhältnismäßig kleinen Anzahl an Proband/innen mit Werten für  $E/e'$  von über 14 liegen. Die allermeisten Teilnehmenden hatten, beurteilt an  $E/e'$ , maximal eine diastolische Dysfunktion Grad II, bei der normal noch keine verkürzte IVRT zu beobachten ist (Abbildung 13). Zum anderen könnte das beobachtete Phänomen darauf beruhen, dass sich die Dauer der IVRT bei diastolischer Dysfunktion je nach Messart anders verhält und sich die IVRT bei Bestimmung mittels TDI über dem Mitralklappenannulus mit fortschreitender diastolischer Dysfunktion nicht verkürzt (44). Um diesen Zusammenhang zu untersuchen, sollten weitere Studien folgen, die die Erhebung der Herzzeiten mittels TDI über dem Mitralklappenannulus mit der aktuell gebräuchlichsten Detektion mittels M-Mode durch das Mitralklappensegel vergleichen.

Im untersuchten Kollektiv war des Weiteren eine geringere EF mit einer längeren IVRT vergesellschaftet, wobei dieser Zusammenhang septal univariat und multivariat signifikant war und lateral nicht. In der klinischen Praxis dient die EF als wichtiger systolischer Funktionsparameter. Die IVRT korrelierte in dieser Dissertation bereits mittels  $E/e'$  mit einem Parameter der diastolischen Funktion. Eine längere IVRT wies demnach tendenziell auf eine schlechtere diastolische Funktion hin. Allerdings sind systolische und diastolische Funktion eng gekoppelt. Patient/innen mit erniedrigter EF haben nicht nur eine gestörte systolische, sondern auch eine beeinträchtigte diastolische Funktion (27). Des Weiteren ist der systolische



Kontraktionsgrad (long-axis systolic excursion) Hauptdeterminante für das frühe diastolische Bewegungsausmaß (long-axis early diastolic excursion) (34). So war es wenig erstaunlich, dass in dieser Subpopulation eine geringere systolische Funktion gemessen an einer kleineren EF mit einer längeren IVRT einherging. Übereinstimmend mit diesem Ergebnis beschrieben Jarnert et al. 2000 eine Verlängerung der IVRT bei systolischer Dysfunktion (41).

### 4.3 Einflussfaktoren auf die Veränderung der Herzzeiten

#### 4.3.1 Veränderung der Dauer der Herzzeiten von Baseline zu Follow-up

Die systolischen Herzzeiten waren im Mittel zum zweiten Untersuchungszeitpunkt länger und die diastolischen kürzer verglichen mit dem ersten Termin (Tabelle 30). Diese Auswertung beruhte auf den absoluten Messwerten der Herzzeiten, weshalb ein Einfluss einer HF-Änderung denkbar ist. Eine Erhöhung der HF geht mit einer Verkürzung der Systole und Diastole einher, wobei diese Tendenz bei der Diastole stärker ausgeprägt ist. Dementsprechend ändert sich das Verhältnis von Systole zu Diastole zugunsten der Systole (14). Dieses allgemein anerkannte Phänomen stand zumindest im Einklang mit den kürzeren diastolischen Herzzeiten zu Follow-up, da sich im Verlauf die durchschnittliche HF der Subpopulation leicht erhöhte (Tabelle 8).

Das Geschlecht hatte in der Querschnittsanalyse den größten Einfluss auf die systolischen Herzzeiten. Da sich die geschlechterspezifischen Anteile der ausgewerteten Proband/innen während der Untersuchung von Fragestellung 1 (n = 244) und 2 (n = 226) allerdings mit 0,4 % fast nicht unterschieden, schien ein Einfluss des Geschlechts auf die Veränderung der Herzzeiten unwahrscheinlich.

Zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung waren die Studienteilnehmenden im Durchschnitt drei Jahre älter als zuvor, was einen Einfluss des höheren Alters auf die veränderten Herzzeiten möglich macht. Diese Hypothese stand im Einklang mit der Verlängerung der IVCT von Baseline zu Follow-up, da sich im Rahmen der Querschnittsanalyse in der Subpopulation eine signifikante Verlängerung der IVCT mit höherem Alter ergab (septal 0,4 bzw. lateral 0,5 ms pro Jahr). Die Tendenz der ET-Länge im Verlauf ließ sich auf diese Weise allerdings nicht erklären. Denn sie verkürzte sich laut Querschnittsuntersuchung dieser Dissertation mit zunehmendem Alter, wohingegen sie von Baseline zu Follow-up durchschnittlich zunahm.

Ein Grund für die Verlängerung der ET bis zum zweiten Untersuchungszeitpunkt könnte die vermehrte Einnahme von AT-II-Antagonisten sein (31,3 statt vorher 25,5 %). Von den bei der Befragung erhobenen Medikamenten haben Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und Beta-Blocker einen Einfluss auf die Dauer der ET. In einer anderen Studie wurde beispielsweise gezeigt, dass Enalapril bei Patient/innen mit HFrEF mit einer Verlängerung der ET einhergeht (19). Die Einnahme von AT-II-Antagonisten nahm im Gegensatz zu der von ACE-Hemmern und Beta-Blockern innerhalb des AugUR-Kollektivs im Verlauf eindeutig zu und könnte einen Einfluss auf die Verlängerung der ET haben.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Veränderungen der Herzzeiten von Baseline zu Follow-up wohl jeweils von einem Zusammenspiel mehrerer Einflussfaktoren geprägt waren.

#### 4.3.2 Einflussfaktoren zu Baseline auf die Veränderung der Residuen der Herzzeiten

Zur Beantwortung der Fragestellung 2 „Welche Faktoren zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung haben Einfluss auf die Veränderungen der Herzzeiten im weiteren Verlauf?“ wurden zunächst die Residuen im Rahmen der linearen Regression von HF und Herzzeiten berechnet. Die Differenz der Residuen zu Follow-up und zu Baseline ergab die in der zweiten Fragestellung untersuchten abhängigen Variablen. Als potenzielle Einflussfaktoren wurden die in der Querschnittsanalyse univariat signifikanten Parameter betrachtet. Adjustiert wurde immer auf den individuellen Follow-up-Zeitraum und bei Signifikanz in einem zweiten Schritt zusätzlich auf Geschlecht und Alter.

Zwei signifikante Zusammenhänge ergaben sich in der longitudinalen Analyse der Residuen der Herzzeiten. Zum einen hatten Männer zu Follow-up eine längere FT septal verglichen zur Baseline-Untersuchung als Frauen. Zum anderen bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des diastolischen Blutdrucks zu Baseline und der Veränderung der FT lateral. Je höher der diastolische Blutdruck zu Baseline war, desto länger wurde die FT lateral im Verlauf. Dies passte nicht ganz zu den Resultaten der Querschnittsauswertung: Hier war ein höherer diastolischer Blutdruck mit einer signifikant kürzeren FT septal und lateral vergesellschaftet. Um den Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen näher zu analysieren und die dahinterliegenden Mechanismen zu verstehen, werden weitere Studien benötigt.

In der Querschnittsanalyse konnten zahlreiche signifikante Zusammenhänge zwischen den erhobenen Parametern und den Herzzeiten detektiert werden. In der longitudinalen Auswertung hatten dagegen nur zwei Variablen zu Baseline einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der Herzzeiten bis zur Follow-up-Untersuchung nach drei Jahren. Dies kann vermutlich auf den kurzen Abstand zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten zurückgeführt werden. Gegebenenfalls können nach der Auswertung des zweiten Follow-ups der AugUR-Studie, das sechs Jahre nach dem ersten Termin erfolgte, mehr Aussagen über Einflussfaktoren der Herzzeiten-Änderungen getroffen werden.

#### 4.4 Messmethoden der Herzzeiten

Die Arten, die vier Herzzeiten zu detektieren, änderten sich im Laufe der Zeit (19). In den 1960er Jahren wurden gleichzeitig ein EKG, ein Phonokardiogramm und der zentrale Arterienpuls aufgezeichnet. Aus der Kombination der Resultate konnte die Dauer der Herzzeiten bestimmt werden (37). In den 1990er Jahren trat eine neue Methode mittels Einsatz der Echokardiographie auf: Die Bestimmung mithilfe des PW-Doppler über dem Einfluss- und Ausflusstrakt des linken Ventrikels (15). Diese Methode ist anfälliger für Variationen aufgrund einer sich ändernden HF als neuere Vorgehensweisen, da durch die Messung an zwei unterschiedlichen Orten und somit in mehreren Bildschleifen eine Bestimmung während verschiedener Herzzyklen erfolgt (46).

Mithilfe des TDI kann dieses Problem umgangen und in einem einzigen Herzzyklus gemessen werden. Momentan bietet das TDI zwei Möglichkeiten zur Erhebung der Herzzeiten. Zum einen kann die regionale Myokardbewegung detektiert werden. Hierzu wird der PW-Doppler über dem Myokardgewebe platziert, z. B. wie in dieser Arbeit über dem septalen und lateralen Mitralklappenannulus (47,48). Zum andern kann ein TDI M-Mode durch das Mitralklappensegel gelegt werden. Letztere Methode ist der „konventionellen“ Art der Messung - über dem linksventrikulären Ein- und Ausflusstrakt - überlegen, da sie besser reproduzierbar ist als diese (46). Es ist die aktuell gebräuchlichste Vorgehensweise. Welche der beiden Messmethoden mit TDI sinnvoller ist, ist nicht genau geklärt. Allerdings ist ein Nachteil der Bestimmung über dem Myokard die Abhängigkeit von der kardialen Erregungsausbreitung und von regionalen Wandbewegungsstörungen. So war die IVRT septal beispielsweise in dieser Population wie auch in anderen Studien signifikant länger als lateral

(34), was mit dem Ablauf der Erregungsrückbildung gut zu erklären ist. Im Rahmen von regionalen Wandbewegungsstörungen wie nach einem Myokardinfarkt sollten die Zeiten mindestens an zwei Stellen des kardialen Gewebes bestimmt werden, um Verfälschungen zu vermeiden (12).

Selten angewandte Methoden zur Bestimmung der Herzzeiten wie mittels eines Seismokardiogramms oder einer Impedanz-Kardiographie spielen bisher nur in der Forschung eine Rolle (19).

Es ist anzumerken, dass aus verschiedenen Messarten unterschiedliche Werte für die Herzzeiten resultieren (46). Deshalb sind jeweils eigene Norm- und Cut-off-Werte zu generieren.

#### 4.5 Anwendungsmöglichkeiten

Die Nutzung der erhobenen Herzzeiten in der Zukunft erscheint vielversprechend. Angewendet werden könnte sie vor allem bei schlechter Bildqualität der Echokardiographien. Hier ist die EF und der GLS normalerweise schwieriger zu bestimmen als die Herzzeiten (16,20). Die ET als Detektor linksventrikulärer Funktion sollte etablierte Parameter wie die EF allerdings nicht ersetzen, sondern in bestimmten Fällen zusätzliche Informationen liefern (19). Anhand der Herzzeiten könnten Veränderungen der linksventrikulären Funktion detektiert und quantifiziert werden (49). Die ET könnte beispielsweise als Entscheidungshilfe für Therapie- und Kontrollabstände bei Patient/innen mit HFrEF dienen. Denn sie ist ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtsterblichkeit innerhalb dieser Gruppe (16).

Vorteile der Bestimmung der Herzzeiten sind die gute Reproduzierbarkeit, Einfachheit und Genauigkeit der Methode. Somit sind die Ergebnisse nicht so stark von der Erfahrung der Untersuchenden abhängig und zeitlich nicht so aufwendig wie andere Methoden zur Bestimmung der ventrikulären Funktion. Ein weiterer Vorteil der Herzzeiten-Detektion ist die Möglichkeit, auch alte Ultraschallgeräte verwenden und zudem bei nicht optimaler Bildqualität messen zu können (13,20). Die Bestimmung des GLS mittels Speckle-Tracking ist dagegen beispielsweise nur mit neuen Sonographiegeräten möglich. Nachteilig ist die Abhängigkeit der systolischen Herzzeiten von Vor- und Nachlast (20).

#### 4.6 Stärken und Schwächen der AugUR-Studie

Mit einer Subpopulation von 244 bzw. 226 Proband/innen der AugUR-Studie war das in dieser Dissertation untersuchte Kollektiv für die Beantwortung der Fragestellungen recht groß. Die hohe Anzahl an Teilnehmenden ist als Stärke anzusehen.

Außerdem wurden im Gegensatz zu den meisten Studien bezüglich der Herzzeiten im Rahmen dieser Arbeit alle vier Phasen gemessen. Gängig ist sonst eine Bestimmung der systolischen Zeitintervalle oder gar nur der ET, zum Teil wird auch der myokardiale Performance-Index (MPI), berechnet aus IVCT, ET, IVRT, untersucht. Die in dieser Arbeit erfolgte Quantifizierung aller vier Phasen machte eine ganzheitliche Betrachtung und Auswertung der Herzzyklen möglich.

Vorteilhaft war des Weiteren die Durchführung von Untersuchungen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten im Rahmen der AugUR-Studie, was eine longitudinale Auswertung zuließ. Dies macht die Arbeit noch vielschichtiger, indem Einflussfaktoren auf die Veränderungen der Herzzeiten im Verlauf untersucht werden konnten. Eine mögliche Attrition-Bias durch Ausscheiden von Teilnehmer/innen im Laufe der Studie wurde mithilfe der Auswahl der AugUR-Subpopulation größtenteils vermieden. Nur Proband/innen, die sowohl der Baseline- als auch der Follow-up-Untersuchung beiwohnten und an beiden Zeitpunkten eine Kurzechokardiographie erhielten, wurden ausgewertet. Allerdings konnten nicht immer alle Parameter bei allen Teilnehmenden gemessen werden.

Eine Selektionsbias wurde potenziell hervorgerufen, durch die Tatsache, dass die zufällig kontaktierten über 70-jährigen Menschen zum Universitätsklinikum gelangen mussten. Die Studienpopulation von AugUR umfasst somit nicht ein durchschnittliches Kollektiv von über 70-Jährigen, sondern repräsentiert die mobile ältere Bevölkerung.

Wie bei vergleichbaren Arbeiten barg auch diese Studie die Gefahr von erhöhten Messwerten für beispielsweise Blutdruck oder Puls aufgrund der Erhebung in einem klinischen Setting.

Anzumerken ist zuletzt eine nicht optimale Qualität der Echokardiographie-Bildschleifen, die vermutlich hervorgerufen wurde durch das recht alte Ultraschallgerät und die Durchführung der Messungen von Study Nurses anstatt ausgebildeten Kardiolog/innen.

## 4.7 Ausblick

Der Bestimmung der Herzzeiten, insbesondere der systolischen, kommt aktuell steigendes Interesse zu (19). So dient die ET in aktuellen Medikamentenstudien, die die systolische Funktion bei Patient/innen mit HFrEF einschätzen, als Maß für den Therapieeffekt. Ein Beispiel hierfür sind die aktuellen Untersuchungen zum selektiven kardialen Myosin-Aktivator Omecantiv Mecarbil (OM) (19,50). Durch die Stabilisation der Myosin-Köpfchen in der Ausgangsposition für die Kontraktion verbessert OM die kardiale Funktion, ohne in den Kalzium-Haushalt einzugreifen. Die ET verlängert sich, die EF, das Schlagvolumen und das Fractional Shortening werden gesteigert und die ventrikulären Volumina und die HF verringert (50). OM zeigte in der GALACTIC-HF-Studie eine Reduktion des kombinierten Outcomes von Herzinsuffizienz-Events und kardiovaskulärer Mortalität bei Patient/innen mit HFrEF verglichen mit der Placebo-Gruppe (51). Die Effekte von OM sind wohl stärker bei höhergradiger linksventrikulärer Dysfunktion (51,52). Das Symptom der reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit bei HFrEF kann laut der aktuellen METEORIC-HF-Studie mittels 20-wöchiger oraler OM-Gabe allerdings nicht verbessert werden (53). Trotzdem erscheint OM ein vielversprechendes neues Medikament zur Behandlung fortgeschrittener Herzinsuffizienz zu sein, weshalb sicherlich weitere Studien folgen werden (52).

Außerdem ist eine Aufnahme v.a. der systolischen Herzzeiten in Risikostratifizierungsscores und eine Anpassung der Therapie- und Kontrollabstände je nach Dauer der Herzzeiten denkbar. Denn die IVCT liefert beispielsweise signifikante prognostische Informationen über das Langzeit-Risiko des Auftretens einer Herzinsuffizienz (54) und eines Vorhofflimmerns (55) in der Allgemeinbevölkerung. Die begünstigte Entwicklung eines Vorhofflimmerns resultiert wohl aus einer steigenden atrialen Druckkurve während der IVCT und somit erhöhten Vorhofdrücken im Rahmen von verlängerten IVCTs. Dies bewirkt wiederum eine linksatriale Dilatation, Remodeling und Hypokontraktilität, alles Risikofaktoren für Vorhofflimmern (56). Auch die ET liefert prognostische Informationen, z.B. über das Auftreten einer Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung ohne kardiovaskuläre Erkrankungen (13) oder über die Gesamtmortalität (16) und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (17) bei Patient/innen mit HFrEF. Vor der Anwendung der Herzzeiten in der klinischen Praxis werden allerdings weitere Studien zur genaueren Analyse der Zusammenhänge benötigt (17).

Außerdem müssen Norm- und Cut-off-Werte für die Dauer der Herzzeiten generiert werden. Das verstärkte Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz und die erhöhte Gesamtmortalität bei einer Verringerung der ET besteht beispielsweise wohl nur im Bereich niedriger Werte der ET, was die Notwendigkeit von Cut-off-Levels zeigt (13). Aufgrund der je nach Art der Datenerhebung resultierenden unterschiedlichen absoluten Werte der Herzzeiten müssen verschiedene Grenzen für die jeweiligen Messmethoden generiert werden (13,19,34). Außerdem ist nicht ganz klar, welche Messmethode die vorteilhafteste ist oder ob sie je nach Begleitumständen unterschiedlich ausgewählt werden sollte. Die aktuell gebräuchlichste Bestimmung mittels TDI M-Mode über dem Mitralklappensegel scheint genauer zu sein als die früher konventionelle Methode mithilfe des PW-Dopplers über dem linksventrikulären Ein- und Ausflusstrakt (46). Wie die in dieser Dissertation angewendete Ermittlung der Herzzeiten mithilfe des TDIs über dem Mitralklappenannulus im Gegensatz zu den anderen etablierten Messarten abschneidet, ist nicht eindeutig geklärt. Allerdings erscheint sie aufgrund der punktuellen Messung am Herzen bei regionalen Wandbewegungsstörungen beispielsweise nach einem Myokardinfarkt und bei abnormer Erregungsausbreitung nachteilig. Die Herzzeiten sollten dann mindestens an zwei Stellen oder mittels einer anderen Methode bestimmt werden (12).

Des Weiteren sollten Studien durchgeführt werden, um bezüglich der bisher wenig erforschten diastolischen Zeiten IVRT und FT die Zusammenhänge innerhalb verschiedener Kollektive besser nachvollziehen zu können. Insbesondere das Verhalten der IVRT-Dauer mit fortschreitender diastolischer Dysfunktion bleibt bisher fraglich. Es sollte geklärt werden, ob sich die IVRT gemessen im TDI über dem Mitralklappenannulus in höheren Stadien der diastolischen Dysfunktion entgegen der bisherigen vielfachen Erkenntnisse mithilfe anderer Messmethoden verlängert anstatt verkürzt.

Um die Einflüsse auf die Veränderungen der Herzzeiten besser verstehen zu können, sollten weitere prospektive Kohortenstudien folgen. Die Auswertung des zweiten Follow-ups der AugUR Studie, das circa sechs Jahre nach dem ersten Termin erfolgte, könnte hierzu vielversprechende Daten zur mobilen älteren Bevölkerung liefern.

## 5 Zusammenfassung

Das kardiovaskuläre System erfährt mit zunehmendem Alter physiologischerweise zahlreiche Veränderungen. Aufgrund der im Langzeitvergleich immer älter werdenden Bevölkerung in Deutschland und des damit einhergehenden demographischen Wandels scheint das Verständnis dieser Prozesse noch wichtiger für die Medizin. Die in dieser Dissertation untersuchte Subpopulation der AugUR-Studie (n = 272) bestand aus über 70-jährigen mobilen Menschen (Durchschnittsalter 76,9 Jahre bei der Baseline- und 80,0 Jahre bei der Follow-up-Messung, Altersspanne insgesamt von 70 bis 98 Jahren). Diese Gruppe wurde wegen ihres hohen Alters sonst in Studien meist ausgeschlossen. Im Fokus stand die Auswertung der Dauer der vier Phasen eines Herzzyklus, welche mittels Tissue Doppler Imaging (TDI) über dem septalen und lateralen Mitralklappenannulus bestimmt wurden. Dabei bildeten die folgenden beiden Fragestellungen die Grundlage dieser Dissertation. Zum ersten: Wofür sind die Herzzeiten in der mobilen älteren Population der AugUR-Studie zu Baseline ein Marker? Und zum zweiten: Welche Faktoren zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung haben einen Einfluss auf die Veränderungen der Herzzeiten im weiteren Verlauf?

Die Herzzeiten stellen Parameter der systolischen und diastolischen Funktion dar, wobei die genauen Zusammenhänge und die Kriterien für eine Anwendung in der klinischen Praxis noch nicht abschließend geklärt sind. Diese Dissertation untersuchte die Einflussfaktoren auf die Herzzeiten in der AugUR-Subpopulation und auf die Veränderungen der Herzzeiten bis zur zweiten Untersuchung drei Jahre nach der ersten.

Mithilfe von linearen Regressionsmodellen wurden die Marker der vier Herzzeiten zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung univariat und multivariat bestimmt. In der abschließenden multivariaten Analyse waren Alter, Geschlecht, Ejektionsfraktion (EF) und Herzfrequenz (HF) signifikant mit der isovolumetrischen Kontraktionszeit (IVCT) assoziiert (jeweils septal und lateral, einzig die HF nur mit der IVCT lateral). Die Auswurfzeit (Ejektion Time, ET) war multivariat signifikant mit Alter, Geschlecht und HF vergesellschaftet. Auf die septale und laterale isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) hatten der diastolische Blutdruck und der Füllungsindex  $E/e'$  einen signifikanten Einfluss, auf die IVRT septal zusätzlich auch die EF, die HF und ein Schlaganfall in der Anamnese und auf die IVRT lateral zusätzlich das Geschlecht. Einen multivariat signifikanten Zusammenhang mit der Füllungszeit (FT) zeigten dagegen nur der diastolische Blutdruck und die HF.



Von der Baseline- zur Follow-up-Untersuchung wurden die systolischen Herzzeiten im Durchschnitt länger und die diastolischen kürzer. Die individuelle Dauer zwischen dem ersten und dem zweiten Termin hatte auf die IVCT lateral einen signifikanten Einfluss, weshalb sie in die Regressionsmodelle der multivariaten Analyse immer mit einbezogen wurde. Außerdem wurde die HF als entscheidender Faktor für die Dauer der Herzzeiten in alle longitudinalen Berechnungen mit aufgenommen, indem beim Regressionsmodell von HF und Herzzeiten die Residuen berechnet wurden und diese als abhängige Variablen der longitudinalen Auswertung fungierten. Die Höhe des diastolischen Blutdrucks zu Baseline hatte einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der FT lateral. Je höher der diastolische Blutdruck zu Baseline war, desto länger wurde die FT lateral im Verlauf. Außerdem hatten Männer zu Follow-up eine längere FT septal verglichen zur Baseline-Untersuchung als Frauen.

Insgesamt kann gesagt werden, dass die Detektion der vier Herzzeiten aktuell immer mehr an Interesse gewinnt. Die Herzzeiten scheinen in der klinischen Praxis zur Einschätzung der systolischen und diastolischen Funktion und zur Prädiktion von Outcomes angewendet werden zu können. Vorher sind allerdings weitere Studien nötig, die die Zusammenhänge genauer analysieren und Norm- und Cut-off-Werten für die verschiedenen Messmethoden generieren.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Künftige Bevölkerungsentwicklung in Deutschland [Internet]. 2019 [updated 2019 Aug 21; cited 2023 Jan 14]. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/\\_inhalt.html#\\_wy0zzl659](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#_wy0zzl659)
2. Obas V, Vasani RS. The aging heart. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(13):1367–82. doi:10.1042/CS20171156 Cited in: PubMed; PMID 29986877.
3. Linton P-J, Gurney M, Sengstock D, Mentzer RM JR, Gottlieb RA. This old heart: Cardiac aging and autophagy. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;8344–54. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.12.017 Cited in: PubMed; PMID 25543002.
4. Chen MS, Lee RT, Garbern JC. Senescence mechanisms and targets in the heart. *Cardiovasc Res*. 2022;118(5):1173–87. doi:10.1093/cvr/cvab161 Cited in: PubMed; PMID 33963378.
5. Pietri P, Stefanadis C. Cardiovascular Aging and Longevity: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(2):189–204. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.023 Cited in: PubMed; PMID 33446313.
6. Yoneyama K, Venkatesh BA, Bluemke DA, McClelland RL, Lima JAC. Cardiovascular magnetic resonance in an adult human population: serial observations from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):52. doi:10.1186/s12968-017-0367-1 Cited in: PubMed; PMID 28720123.
7. Nonnenmacher JM. Klinische Determinanten linksventrikulärer Masse – Daten aus einer populationsbasierten Studie in der mobilen älteren Bevölkerung (AugUR). 2021.
8. Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *American Journal of Cardiology*. 1989;64(16):1066–8. doi:10.1016/0002-9149(89)90816-3 Cited in: PubMed; PMID 2530879.
9. Feridooni HA, Dibb KM, Howlett SE. How cardiomyocyte excitation, calcium release and contraction become altered with age. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;8362–72. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.12.004
10. Bock S. Myokardialer Strain gewinnt in der Herzbildgebung an Bedeutung. *Medical Tribune*. 2021 Aug 15.
11. Vancheri F, Henein M. The impact of age on cardiac electromechanical function in asymptomatic individuals. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*. 2018;35(11):1788–94. doi:10.1111/ECHO.14145
12. Silbiger JJ. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(2):216–232.e2. doi:10.1016/J.ECHO.2018.11.011
13. Biering-Sørensen T, Querejeta Roca G, Hegde SM, Shah AM, Claggett B, Mosley TH, Butler KR, Solomon SD. Left Ventricular Ejection Time is an Independent Predictor of Incident Heart Failure in a Community based Cohort. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(7):1106–14. doi:10.1002/ejhf.928
14. Daut J. Herzmechanik. In: Brandes, Lang et al. (Hg.) 2019 – Physiologie des Menschen. p. 165–86.
15. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function - A study in normals and dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiology [Internet]*. 1995;26(6):357–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8558414/>
16. Alhakak AS, Sengeløv M, Jørgensen PG, Bruun NE, Johnsen C, Abildgaard U, Iversen AZ, Hansen TF, Teerlink JR, Malik FI, Solomon SD, Gislason G, Biering-Sørensen T. Left ventricular systolic ejection time is an independent predictor of all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(2):240–9. doi:10.1002/EJHF.2022
17. Patel PA, Ambrosy AP, Phelan M, Alenezi F, Chiswell K, van Dyke MK, Tomfohr J, Honarpour N, Velazquez EJ. Association Between Systolic Ejection Time and Outcomes in Heart Failure by Ejection Fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(7):1174. doi:10.1002/EJHF.1659
18. Correale M, Totaro A, Greco CA, Musaico F, Rosa F de, Ferraretti A, Ieva R, Di Biase M, Brunetti ND. Tissue Doppler Time Intervals Predict the Occurrence of Rehospitalization in Chronic Heart Failure: Data from the Daunia Heart Failure Registry. doi:10.1111/j.1540-8175.2012.01729.x
19. Alhakak AS, Teerlink JR, Lindenfeld J, Böhm M, Rosano GMC, Biering-Sørensen T. The significance of left ventricular ejection time in heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(4):541–51. doi:10.1002/ejhf.2125

20. Reant P, Dijos M, Donal E, Mignot A, Ritter P, Bordachar P, Dos Santos P, Leclercq C, Roudaut R, Habib G, Lafitte S. Systolic time intervals as simple echocardiographic parameters of left ventricular systolic performance: Correlation with ejection fraction and longitudinal two-dimensional strain. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(10):834–44. doi:10.1093/ejechocard/jeq084
21. Stark K, Olden M, Brandl C, Dietl A, Zimmermann ME, Schelter SC, Loss J, Leitzmann MF, Böger CA, Luchner A, Kronenberg F, Helbig H, Weber BHF, Heid IM. The German AugUR study: study protocol of a prospective study to investigate chronic diseases in the elderly. *BMC Geriatrics*. 2015;15(1). doi:10.1186/s12877-015-0122-0
22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006 Cited in: PubMed; PMID 19414839.
23. Hagendorff A, Stoebe S. Basiswissen Echokardiografie: "Ars echocardiographica" - Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose: Urban & Fischer; 2017. 392 p.
24. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, Horton K, Ogunyankin KO, Palma RA, Velazquez EJ. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1–64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004
25. Hien P. Grundlagen. In: Hien (Hg.) 1996 – Echokardiographie-Handbuch. p. 1–62. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-79902-0\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-79902-0_1)
26. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71. doi:10.1093/ehjci/jev014
27. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011
28. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography: Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension*. 1987;9(2):II-19-II-26. doi:10.1161/01.hyp.9.2\_pt\_2.ii19
29. Meric M, Yesildag O, Yuksel S, Soyul K, Arslanoglu M, Dursun I, Zengin H, Koprulu D, Yilmaz O. Tissue doppler myocardial performance index in patients with heart failure and its relationship with haemodynamic parameters. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(6):1057–64. doi:10.1007/s10554-014-0449-1
30. Simpson TF, Tyler JM, Thomas RC, Fang Q, Bibby D, Schiller NB. Mitral annular peak systolic and diastolic velocities are characteristic of healthy hearts: A Doppler tissue imaging study. *Echocardiography*. 2019;36(3):433–8. doi:10.1111/echo.14247
31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Oxford University Press; 2016;37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206819/>
32. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2002;15(2):167–84. doi:10.1067/mje.2002.120202
33. Boudoulas H. Systolic time intervals. *European Heart Journal*. 1990;11 Suppl I(SUPPL. I):93–104. doi:10.1093/EURHEARTJ/11.SUPPL\_I.93
34. Roger E. Peverill. Aging and the relationships between long-axis systolic and early diastolic excursion, isovolumic relaxation time and left ventricular length-Implications for the interpretation of aging effects on e'. *PLoS ONE*. 2019;14(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0210277

35. Vancheri F, Vancheri S, Henein MY. Effect of Age on Left Ventricular Global Dyssynchrony in Asymptomatic Individuals: A Population Study. *Echocardiography* (Mount Kisco, N.Y.). 2016;33(7):977–83. doi:10.1111/echo.13218 Cited in: PubMed; PMID 27018994.
36. Boudoulas H, Lewis RP, Sherman JA, Bush CA, Dalamangas G, Forester WF. Systolic Time Intervals in Atrial Fibrillation. *Chest*. 1978;74(6):629–34. doi:10.1378/chest.74.6.629
37. Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD. Systolic Time Intervals in Heart Failure in Man. *Circulation*. 1968;37(2):149–59. doi:10.1161/01.CIR.37.2.149
38. Willems JL, Roelandt J, Geest H de, Kesteloot H, Joossens JV. The Left Ventricular Ejection Time in Elderly Subjects. *Circulation*. 1970;42(1):37–42. doi:10.1161/01.CIR.42.1.37
39. Biering-Sørensen T, Mogelvang R, Knegt MC de, Olsen FJ, Galatius S, Jensen JS. Cardiac time intervals by tissue doppler imaging M-mode: Normal values and association with established echocardiographic and invasive measures of systolic and diastolic function. *PLoS ONE*. 2016;11(4). doi:10.1371/journal.pone.0153636
40. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, Stoylen A. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(2):176–83. doi:10.1093/ejechoard/jep194 Cited in: PubMed; PMID 19946115.
41. Jarnert C, Mejhert M, Ring M, Persson H, Edner M. Doppler tissue imaging in congestive heart failure patients due to diastolic or systolic dysfunction: a comparison with Doppler echocardiography and the atrio-ventricular plane displacement technique. *European Journal of Heart Failure*. 2000;2(2):151–60. doi:10.1016/S1388-9842(00)00075-1
42. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of Diastolic Function of the Heart: Background and Current Applications of Doppler Echocardiography. Part II. Clinical Studies. *Mayo Clinic Proceedings*. 1989;64(2):181–204. doi:10.1016/S0025-6196(12)65673-0
43. Feigenspan A. Herzerregung und Herzmechanik. In: *Prinzipien der Physiologie: Springer Spektrum*, Berlin, Heidelberg; 2017. p. 249–84. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-54117-3\\_6](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-54117-3_6) de.
44. Rudko R, Przewlocki T, Pasowicz M, Biernacka B, Kablak-Ziembicka A, Tracz W. IVRT'/IVRT Index Is a Useful Tool for Detection of Elevated Left Ventricular Filling Pressure in Patients with Preserved Ejection Fraction. *Echocardiography* (Mount Kisco, N.Y.). 2008;25(5):473–81. doi:10.1111/J.1540-8175.2008.00644.X
45. Hummel YM, Liu LCY, Lam CSP, Fonseca-Munoz DF, Damman K, Rienstra M, van der Meer P, Rosenkranz S, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Hoendermis ES. Echocardiographic estimation of left ventricular and pulmonary pressures in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a study utilizing simultaneous echocardiography and invasive measurements. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1651–60. doi:10.1002/ejhf.957 Cited in: PubMed; PMID 28984057.
46. Biering-Sørensen T, Mogelvang R, Pedersen S, Schnohr P, Sogaard P, Jensen JS. Usefulness of the myocardial performance index determined by tissue doppler imaging m-mode for predicting mortality in the general population. *American Journal of Cardiology*. 2011;107(3):478–83. doi:10.1016/J.AMJCARD.2010.09.044
47. Tekten T, Onbasili AO, Ceyhan C, Unal S, Discigil B. Novel approach to measure myocardial performance index: Pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography*. 2003;20(6):503–10. doi:10.1046/J.1540-8175.2003.03086.X
48. Chang S-M, Lin C-C, Hsiao S-H, Lee C-Y, Yang S-H, Lin S-K, Huang W-C. Pulmonary hypertension and left heart function: insights from tissue Doppler imaging and myocardial performance index. *Echocardiography*. 2007;24(4):366–73. doi:10.1111/j.1540-8175.2007.00405.x Cited in: PubMed; PMID 17381645.
49. Tavakolian K. Systolic Time Intervals and New Measurement Methods. *Cardiovascular Engineering and Technology*. 2016;7(2):118–25. doi:10.1007/s13239-016-0262-1
50. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Legg JC, Büchele G, Varin C, Kurtz CE, Malik FI, Honarpour N. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(4):329–40. doi:10.1016/J.JCHF.2019.12.001
51. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sørensen T, Böhm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlström U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett

- JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura S-I, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI, Kurtz CE. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105–16. doi:10.1056/NEJMoa2025797 Cited in: PubMed; PMID 33185990.
52. Tomasoni D, Vishram-Nielsen JKK, Pagnesi M, Adamo M, Lombardi CM, Gustafsson F, Metra M. Advanced heart failure: guideline-directed medical therapy, diuretics, inotropes, and palliative care. *ESC heart failure*. 2022;9(3):1507–23. doi:10.1002/EHF2.13859
53. Lewis GD, Voors AA, Cohen-Solal A, Metra M, Whellan DJ, Ezekowitz JA, Böhm M, Teerlink JR, Docherty KF, Lopes RD, Divanji PH, Heitner SB, Kupfer S, Malik FI, Meng L, Wohltman A, Felker GM. Effect of Omecamtiv Mecarbil on Exercise Capacity in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The METEORIC-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(3):259–69. doi:10.1001/jama.2022.11016 Cited in: PubMed; PMID 35852527.
54. Alhakak AS, Møgelvang R, Schnohr P, Modin D, Brainin P, Gislason G, Biering-Sørensen T. The cardiac isovolumetric contraction time is an independent predictor of incident heart failure in the general population. *International journal of cardiology*. 2020;31281–6. doi:10.1016/j.ijcard.2020.03.046 Cited in: PubMed; PMID 32247573.
55. Alhakak AS, Brainin P, Møgelvang R, Jensen GB, Jensen JS, Biering-Sørensen T. The cardiac isovolumetric contraction time is an independent predictor of incident atrial fibrillation and adverse outcomes following first atrial fibrillation event in the general population. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. 2020;21(1):49–57. doi:10.1093/EHJCI/JEZ059
56. Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011;124(20):2264–74. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893 Cited in: PubMed; PMID 22083148.

## 7 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Klaus Stark. Er unterstützte mich jederzeit mit hilfreichen Ideen und Verbesserungsvorschlägen. Durch seine unmittelbaren und wertvollen Tipps und die Korrektur der Dissertation trug er maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit bei. Außerdem waren mir seine motivierenden und bestärkenden Gespräche eine wichtige Stütze.

Des Weiteren danke ich meinem Betreuer PD Dr. Alexander Dietl ganz herzlich. Er führte mich ausführlich und geduldig in die echokardiographische Auswertung ein und beriet mich bei inhaltlichen Fragen. Die gute langjährige Zusammenarbeit schätzte ich sehr.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeitenden des Lehrstuhls für Genetische Epidemiologie inklusive des Teams der AugUR-Studie. Das freundschaftliche Miteinander und gute Arbeitsklima bereicherten meine Zeit während der Datenerhebung.

Des Weiteren danke ich allen Proband/innen der AugUR-Studie, die diese Dissertation überhaupt erst möglich gemacht haben. Durch das Aufbringen ihrer Zeit leisteten sie einen großen Beitrag für die Forschung zu den altersbedingten Veränderungen des Körpers.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meinen Eltern bedanken: Bei meinem Vater für das Korrekturlesen und sein offenes Ohr und bei meiner Mutter für ihre Motivation. Beide standen mir stets zur Seite.